

**Acary Souza Bulle Oliveira**

*Universidade Federal de São Paulo*

*UNIFESP – EPM*

*ABRELA*



# ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

## TRATAMIENTO

# **Acary Souza Bulle Oliveira**

## **Conflitos de interesses – “disclosures”**

### **✓ CONFERENCISTA EM EVENTOS NACIONAIS E INTERNACIONAIS PATROCINADOS POR INDUSTRIA FARMACÊUTICA (IF)**

**BAXTER  
GENZYME  
INVEL  
PFIZER  
SANOFI AVENTIS**

### **✓ INVESTIGADOR EM ENSAIOS CLÍNICOS PATROCINADOS POR IF**

**IONIS  
PFIZER  
SANOFI AVENTIS**

### **✓ PROJETOS FINANCIADOS POR ORGANISMOS DE FINANCIAMENTO**

**CAPES  
FAPESP**

### **✓ COLABORADOR DE ASSOCIAÇÕES NÃO GOVERNAMENTAIS**

**ABrELA  
ABRASPP  
ABRAMI  
VERDE VIDA SAÚDE**

# TRATAMENTO

- ✓ ATO OU EFEITO DE TRATAR
- ✓ MANEIRA DE TRATAR ALGUÉM
- ✓ MANEIRA DE OPERAR SOBRE CERTAS MATÉRIAS QUE SE DESEJA TRANSFORMAR

DICIONÁRIO AURÉLIO

# TRATAMENTO

**DERIVA DE TRATO,**

**DO VERBO LATINO TRACTO, TRATARE**

**EM FRANCÊS (TRAITEMENT)**

**INCORPORADO AO VOCABULÁRIO MÉDICO EM 1636**

**EM INGLÊS (TREATMENT) É UMA PARTE DA MEDICINA**

**INCORPORADO AO VOCABULÁRIO MÉDICO EM 1744**

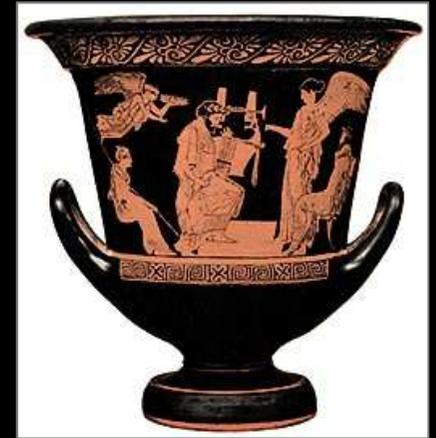
**EM PORTUGUÊS**

**PALAVRA PRESENTE DESDE O SÉCULO XIII,**

**MAS EMPREGADA COMO TERMO MÉDICO SÓ EM 1845.**

**(3ª EDIÇÃO DO DICIONÁRIO DE CONSTÂNCIO, 1845)**

# TRATAMENTO



## ✓ TRATAMENTO DEGRADANTE

Quando há humilhação de alguém perante si mesmo e perante os outros, ou leva a pessoa a agir contra a vontade ou consciência;

## ✓ TRATAMENTO DESUMANO

É o tratamento degradante que provoca grande sofrimento mental ou físico e que na situação específica é injustificável, impondo esforço que vai além dos limites humanos razoáveis;

## ✓ TRATAMENTO CRUEL

Intensifica o sofrimento da vítima desnecessariamente revelando no agente uma brutalidade além do normal.

# TRATAMENTO FÚTIL

## FUTILE : DO LATIM

VASO CUJO FUSO PODE SER ESTREITO, NÃO PERMITINDO QUE SE MANTENHA DE PÉ, PORTANTO, DEIXANDO ESCAPAR O SEU CONTEÚDO .

## SIGNIFICADO

QUALQUER COISA INÚTIL, QUE NÃO PRESTA, QUE NÃO DÁ RESULTADO.

**TRATAMENTO FÚTIL** = TRATAMENTO EM VÃO

# TRATAMENTO - EM MEDICINA

## TERAPIA

**THERAPEIA: DO GREGO, DO VERBO THERAPEÚO  
PRESTAR CUIDADOS MÉDICOS  
TERMO USADO POR HIPÓCRATES E GALENO**

## TERAPÊUTICA

**TRADUÇÃO DO GREGO THERAPEUTKÉ  
A ARTE, A CIÊNCIA DE ESCOLHER AS TERAPIAS ADEQUADAS**

## É UMA PARTE DA MEDICINA

**ANAMNESE  
DIAGNÓSTICO  
PROGNÓSTICO  
TRATAMENTO**

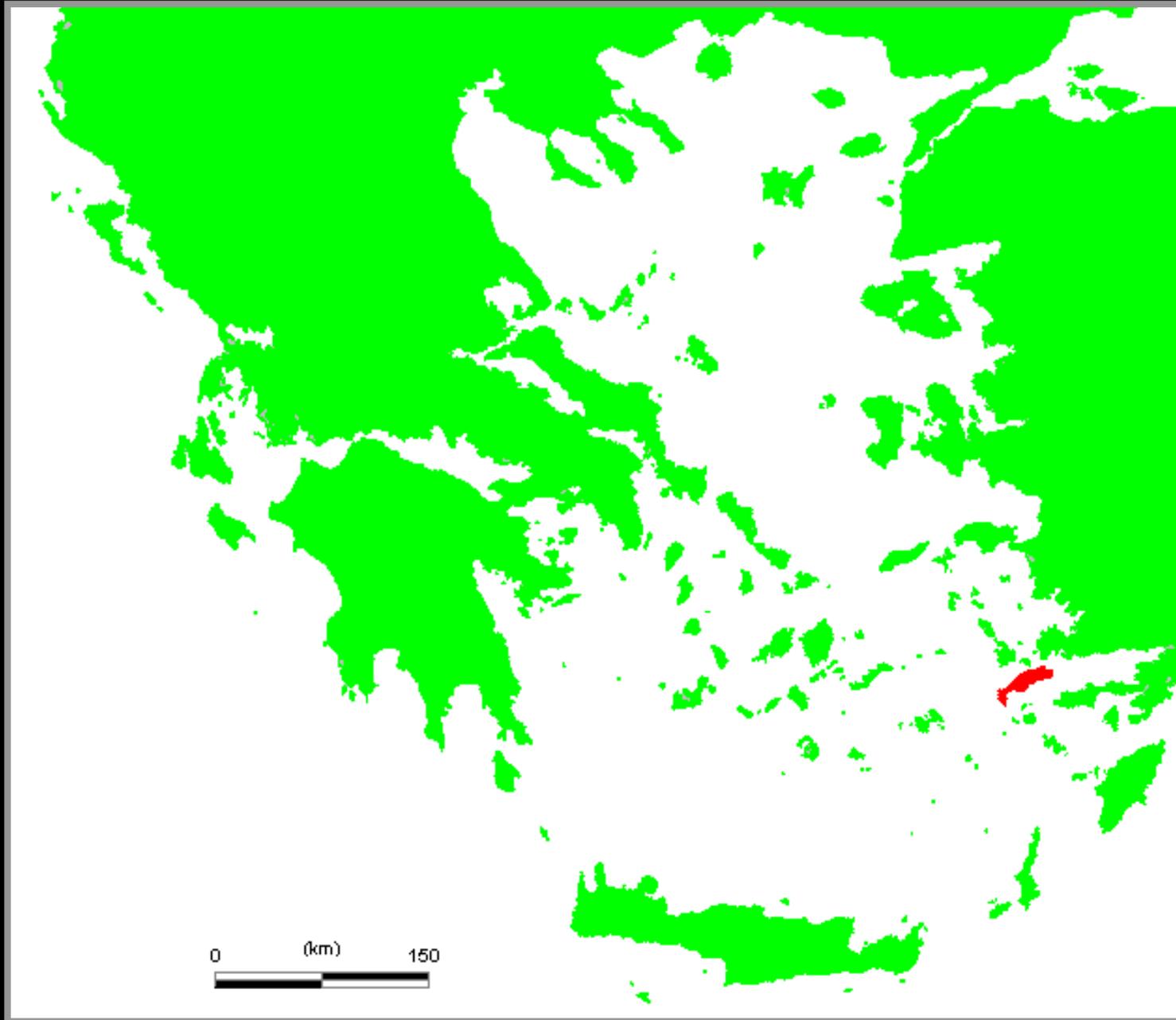
# TRATAMENTO - EM MEDICINA

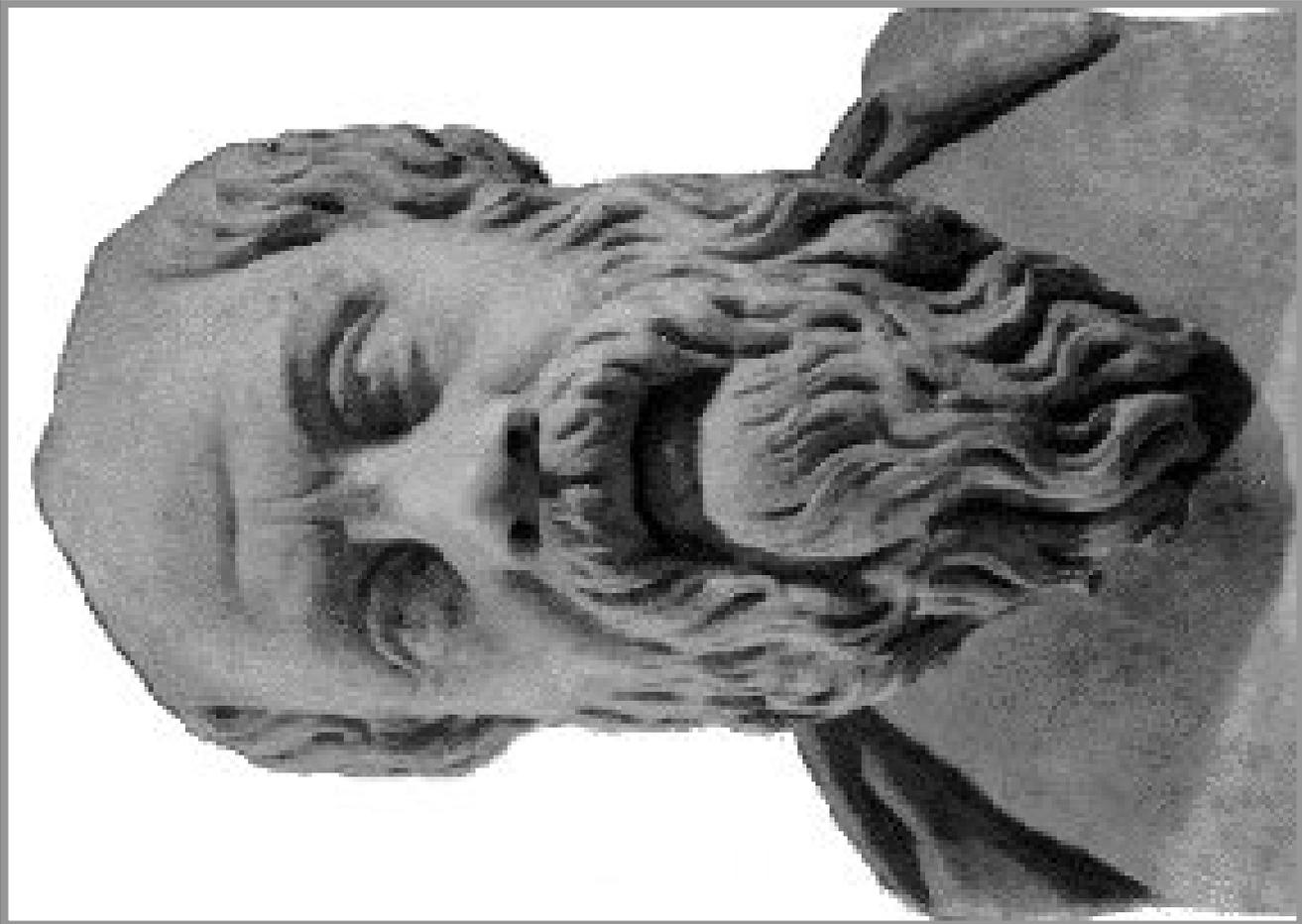
- ✓ CONJUNTO DE MEIOS POSTOS EM PRÁTICA PARA COMBATER UMA DOENÇA;
- ✓ CONJUNTO DE MEIOS DE QUALQUER TIPO CUJA FINALIDADE É A CURA OU ALÍVIO DE ENFERMIDADE OU SINTOMAS

**DICIONÁRIO AURÉLIO**

# TRATAMENTO e HISTÓRIA

# ILHA DE CÓS





# O PLÁTANO DE HIPÓCRATES



**Os plátanos são árvores do gênero *Platanus* da família Platanaceae, as quais são nativas da Eurásia e América do Norte**



**Eu juro por Apolo, o médico; e por Esculápio, Higéia, Panacéia, tendo todos os deuses e deusas como minhas testemunhas que, de acordo com minha habilidade e julgamento, mantereí este Juramento e este contrato:**

**Eu vou nutrir a mesma afeição que tenho para com meus pais àquele indivíduo que me ensinou esta arte, ser dele um parceiro na vida e preencher suas necessidades quando requisitado; considerar os filhos dele como iguais aos meus próprios irmãos, e ensinar-lhes esta arte caso desejem aprendê-la, sem pagamento ou contrato; e que através das regras, aulas e todos os demais métodos de instrução pré-estabelecidos, transmitirei um conhecimento da arte para meus próprios filhos e para os filhos de meus professores, e para os estudantes presos a este contrato e que proferiram este Juramento à lei da medicina, mas não a outros.**

**Também prescreverei regimes de estilo de vida que beneficiem meus pacientes, de acordo com minha melhor capacidade e julgamento, e eu não vou lhes causar mal ou causar-lhes maus tratos.**

**Eu não darei droga letal para ninguém, caso isso me seja solicitado, nem aconselharei tal procedimento; e similarmente, não darei a uma mulherum pessário que lhe provoque um aborto.**

**Na pureza e de acordo com a lei divina, cumprirei minha vida e minha arte. Eu não utilizarei a faca, nem mesmo naqueles que sofrem de cálculos, mas deixarei essa tarefa para aqueles que foram treinados nesta arte.**

**Em qualquer casa que eu vá, entrarei pelo benefício do doente, evitando qualquer ato voluntário de impropriedade ou corrupção, incluindo a sedução de mulheres ou homens, sejam eles livres ou escravos.**

**Qualquer coisa que eu veja ou escute nas vidas de meus pacientes, seja em conexão com minha prática profissional ou não, e que não convenham ser comentadas do lado de fora, eu mantereiretas, considerando todas essas coisas como privativas.**

**Contanto que eu mantenha este Juramento fielmente e sem corrupção, que me possa ser permitido partilhar plenamente da vida e da prática de minha arte, ganhando o respeito de todos os homens por todos os tempos. No entanto, caso eu transgrida e viole este Juramento, possa o contrário ser meu destino.**

# HIPÓCRATES

## OBRA "CORPUS HIPOCRATICUM"

### "AFORISMOS"

(SEÇÃO VII, NÚMERO 87)

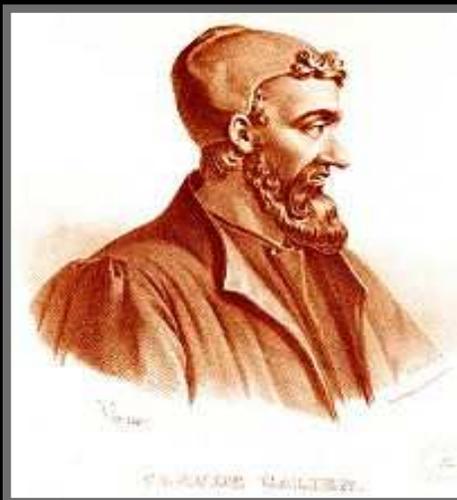
**"AS MOLÉSTIAS QUE NÃO SÃO CURADAS COM REMÉDIOS,  
CURAM-SE COM FERRO;**

**AS QUE NÃO SÃO CURADAS COM O FERRO,  
CURAM-SE COM O FOGO;**

**E AS QUE NÃO SÃO CURADAS COM O FOGO,  
SÃO CONSIDERADAS INCURÁVEIS".**



# GALENO: 129-200



**Cláudio Galeno** ou **Élio Galeno**, em latim *Claudius Galenus* e grego **Κλαύδιος Γαληνός**  
mais conhecido como **GALENO DE PÉRGAMO**

- ✓ **MÉDICO E FILÓSOFO ROMANO DE ORIGEM GREGA.**
- ✓ **NASCEU EM PÉRGAMO, ESMIRNA (ATUAL IZMIR), ÁSIA MENOR**

Onde havia um famoso templo de **ESCULÁPIO**

Era um grande centro cultural e intelectual, notável por sua biblioteca (expandida por Eumenes II)

# Abu'l-Qasim Khalaf ibn 'Abbas al-Zaharawi

em árabe: أبو القاسم خلف بن عباس الزهراوي

latinizado como Abulcasis (ou **Albucasis**)

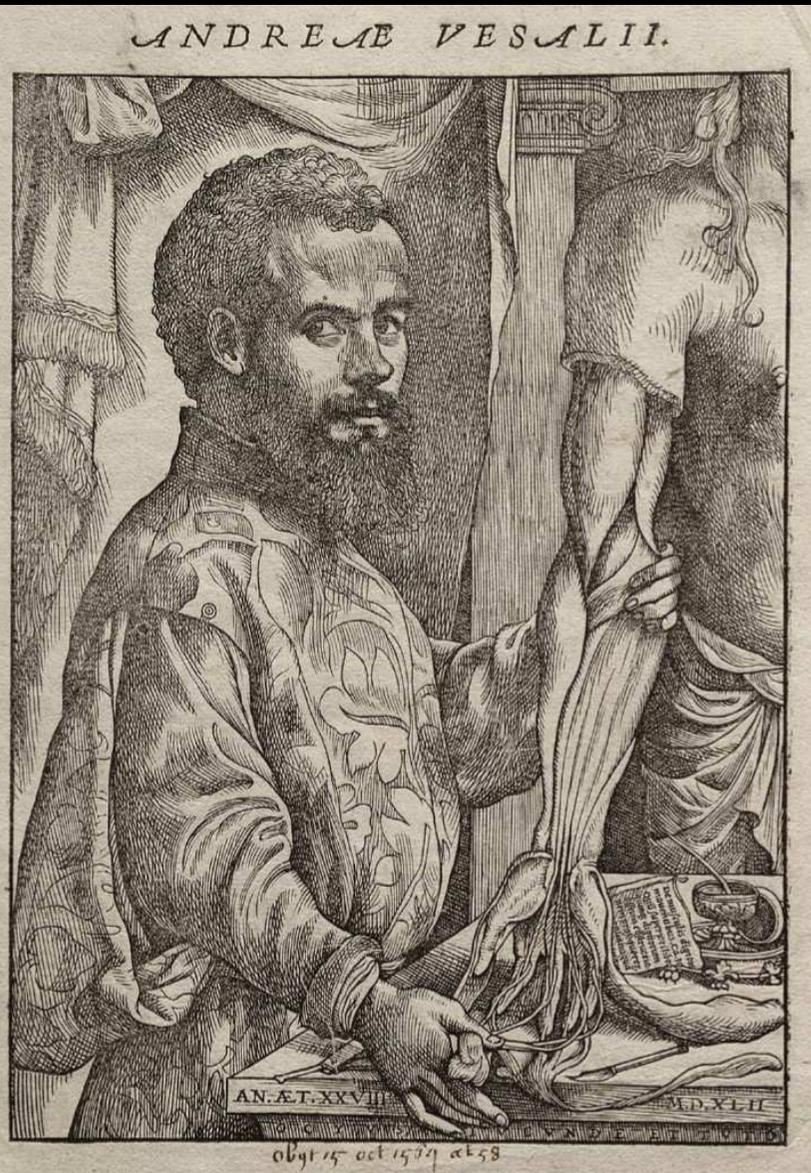
(Medina Al-Azhara, 936 - 1013)



- ✓ Escreveu enciclopédia médica com trinta tratados, o "al-Tasri li-man 'ajiza 'an al-ta'li", terminada por volta do ano 1000, vocacionado para estudantes e praticantes.
- ✓ Este tratado aborda temas de medicina, cirurgia, farmácia, matéria médica, química farmacêutica e cosmética, etc.
- ✓ Livro de cirurgia com 56 capítulos dedicado à cauterização que contém algumas ilustrações.
- ✓ A segunda parte refere-se a obstetrícia e operações, incluindo litotomia, amputações por gangrena e tratamento de fraturas. Mencionou inúmeros instrumentos, sondas, tesouras, pinças, bisturis, espelhos e refere os problemas da coagulação sanguínea, etc... Descreveu a posição obstétrica elevada, hoje denominada por Walcher- Trendelenburg e caracterizou o método de extração da cabeça do bebê durante o parto e umas colheres com forma de tenazes com a mesma finalidade que os atuais fórcepes.

# ANDREAS VESALIUS: (1514 - Bruxelas / 1564 - Zakynthos - Grécia)

## PAI DA ANATOMIA MODERNA



- ✓ Dificuldade de dissecções em Paris, UNIVERSIDADE DE PÁDUA  
Graduou-se em medicina em 1538
- ✓ Cemitérios em busca de ossadas de criminosos e vítimas de pragas
- ✓ 1538 publicou seu primeiro trabalho, as *Tabulae Sex*, um conjunto de seis desenhos de anatomia feitos por ele próprio
- ✓ De forma a mostrar pequenos detalhes a grandes plateias e para ter alguma coisa que lhe ajudasse nas palestras quando não havia cadáveres disponíveis, Vesalius desenhou mapas dos órgãos humanos, que pendurou na sala de aula.

# HOSPITAL

## ERA CRISTÃ: idade média

- ✓ Du Cange (História Bizantina, II, "*Constantinopolis Christiana*") enumera 35 estabelecimentos desse tipo apenas nessa cidade. Entre os estabelecimentos surgidos posteriormente, em Constantinopla, os mais notáveis foram o "*Orphanotrophium*", fundado por Aleixo I (1081-1118), e o hospital dos Quarenta Mártires, fundado por Isaac II (1185-1195).



ruínas do xenodochium de Mazona

Os nomes dos primeiros hospitais eram derivados do grego e designavam o objetivo principal de cada instituição:

“*Nosocomium*” para os doentes,

“*Brephotrophium*” para enjeitados,

“*Orphanotrophium*” para os órfãos,

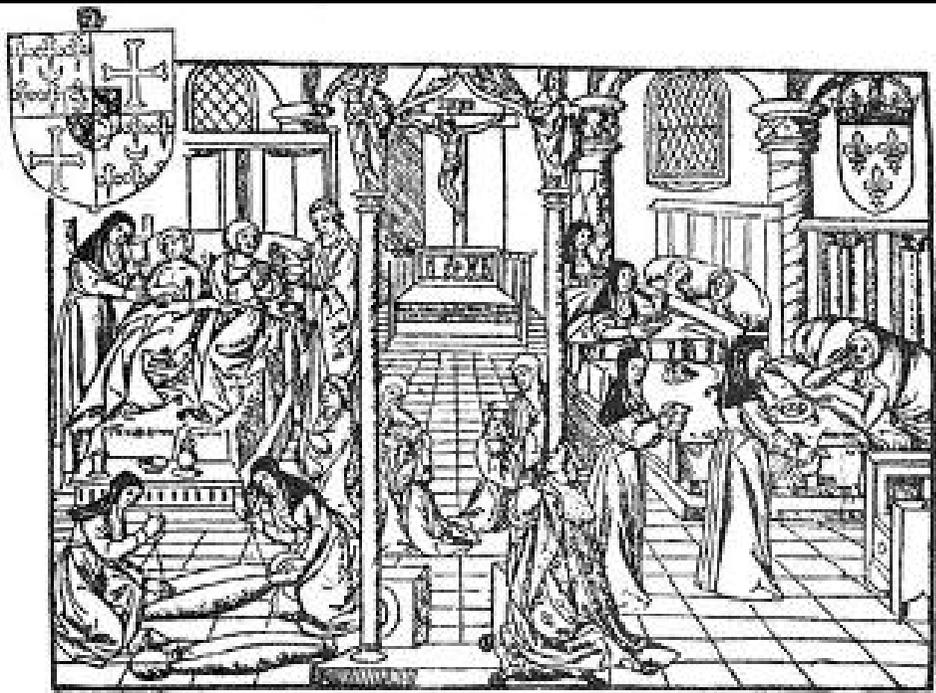
“*Ptochium*” para os pobres que eram incapazes de trabalhar,

“*Gerontochium*” para idosos

“*Xenodochium*” para peregrinos pobres ou doentes

# HÔTEL – DIEU DE PARIS

(“Hotel de Deus”)



- ✓ MAIS ANTIGO “HOSPITAL” DE PARIS
- ✓ FUNDADO POR SAINT-LANDRY, Bispo de Paris (São Landerico de Paris, 661)

**Hôtel-Dieu** por volta do ano 1500

(no fundo da ala, observa-se um altar para que os doentes pudessem ter a Missa)

# ELIZABETH FRY - "angel of prisons"

(1780 – 1845)



✓ **FAMÍLIA RELIGIOSA**

✓ **MATRIMÔNIO**

COM IMPORTANTE COMERCIANTE

✓ **FILHOS:**

11

✓ **AOS 33 ANOS, VISITA A UM PRESÍDIO (Newgate prison)**  
CONDIÇÕES MISERÁVEIS

“Fry was shocked at the squalid and unsanitary conditions she found the prisoners in”.

✓ **MISSÃO**

MELHORA DAS CONDIÇÕES DE VIDA

✓ **CRIAÇÃO DE INSTITUIÇÃO**

SEMELHANTE DE KAISERSWERTH

ESCOLA DE ENFERMAGEM

QUE MAIS TARDE INSPIROU FLORENCE NATHINGALE



MRS. FRY READING TO THE PRISONERS IN NEWGATE.

Painted by J. Barrett.

# FLORENCE NATHTINGALE



# ENFERMAGEM



**A primeira Escola de Enfermagem fundada no Brasil recebeu o seu nome. Anna Nery que, como Florence Nightingale, rompeu com os preconceitos da época que faziam da mulher prisioneira do lar**

# Hospital Salpêtrière - Paris

(SALITRE = UM INGREDIENTE DA PÓLVORA)



- ✓ Projetado por Louis Le Vau e construído no século XVII.
- ✓ Convertido em depósito de pobres, mendigos, desocupados e marginais diversos, que pudessem perturbar a ordem da cidade de Paris.
- ✓ Prisão para prostitutas e local para manter afastados da sociedade os doentes mentais.
- ✓ Hospital psiquiátrico para mulheres.

# JEAN MARTIN CHARCOT



Cornil (1), Philippe Burty (2), Debove (3), Mathias-Duval (4), Jean-Baptiste Charcot (5), Alexis Joffroy (6), **Jean-Martin Charcot (7)**, Joseph François Félix Babinski (8), Lebas (10), Le Lorrain (11), Guinon (12), Desiré Maglaire Bourneville (13), Gilbert-Louis-Siméon Ballet (14), H. Berbez (15), Gombault (17), Pierre Marie (18), Charles-Samson Féré (19), Paul-Marie-Louis Pierre (20), **Blanche Wittman (a paciente, 21)**, Marduerite Bottard (a bedel, 22), Ecary (a enfermeira, 23), Londe (24), P. Berbez (25), Jules Clarette (26), Alfred Naquet (27), Vigouroux (28), Brissaud (30) e Georges Gilles de La Tourette (31).

# JEAN-MARTIN CHARCOT

(1825-1893)

1869 - Charcot e Joffroy

Catherine Aubel (1837-1869)

**INÍCIO:** 28 anos, no puerpério.

**QUADRO CLÍNICO:** Fraqueza apendicular;  
atrofia, fasciculações;  
“rigidez” moderada;  
envolvimento bulbar: língua atrófica;  
sem envolvimento sensitivo ou cognitivo.

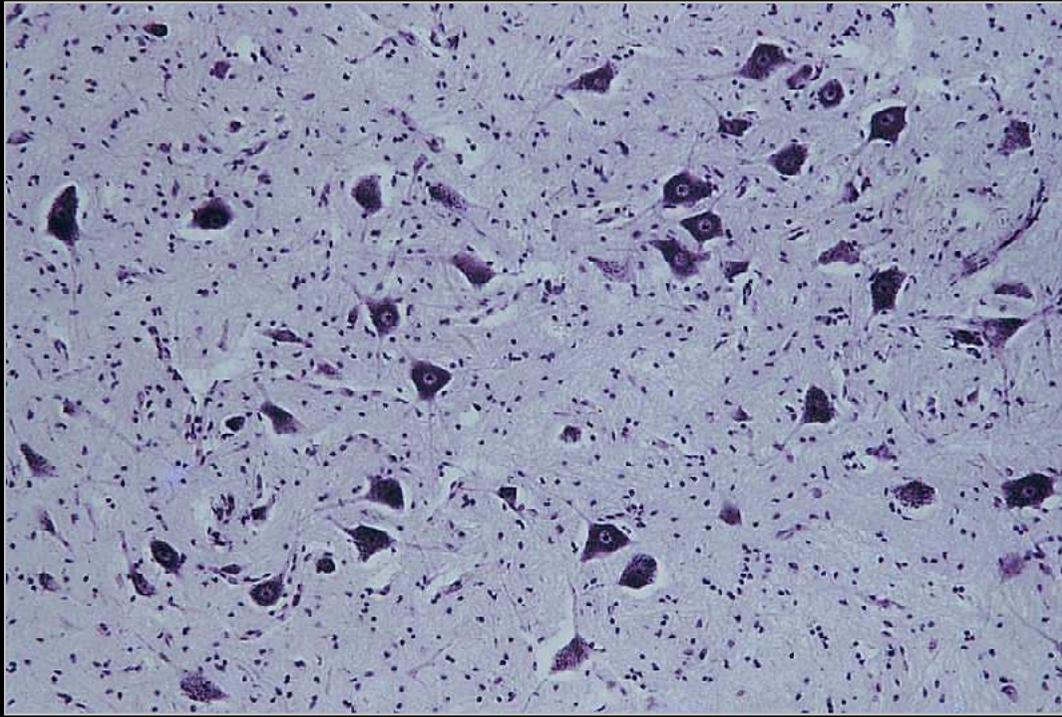
**EVOLUÇÃO:** 5 anos.



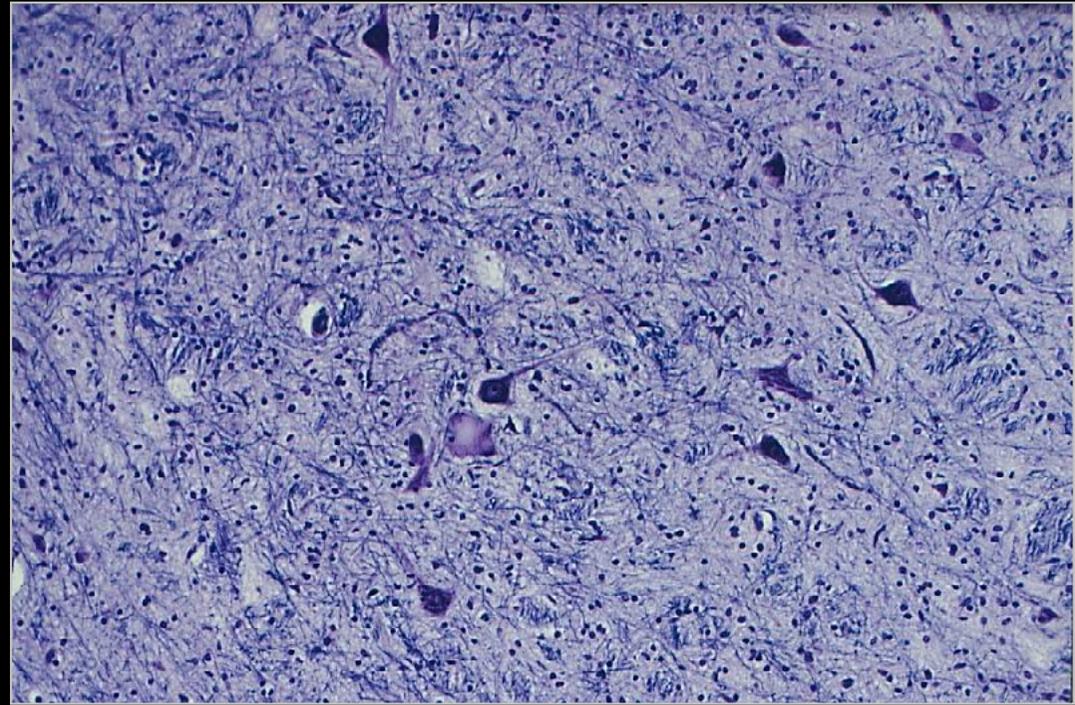


# ETIOPATOGENIA

NORMAL

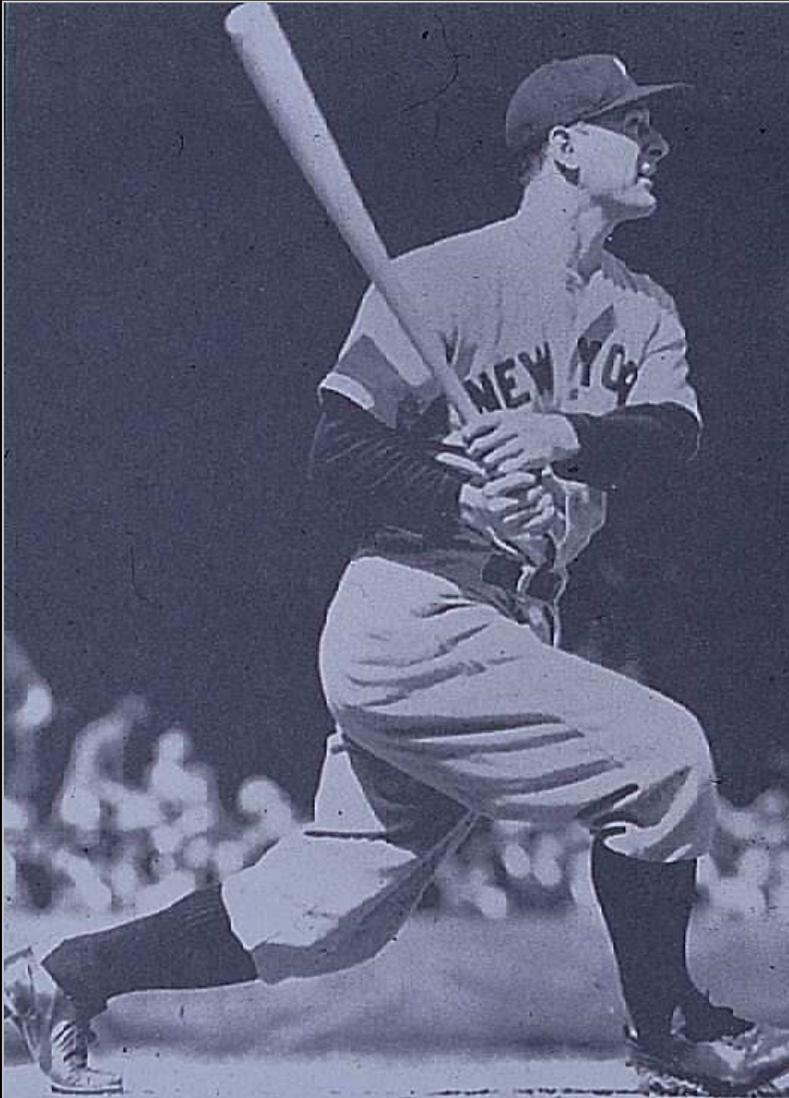


ELA



CORNO ANTERIOR DA MEDULA

# LOU GEHRIG



✓ CAVALO DE AÇO

✓ FELIZ

✓ PESSOA MUITO ESPIRITUOSA

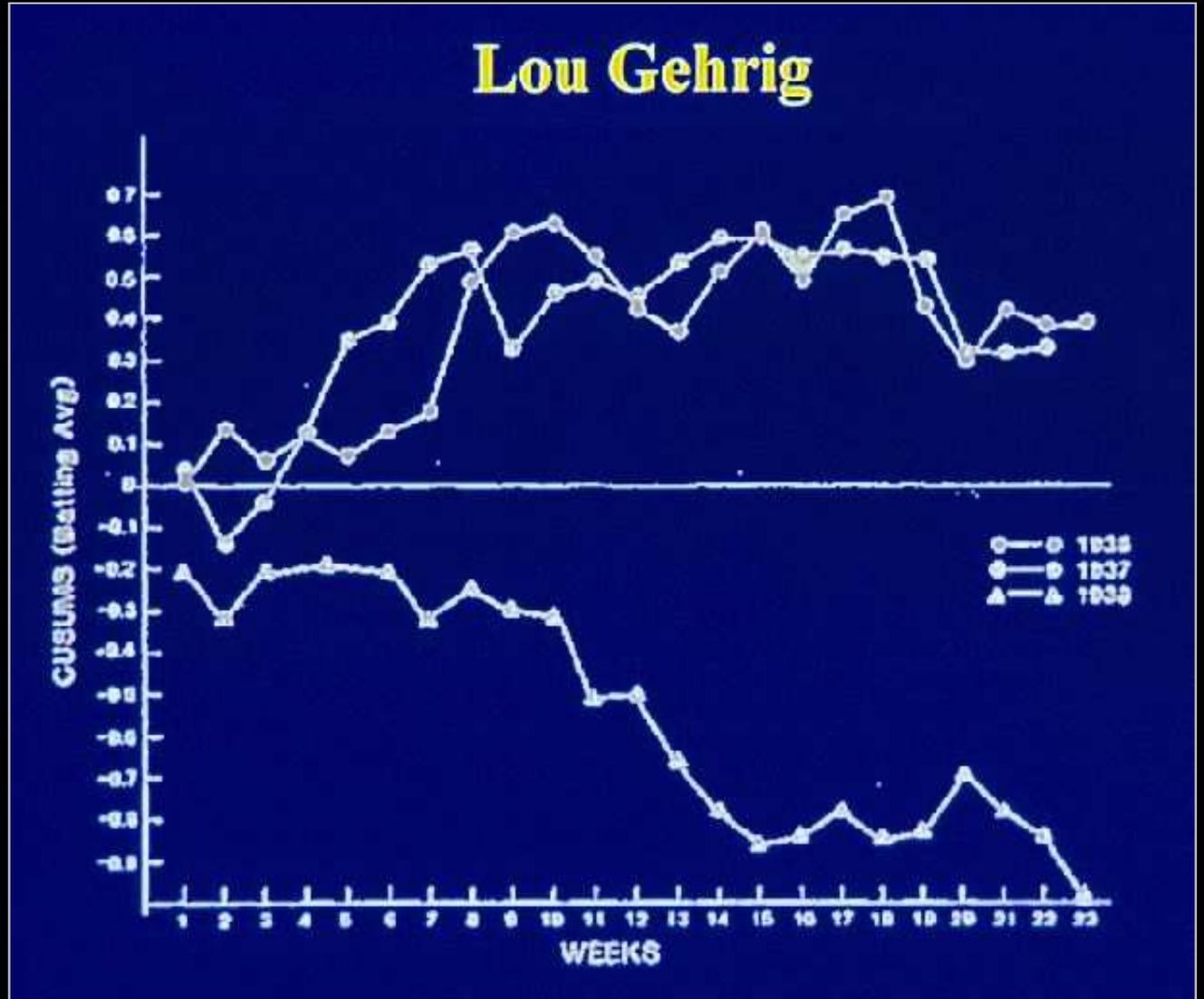
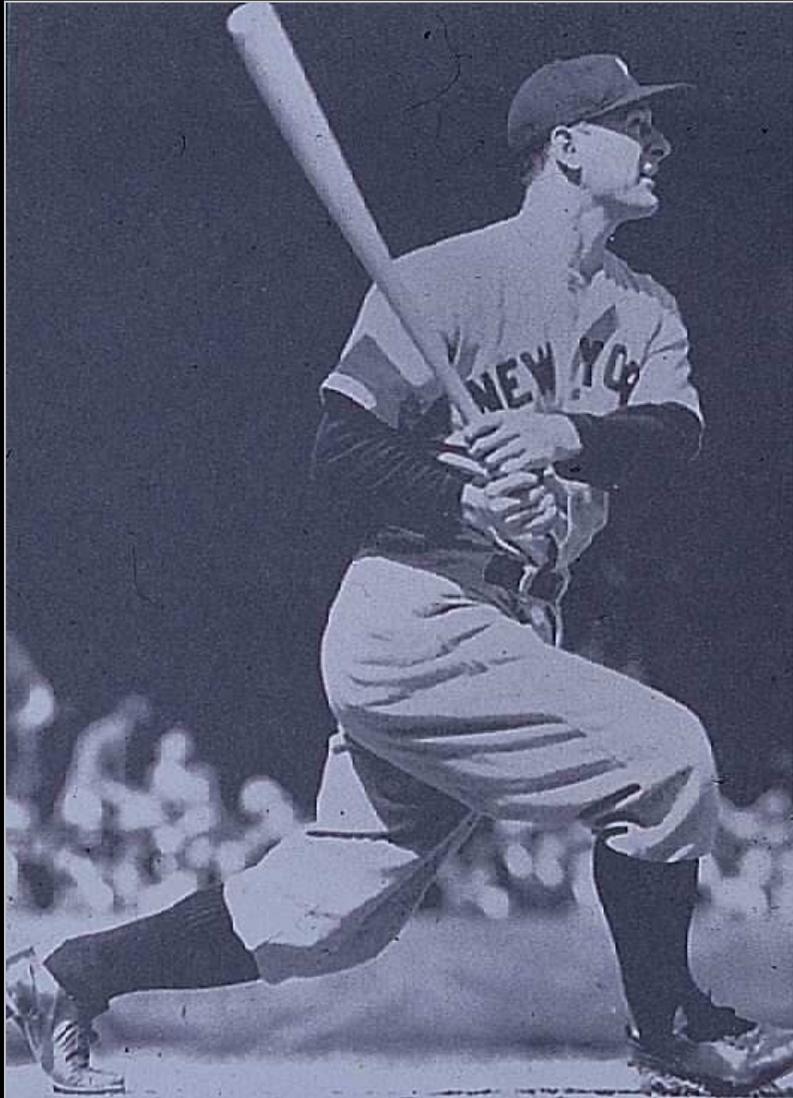
✓ TRÊS AMORES

MÃE

ESPOSA (ELEANOR GEHRIG)

BASEBALL

✓ 01 / 1938: 20TH CENTURY FOX MOVIE



1938

# ***LOU GEHRIG***



**AULAS DE BASEBALL**

**MAYO CLINIC**

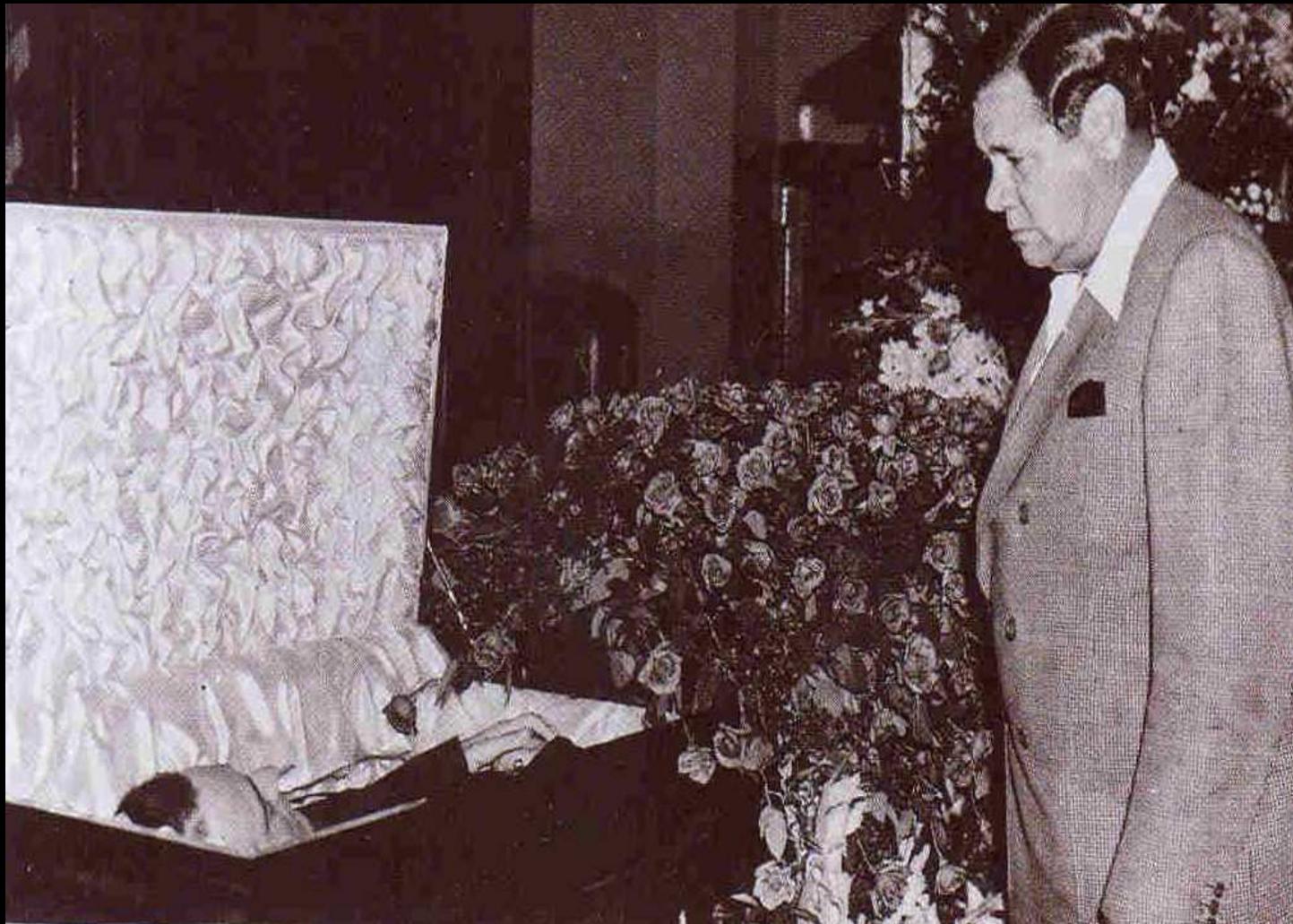
# LOU GEHRIG

DESPEDIDA

4 de julho de 1939



**THE IRON HORSE IS LAID TO REST**  
**JUNE 02, 1941**



**37 YEARS OLD**

# **ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA**

## **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS**



EL ESCORIAL

# WFN EL ESCORIAL REVISITED CRITERIA FOR ALS DIAGNOSIS

CLINICAL MANIFESTATIONS  
EMG / NCV / NEUROIMAGING



EL ESCORIAL

AIRLIE HOUSE, 1998

## SUSPECTED

LMN SIGNS  
> 2 REGIONS

+ UMN SIGNS  
> 1 REGION

## POSSIBLE

UMN + LMN  
1 REGION

UMN / LMN  
> 2 REGIONS

## PROBABLE

(LABORATORY  
SUPPORTED)

UMN + LMN  
1 REGION

PRECLINICAL  
LMN ONLY

EMG: ACUTE  
DENERVATION  
AT LEAST 2  
LIMBS

## PROBABLE

UMN + LMN  
2 REGIONS

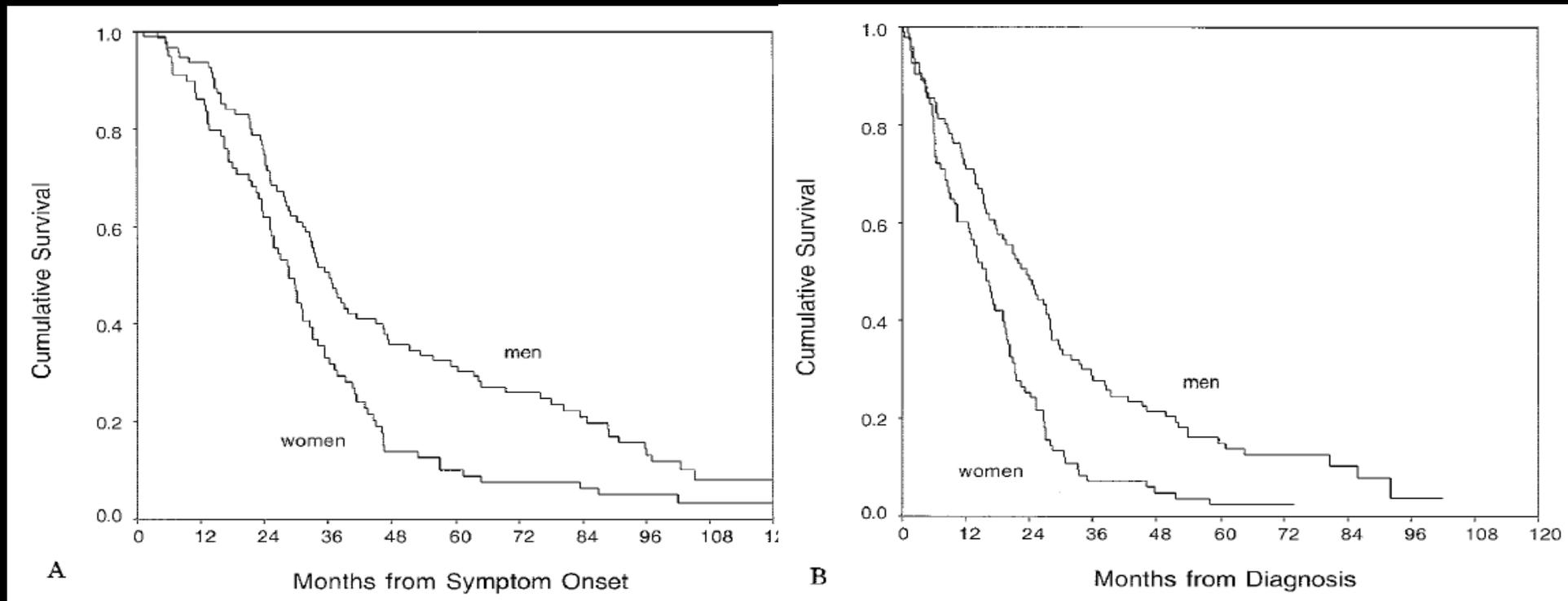
UMN / LMN  
> 2 REGIONS

## DEFINITE

UMN + LMN  
3 REGIONS

UMN / LMN  
> 3 REGIONS

# ELA - PROGNÓSTICO



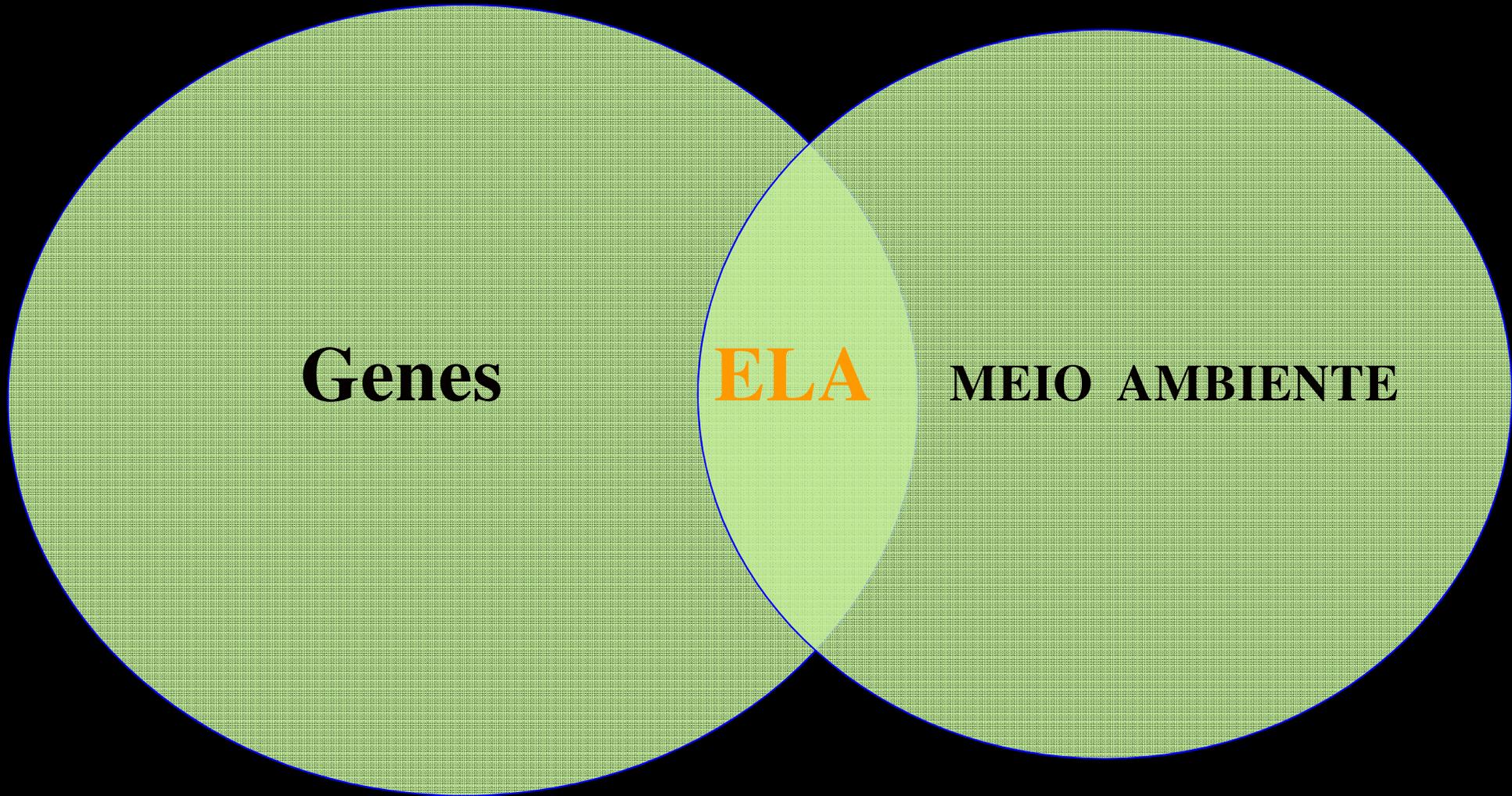
**Table 1** Associations between potential prognostic factors and survival from date of diagnosis in patients diagnosed with ALS by a neurologist in King, Pierce, and Snohomish counties of western Washington between 1990 and 1994

Factor	N	No. (%) of deaths	Survival*				Log-rank chi-square	Age- and sex-adjusted hazard ratio (95% CI)†
			Median, mo	Proportion surviving				
				12 mo	24 mo	36 mo		
Total sample	180	168 (93)	19	0.66	0.38	0.18		
Age at diagnosis, y	180						22.8 ( $p < 0.001$ )	
≤44	23	17 (74)	28	0.78	0.65	0.43		1.0
45–64	78	75 (96)	20	0.76	0.42	0.21		2.1 (1.2, 3.5)
≥65	79	76 (96)	13	0.52	0.27	0.09		3.3 (1.9, 5.6)
Sex	180						13.4 ( $p < 0.001$ )	
Male	97	87 (90)	23	0.70	0.49	0.28		1.0
Female	83	81 (98)	15	0.60	0.25	0.07		1.8 (1.3, 2.5)
Site of symptom onset	174						12.2 ( $p < 0.001$ )	
Extremities only	117	106 (91)	21	0.73	0.45	0.23		1.0
Any bulbar	57	56 (98)	12	0.49	0.26	0.11		1.7 (1.2, 2.4)
Months from symptoms to diagnosis	174						2.6 (NS)	
<12	97	89 (94)	18	0.64	0.35	0.12		1.0
12–23	38	36 (95)	19	0.66	0.42	0.21		0.8 (0.5, 1.1)
≥24	39	35 (90)	17	0.66	0.46	0.33		0.6 (0.4, 0.8)
ALS severity score	155						24.4 ( $p < 0.001$ )	
≤31	79	77 (98)	14	0.56	0.27	0.10		1.0
>31	76	66 (87)	27	0.87	0.61	0.33		0.5 (0.3, 0.7)
Phonation time, sec	151						9.2 ( $p < 0.01$ )	
≤13.3	75	72 (96)	16	0.61	0.31	0.13		1.0
>13.3	76	67 (88)	27	0.80	0.55	0.30		0.8 (0.5, 1.1)

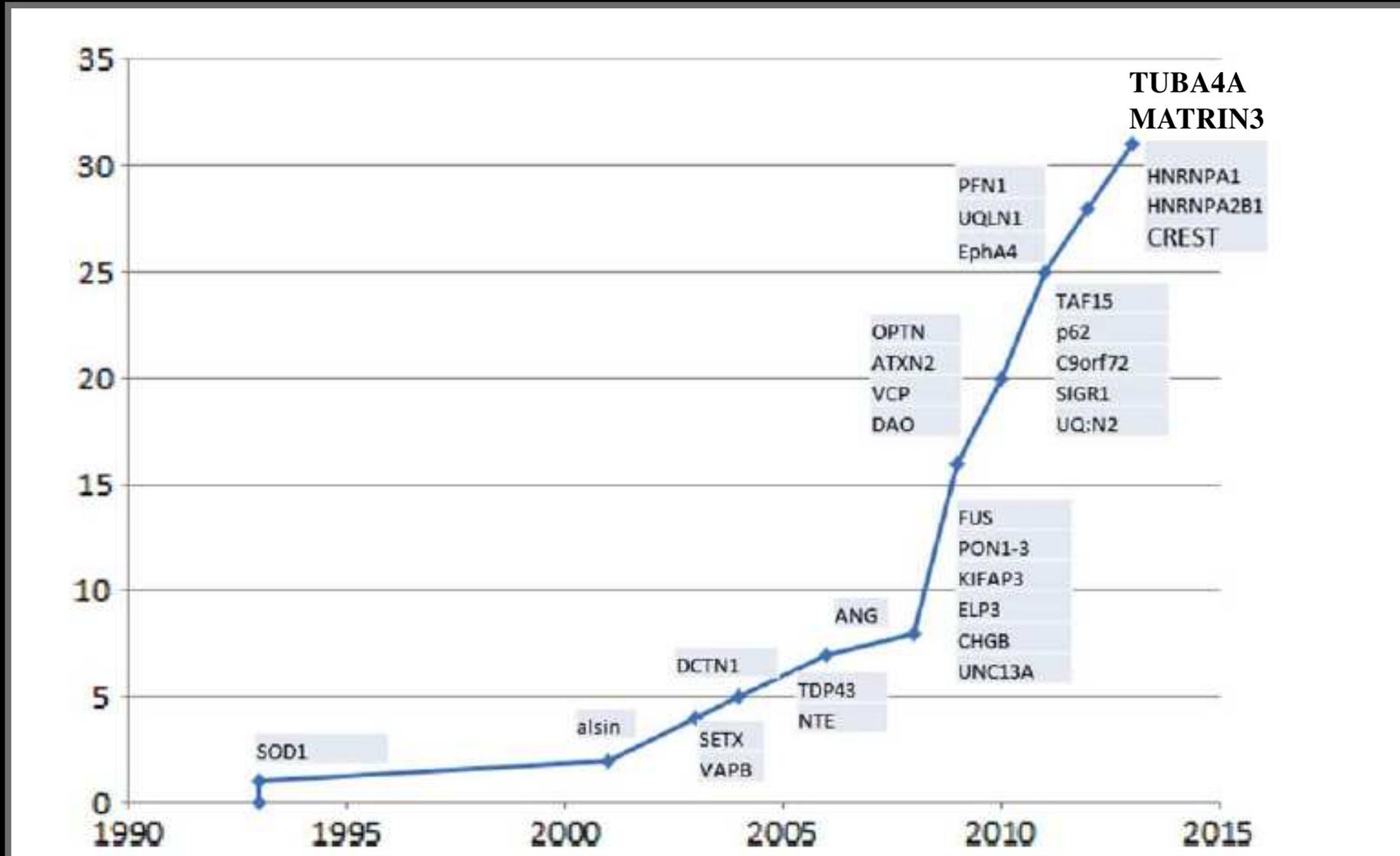
*Table 1 Associations between potential prognostic factors and survival from date of diagnosis in patients diagnosed with ALS by a neurologist in King, Pierce, and Snohomish counties of western Washington between 1990 and 1994*

Factor	N	No. (%) of deaths	Median, mo	Survival*			Log-rank chi-square	Age- and sex-adjusted hazard ratio (95% CI)†
				Proportion surviving				
				12 mo	24 mo	36 mo		
Total sample	180	168 (93)	19	0.66	0.38	0.18		
Age at diagnosis, y	180						22.8 ( <i>p</i> < 0.001)	
≤44	23	17 (74)	28	0.78	0.65	0.43		1.0
45–64	78	75 (96)	20	0.76	0.42	0.21		2.1 (1.2, 3.5)
≥65	79	76 (96)	13	0.52	0.27	0.09		3.3 (1.9, 5.6)
Sex	180						13.4 ( <i>p</i> < 0.001)	
Male	97	87 (90)	23	0.70	0.49	0.28		1.0
Female	83	81 (98)	15	0.60	0.25	0.07		1.8 (1.3, 2.5)
Site of symptom onset	174						12.2 ( <i>p</i> < 0.001)	
Extremities only	117	106 (91)	21	0.73	0.45	0.23		1.0
Any bulbar	57	56 (98)	12	0.49	0.26	0.11		1.7 (1.2, 2.4)
Months from symptoms to diagnosis	174						2.6 (NS)	
<12	97	89 (94)	18	0.64	0.35	0.12		1.0
12–23	38	36 (95)	19	0.66	0.42	0.21		0.8 (0.5, 1.1)
≥24	39	35 (90)	17	0.66	0.46	0.33		0.6 (0.4, 0.8)
ALS severity score	155						24.4 ( <i>p</i> < 0.001)	
≤31	79	77 (98)	14	0.56	0.27	0.10		1.0
>31	76	66 (87)	27	0.87	0.61	0.33		0.5 (0.3, 0.7)
Phonation time, sec	151						9.2 ( <i>p</i> < 0.01)	
≤13.3	75	72 (96)	16	0.61	0.31	0.13		1.0
>13.3	76	67 (88)	27	0.80	0.55	0.30		0.8 (0.5, 1.1)

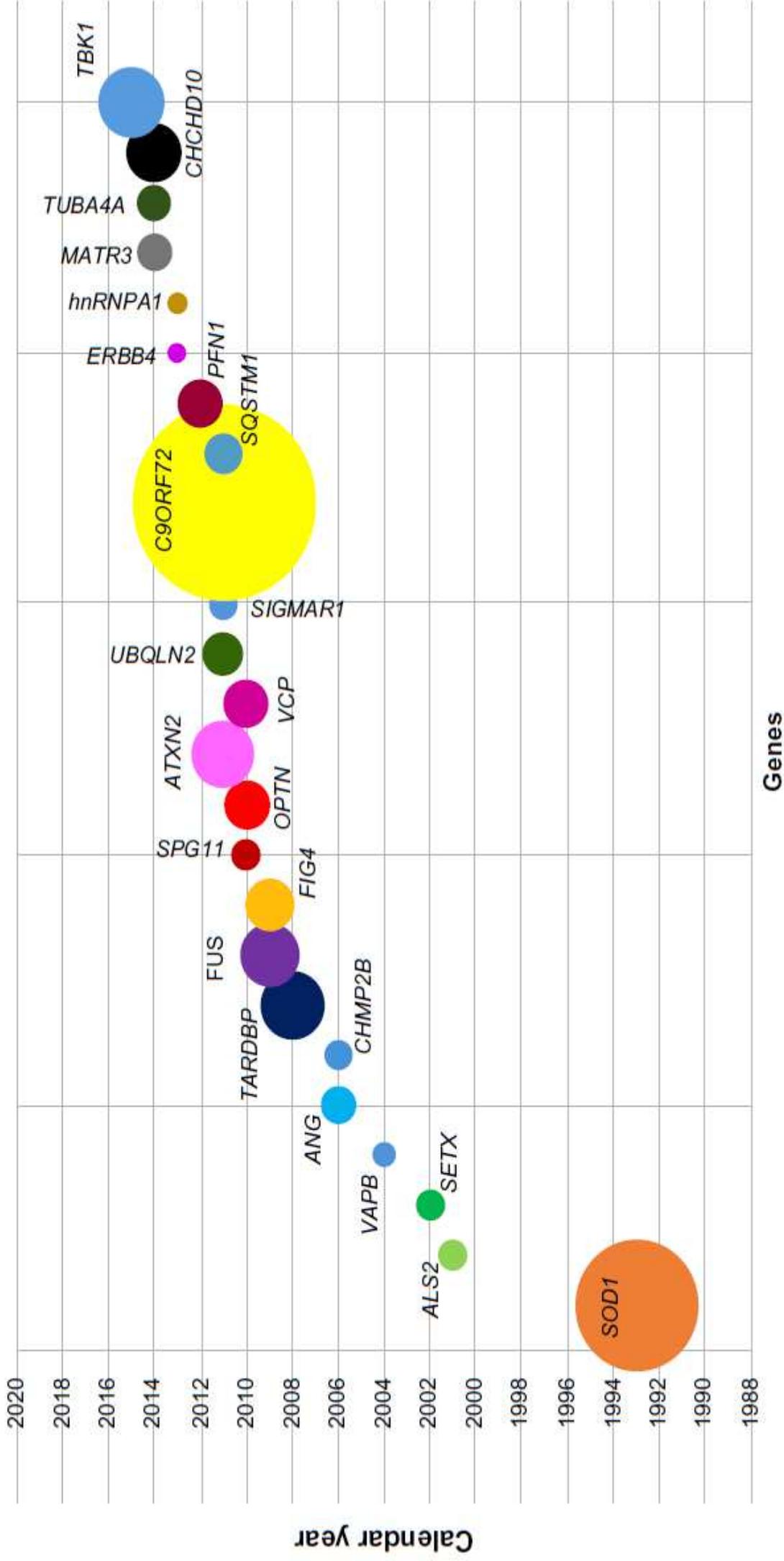
# ***ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA***



# Genes RELACIONADOS À ELA AUMENTO EXPONENCIAL



# ALS gene frequencies



# **GENES RELACIONADOS À ELA**

## **ENVOLVIDOS EM TRÊS VIAS**

### **1. ESTABILIDADE PROTÉICA, FORMA E DEGRADAÇÃO**

**SOD1**  
**OPTINEURIN**  
**UBIQUITIN 2**

### **2. METABOLISMO DO RNA**

**C9orf72**  
**TDP-43**  
**FUS**  
**TAF15**  
**ANG**

### **3. BIOLOGIA DO CITOESQUELETO**

**DYNCT1**  
**EPHA4**  
**PFN1**  
**TUBA4A**  
**MATRIN3**



# MODELO ANIMAL

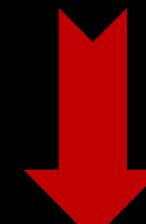


***TRABALHO CIENTÍFICO***

**341 studies found for:** amyotrophic lateral sclerosis

[Modify this search](#) | [How to Use Search Results](#)

**341 estudos registrados no ClinicalTrials.gov  
envolvendo "ELA" (U.S. NIH)**

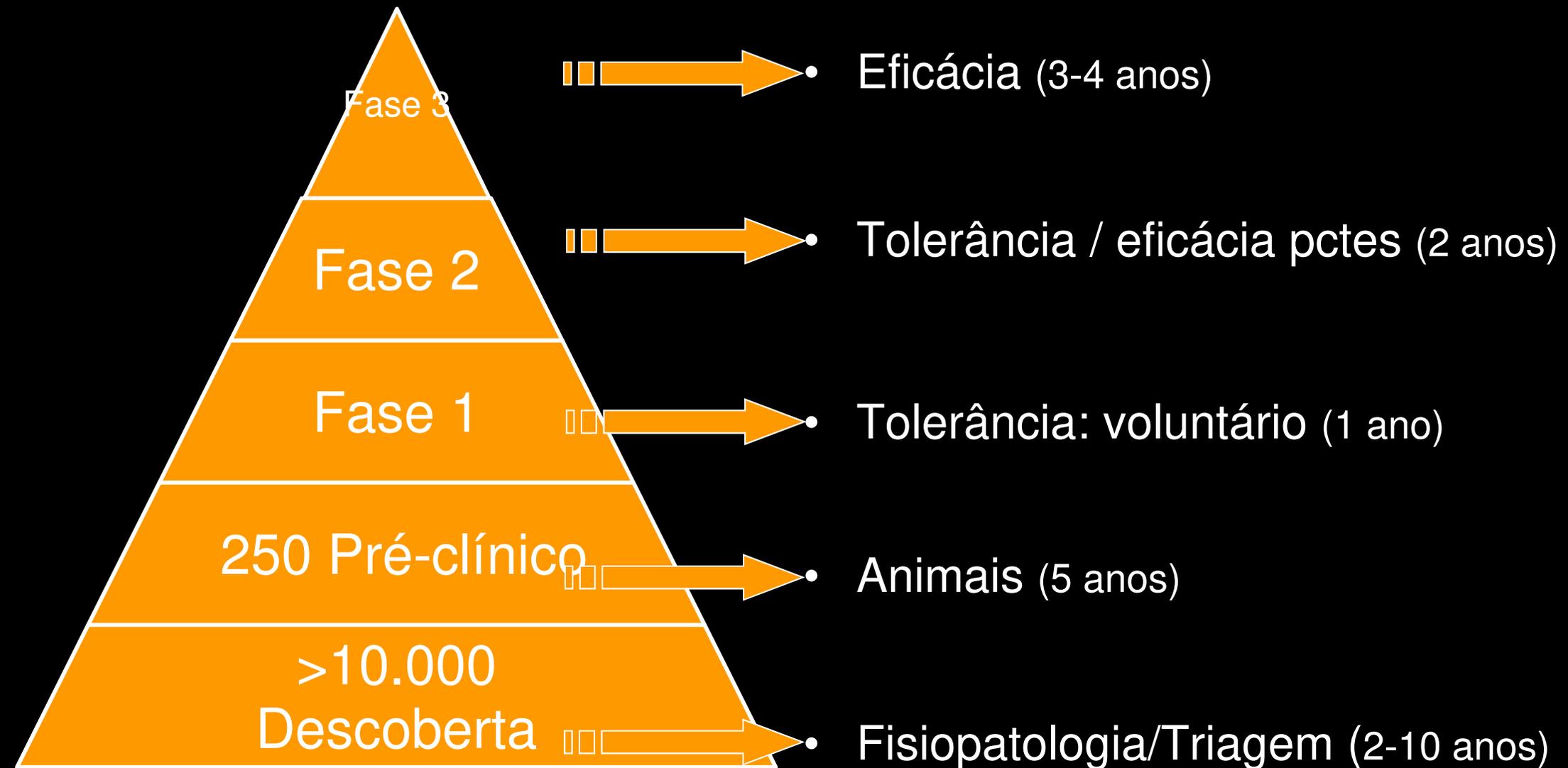


**245 studies found for:** amyotrophic lateral sclerosis | [Interventional Studies](#)

[Modify this search](#) | [How to Use Search Results](#)

**245 estudos registrados no ClinicalTrials.gov  
envolvendo terapêutica na ELA (U.S. NIH)  
(Data: 19/07/2017)**

# PESQUISA E ENSAIO CLÍNICO



# TRATAMENTO - OBJETIVOS

**SINTOMÁTICO**

**NEUROPROTETOR**

**REGENERADOR**

**PLASTICIDADE**

# TRATAMENTO

SINTOMÁTICO

MULTIDISCIPLINAR

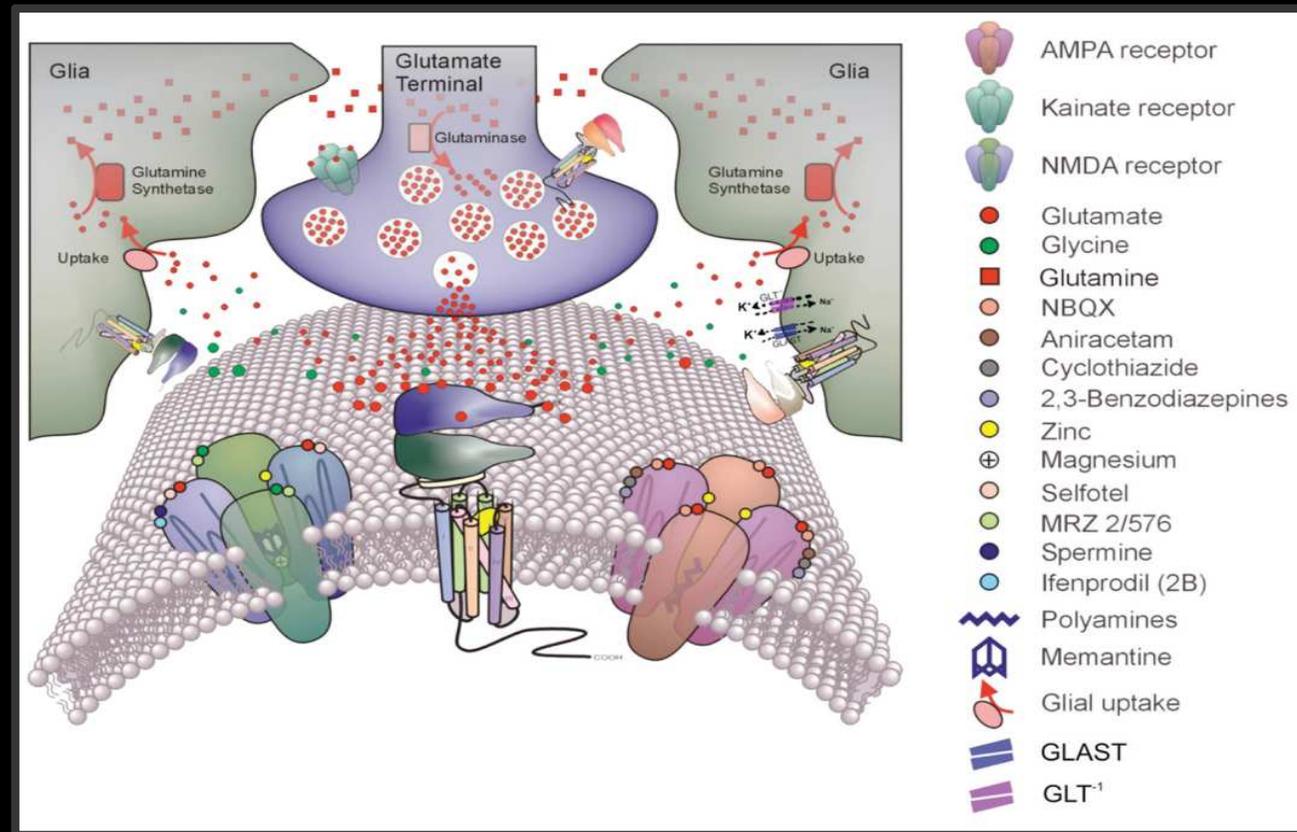
**NEUROPROTETOR**

REGENERADOR

PLASTICIDADE

# ANTI-GLUTAMATO

# RILUZOL



# RILUZOLE

## COCHRANE REVIEW

Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases, 2003, 4: 191-206

RILUZOLE: 100 mg / dia

Figure 1: Kaplan-Meier Survival Curves  
(Study 1, N=155)

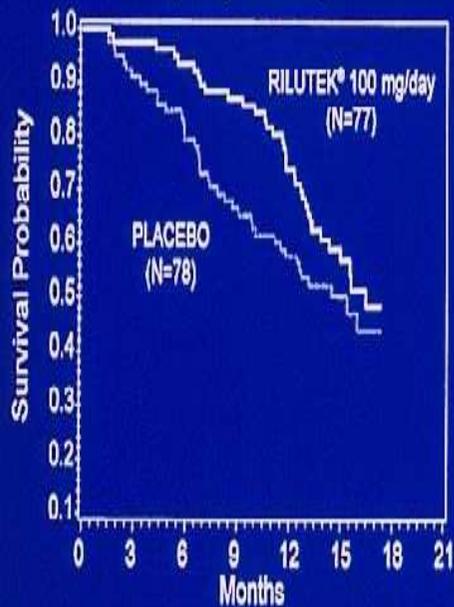
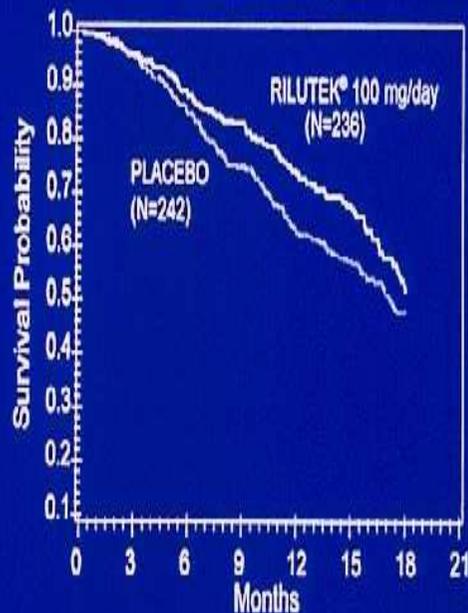


Figure 2: Kaplan-Meier Survival Curves  
(Study 2, N=959)



**PROLONGA A VIDA:** 2 meses

**VANTAGEM** EM 6, 9, 12 e 15 MESES

**EFEITOS ADVERSOS**

NÁUSEA

ASTENIA

↑ TGO e TGP

**MELHOR RESPOSTA**

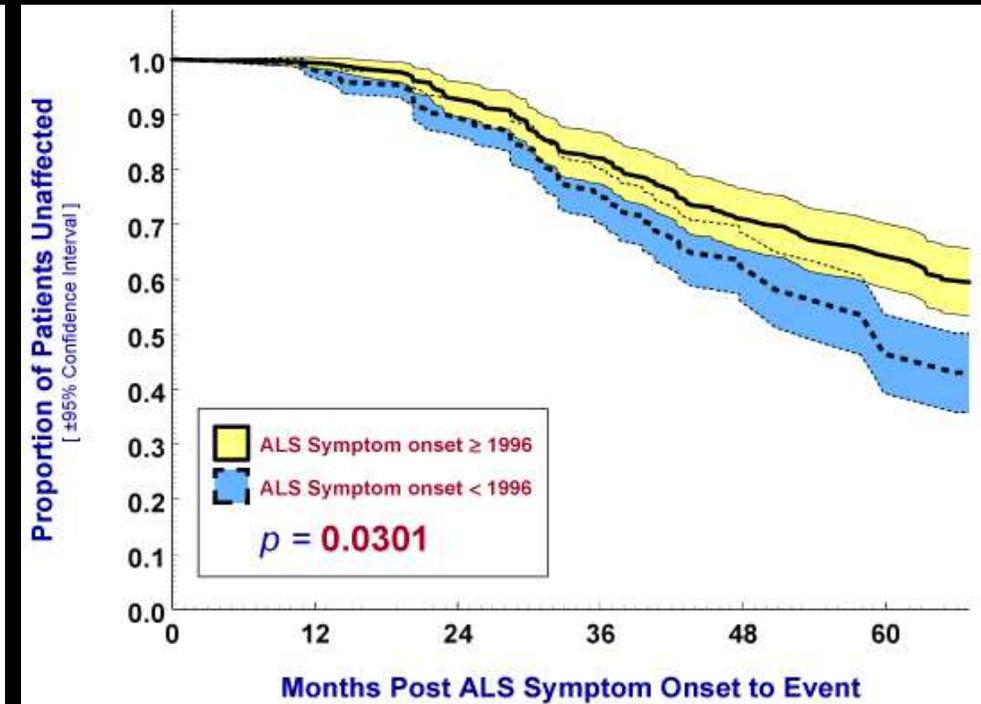
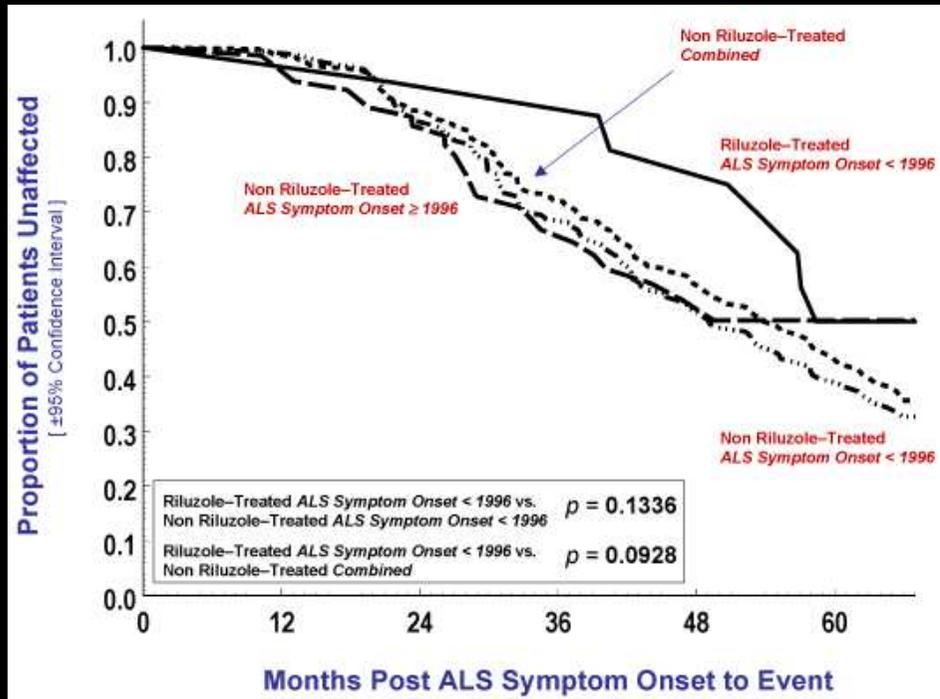
IDADE < 75 ANOS

SINTOMAS MENOS QUE 5 ANOS

CVF > 60%

# RILUZOL

MAIS EFETIVO QUANTO MAIS RAPIDAMENTE INTRODUZIDO



Retrospective Survival Study  
by Brooks et al. 2001

# ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

## NOVAS PROPOSTAS TERAPÊUTICAS

# Novas estratégias (alvos)

- 1. **Mecanismo de agregados protéicos** (GSK2606414, arimoclomol).
- 2. **Espécies reativas de oxigênio (ROS) e disfunção mitocondrial** (rasagilina, dexpramipexol, creatina, vitamina E, coenzima Q10, L-carnitina, olesoxime).
- 3. **Neuroinflamação** (Fingolimod, Ibudilast, CDP7657, Tocilizumab, Ozanezumab, NP001, Masitinib, Fasudil, Celecoxib, Pentoxifilina, glatirâmer).
- 4. **Excitotoxicidade glutamatérgica** (Riluzol, Talampanel, dextrometorfano, cobalamina).
- 5. **Fatores de crescimento** (neurotróficos) (Xaliproden, IGF-1, CNTF, BDNF).
- 6. **Estratégias associadas ao RNA** (*microRNAs*, *siRNA*).
- 7. **Terapia celular** (células-tronco – hematopoiéticas, células-tronco neurais, mesenquimais e terapia de substituição astrocitária).
- 8. **Oligonucleotídeos antisense** (SOD1RX – ISIS 333611, *antisense C9orf72*)
- 9. **Miscelânea:** moduladores da angiogênese (VEGF); moduladores do transporte e retração axonais (polimerização da actina, microtúbulos e citoesqueleto); degradação protéica pelo sistema ubiquitina-proteossomo; mecanismo de autofagia (carbonato de lítio); moduladores da transcrição e da tradução; moduladores da formação vesicular; quelação de ferro; apoptose neuronal (Kenpaullone, dexpramipexol, TCH346); moduladores de canais de sódio (mexiletine); contração muscular (Tirasemtiv); metabolismo peroxissomal (pioglitazona); crescimento de neuritos (GSK1223249 – inibidor reticulon 4/Nogo-A); crescimento muscular (inibidor da miostatina/ACE-031); amplificação de proteínas *hsp* (arimoclomol).

**Agentes Antiglutamato:**  
 Riluzol, Memantina, VEGF,  
 Cobalamina, Ceftriaxona, Talampanel  
 Gabapentina, Lamotrigina, L-Arginina  
 NBQX, n-acetilado alfa-linked  
 Nimodipina, Dipeptidase

1

**Neurônio Motor**

**Agentes Antiinflamatórios:**  
 Inibidores de COX-2 (Cecoxibe,  
 Nimesulida), Acetato Glatirâmero,  
 AM1241, Celestrol, Talidomida,  
 Ácido Nordihidroguaiarético,  
 Pioglitazona, RO-28-2653,  
 ONO-2506

6

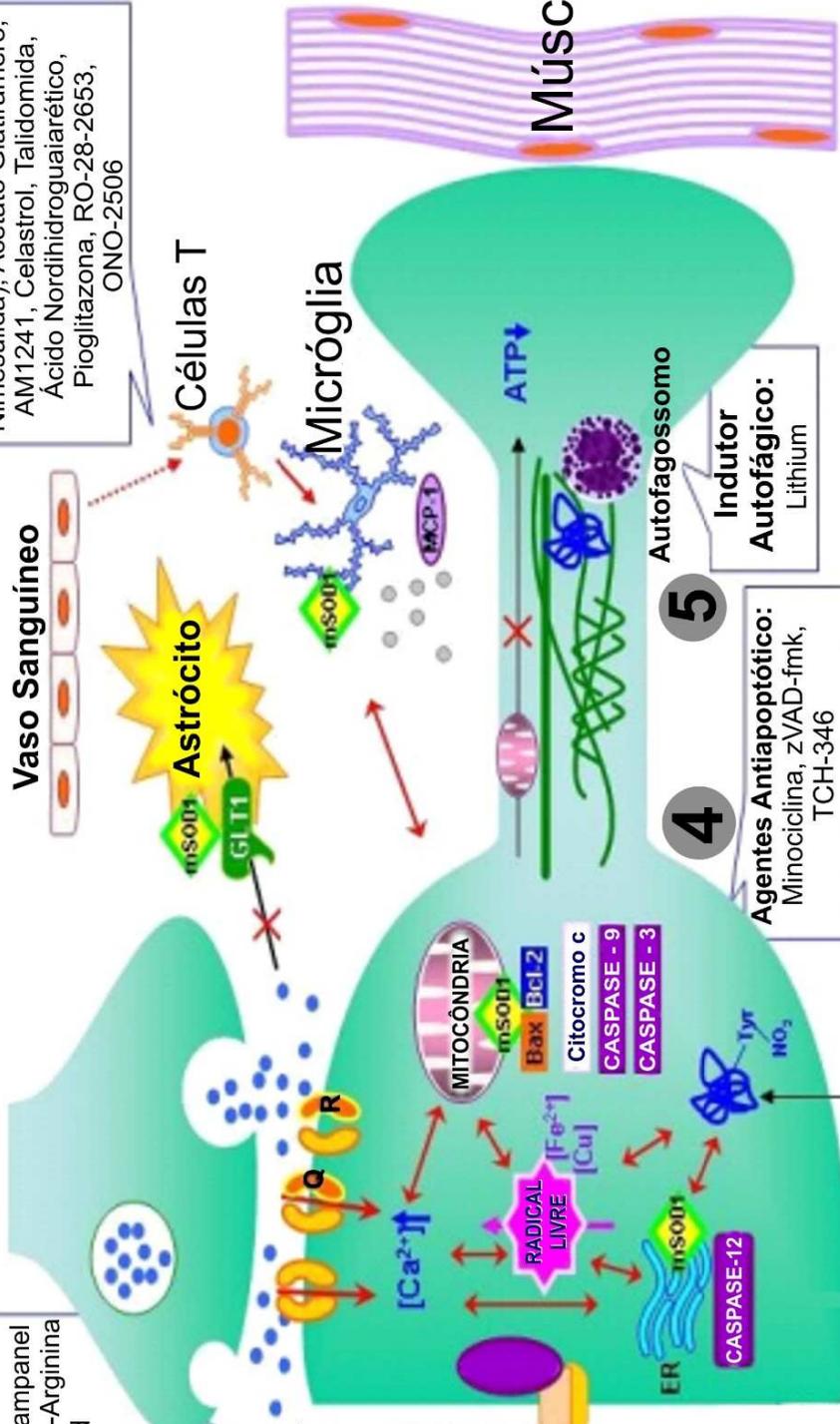
**Vaso Sanguíneo**

**Astrócito**

**Células T**

**Micróglia**

**Músculo**



2

**Antioxidante:**  
 Vitamina E, Coenzima Q<sub>10</sub>, Creatina  
 Eदारavona, Selegilina, R(+)/Prampexol  
 AEOL-10150, N-acetilcisteína  
 TRO19622, Tamoxifeno  
 Ammonia Tetratiomolibdato

4

**Agentes Antiapoptóticos:**  
 Minociclina, zVAD-fmk,  
 TCH-346  
 Pentoxifilina, Cíclosporina,  
 Rasagilina, Lithium

5

**Indutor Autofágico:**  
 Lithium

● Glutamato  
 ● Citocina  
 ⚡ GluR2  
 ⚡ GluR1,3,4

**Agregado Protéico de Inibição:**  
 Fenilbutirato de Sódio, Acido Valpróico,  
 Arimocломol, Scriptaid

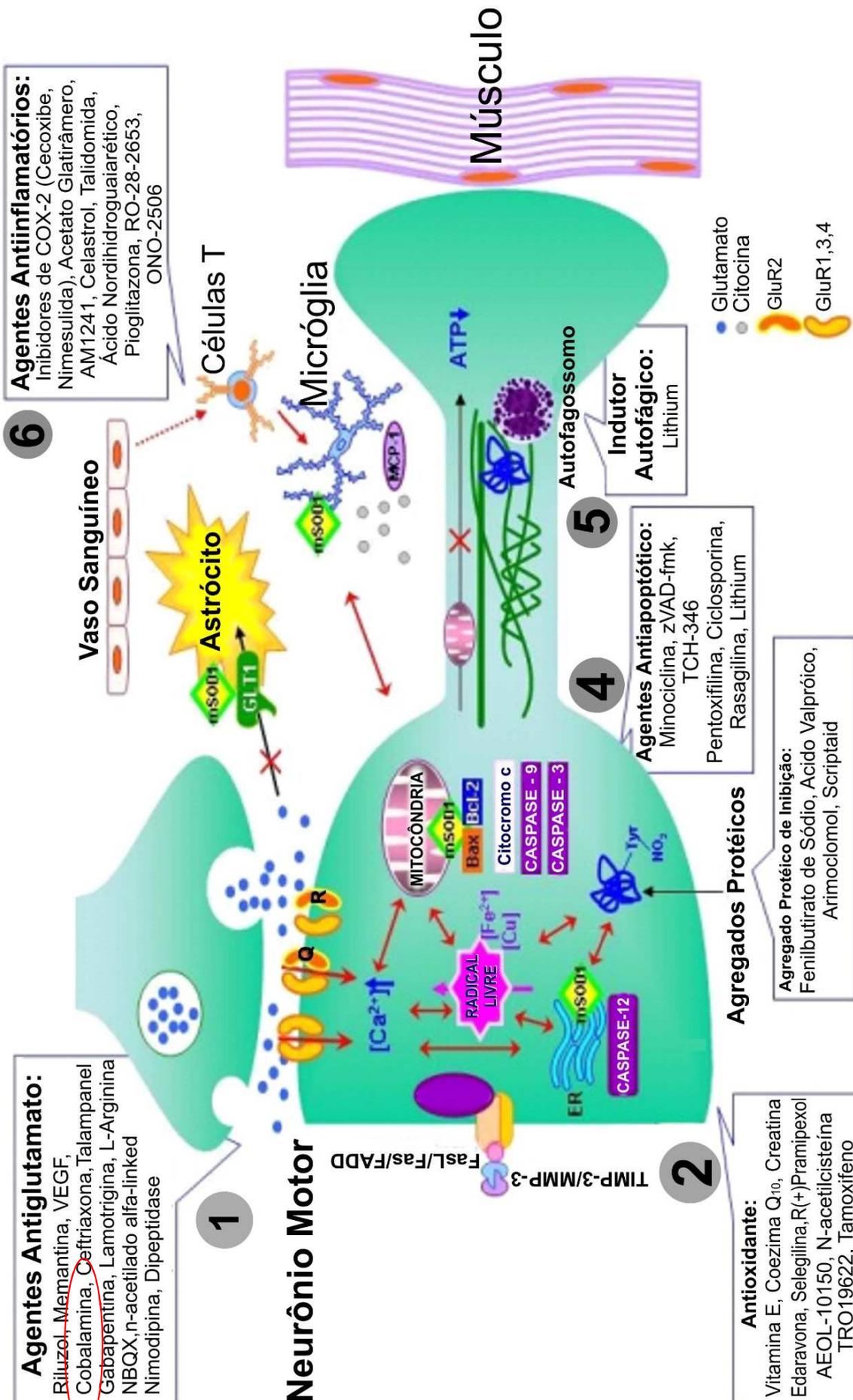
3

### Agentes Antiglutamato:

Riluzol, Memantina, VEGF, Cobalamina, Ceftriaxona, Talampanel, Gabapentina, Lamotrigina, L-Arginina, NBQX, n-acetilado alfa-linked, Nimodipina, Dipeptidase

1

## Neurônio Motor



6

### Agentes Antiinflamatórios:

Inibidores de COX-2 (Cecoxibe, Nimesulida), Acetato Glatirâmico, AM1241, Celestrol, Talidomida, Ácido Nordihidroguaiarético, Pioglitazona, RO-28-2653, ONO-2506

### Vaso Sanguíneo

### Células T

### Micróglia

### Músculo

5

### Indutor Autofágico:

Lithium

4

### Agentes Antiapoptótico:

Minociclina, zVAD-fmk, TCH-346  
Pentoxifilina, Ciclosporina, Rasagilina, Lithium

### Agregados Protéicos

#### Agregado Protéico de Inibição:

Fenilbutirato de Sódio, Ácido Valpróico, Arimoclomol, Scriptaid

3

2

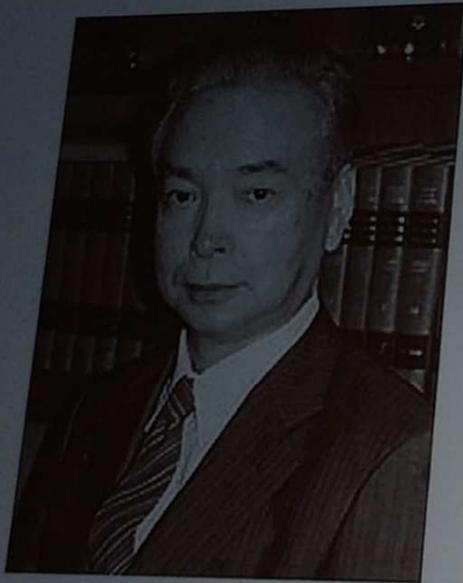
### Antioxidante:

Vitamina E, Coenzima Q<sub>10</sub>, Creatina, Eदारavona, Selegilina, R(+)-Prampexol, AEOL-10150, N-acetilcisteína, TRO19622, Tamoxifeno, Ammonia Tetratiomolibdato

- Glutamato
- Citocina
- GluR2
- GluR1,3,4

# METILCOBALAMINA EM ALTAS DOSES

*Why High-Dose Methylcobalamin?*



Prof Masakuni Kameyama  
(1924 ~ 2013)

'Fasciculations in ALS decrease  
after injecting high-dose  
methylcobalamin iv'

**PROF MASAKUNI KAMEYAMA**

# METILCOBALAMINA EM ALTAS DOSES

Journal of the Neurological Sciences 354 (2015) 70–74



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jns](http://www.elsevier.com/locate/jns)



## Neuroprotective effect of ultra-high dose methylcobalamin in wobbler mouse model of amyotrophic lateral sclerosis



Ken Ikeda<sup>a</sup>, Yasuo Iwasaki<sup>a</sup>, Ryuji Kaji<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurology, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan

<sup>b</sup> Department of Neurology, Tokushima University School of Medicine, Tokushima, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 2 February 2015

Received in revised form 8 April 2015

Accepted 28 April 2015

Available online 8 May 2015

#### Keywords:

Methylcobalamin

Ultra-high doses

Wobbler mouse

Amyotrophic lateral sclerosis

Motor neuron disease

Homocysteine animal model

### ABSTRACT

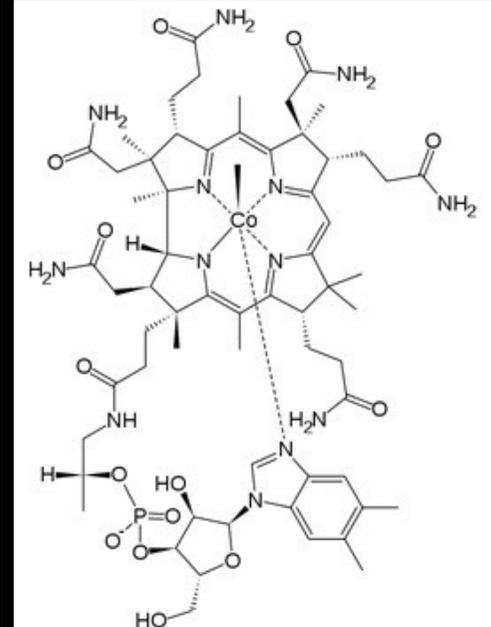
**Background:** High-dose of methylcobalamin promotes nerve regeneration in rats with acrylamide neuropathy. A double-blind controlled trial suggested that high-dose methylcobalamin could increase compound muscle action potentials in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). A large-scale extended period human trial is now on-going in ALS (ClinicalTrials.gov NCT00444613). We attempted to study whether high-dose methylcobalamin can improve symptoms or retard progression of motor dysfunction in the wobbler mouse model of ALS.

**Methods:** After initial diagnosis of the disease at the postnatal age of 3–4 weeks, wobbler mice received methylcobalamin (3 or 30 mg/kg, n = 10/group) or vehicle (n = 10), daily for 4 weeks by intraperitoneal administration in a blinded fashion. We compared clinical symptoms and pathological changes among all groups. Vitamin B12 concentrations were measured in the serum, the skeletal muscle and the spinal cord of three groups (n = 5/group).

**Results:** In comparison with vehicle, mice treated with ultra-high dose (30 mg/kg) of methylcobalamin significantly inhibited muscle weakness and contracture in the forelimb, and increased the weight of the bicep muscles and the number of musculocutaneous nerves. Methylcobalamin-treated mice significantly elevated vitamin B12 concentrations of the serum, the bicep muscle and the spinal cord compared to vehicle.

**Conclusion:** Our results suggest that treatment with methylcobalamin could delay progression of motor symptoms and neuropathological changes in wobbler mouse motor neuron disease if very high doses are used.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.



# METILCOBALAMINA

## EM ALTAS DOSES

**OBJECTIVE:** To investigate the efficacy and safety of ultra-high dose (25mg or 50mg i.m. twice weekly) of methylcobalamin compared with placebo for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. **BACKGROUND:** High-dose methylcobalamin showed neuroprotective effects in acrylamide neuropathy (Watanabe et al.1994) and the increase in compound muscle action potential in a trial for ALS (Kaji et al.1998). **DESIGN/METHODS:** Patients (373) who were diagnosed with definite, probable, or probable-laboratory-supported ALS by revised El Escorial criteria were enrolled in this study. Those with [percent]FVC less than 60[percent] and the disease duration more than 3 years were excluded. Patients were randomly assigned to receive placebo, 25mg, or 50mg methylcobalamin i.m. twice weekly for 182weeks. Primary endpoints were event-free survival (time until death, TIPPV or all-day NIPPV) and ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) changes. **RESULTS:** Of 373 patients, 370 (placebo 123, 25mg 124, 50mg 123) constituted the full analysis set. In both endpoints, there was no statistical significance in the comparison for the two dose response contrasts (linear and saturate hypothesis). For the patients who were given diagnosis of ALS within 12months after the onset (placebo 48, 25mg 54, 50mg 42), the event-free survival was prolonged in a dose-dependent manner ( $P=0.010$ , hazard ratio [95[percent]CI] vs 25mg, 50mg were 0.640 [0.377, 1.085], 0.498 [0.267, 0.929], respectively) and ALSFRS-R changes were smaller in active groups ( $P=0.003$ ) than in placebo. No adverse events of particular concern were noted. **DISCUSSION:** The diagnosis of ALS with revised El Escorial criteria is often delayed but newly-devised Awaji criteria have enabled earlier diagnosis. Patients are less likely to benefit from ultra-high dose methylcobalamin treatment if more than 2 to 3 years have passed since the onset of ALS. **CONCLUSION:** The present study demonstrated for the first time that ultra-high dose methylcobalamin can significantly prolong survival and retard progression in ALS if administered early.

**N = 373 pacientes**  
**placebo = 123**  
**25 mg = 124**  
**50 mg = 123**

**Ultra-high dose methylcobalamin (E0302) prolongs survival of ALS: Report of 7 years' randomised double-blind, phase 3 clinical trial (ClinicalTrials.gov NCT00444613) (P7.060)**

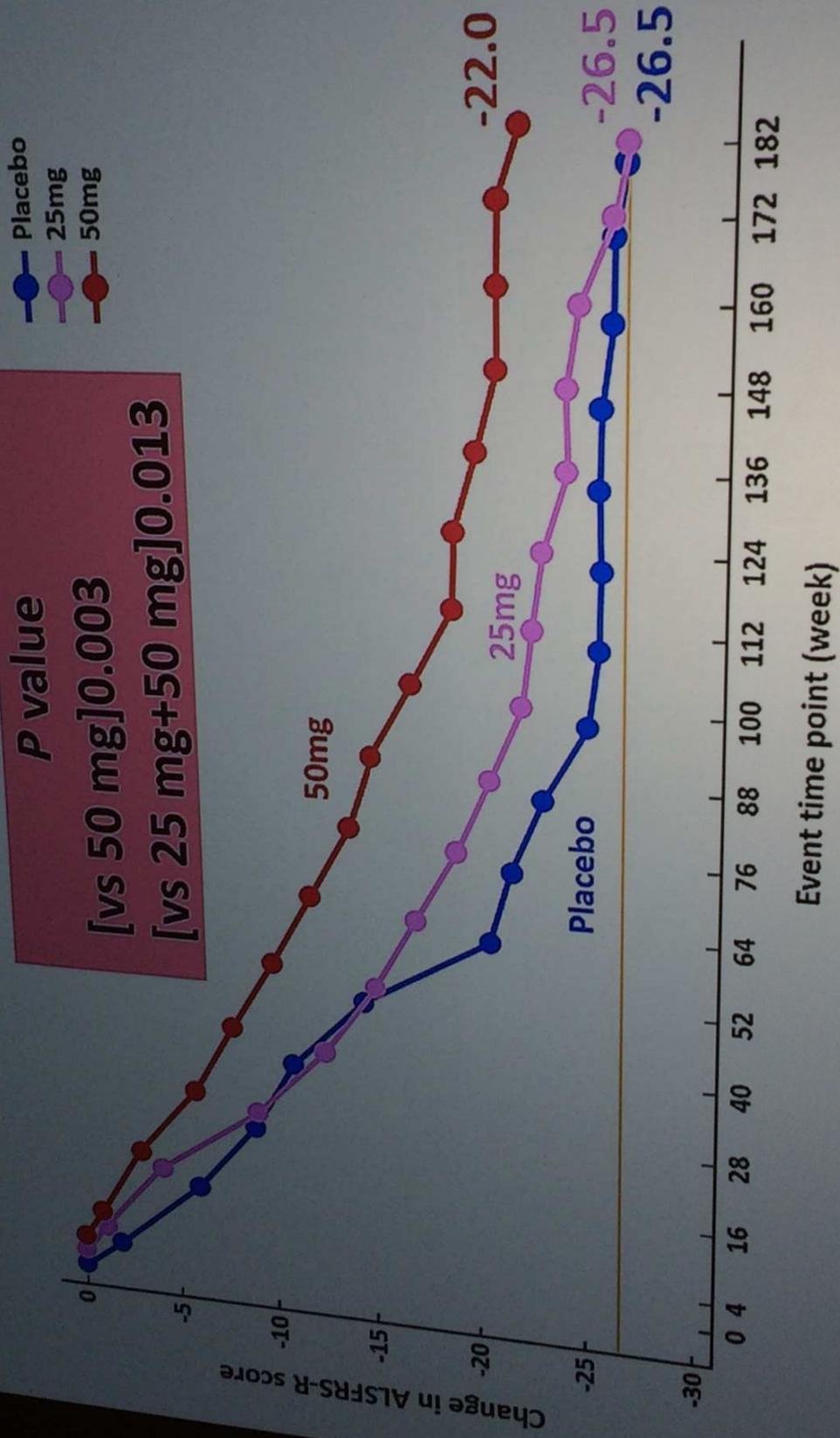
Ryuji Kaji<sup>5</sup>, Shigeki Kuzuhara<sup>6</sup>, Yasuo Iwasaki<sup>7</sup>, Koichi Okamoto<sup>2</sup>, Masanori Nakagawa<sup>4</sup>, Takashi Imai<sup>8</sup>, Takao Takase<sup>1</sup>, Hiroki Shimizu<sup>1</sup> and Kunio Tashiro<sup>3</sup>

+ SHOW AFFILIATIONS

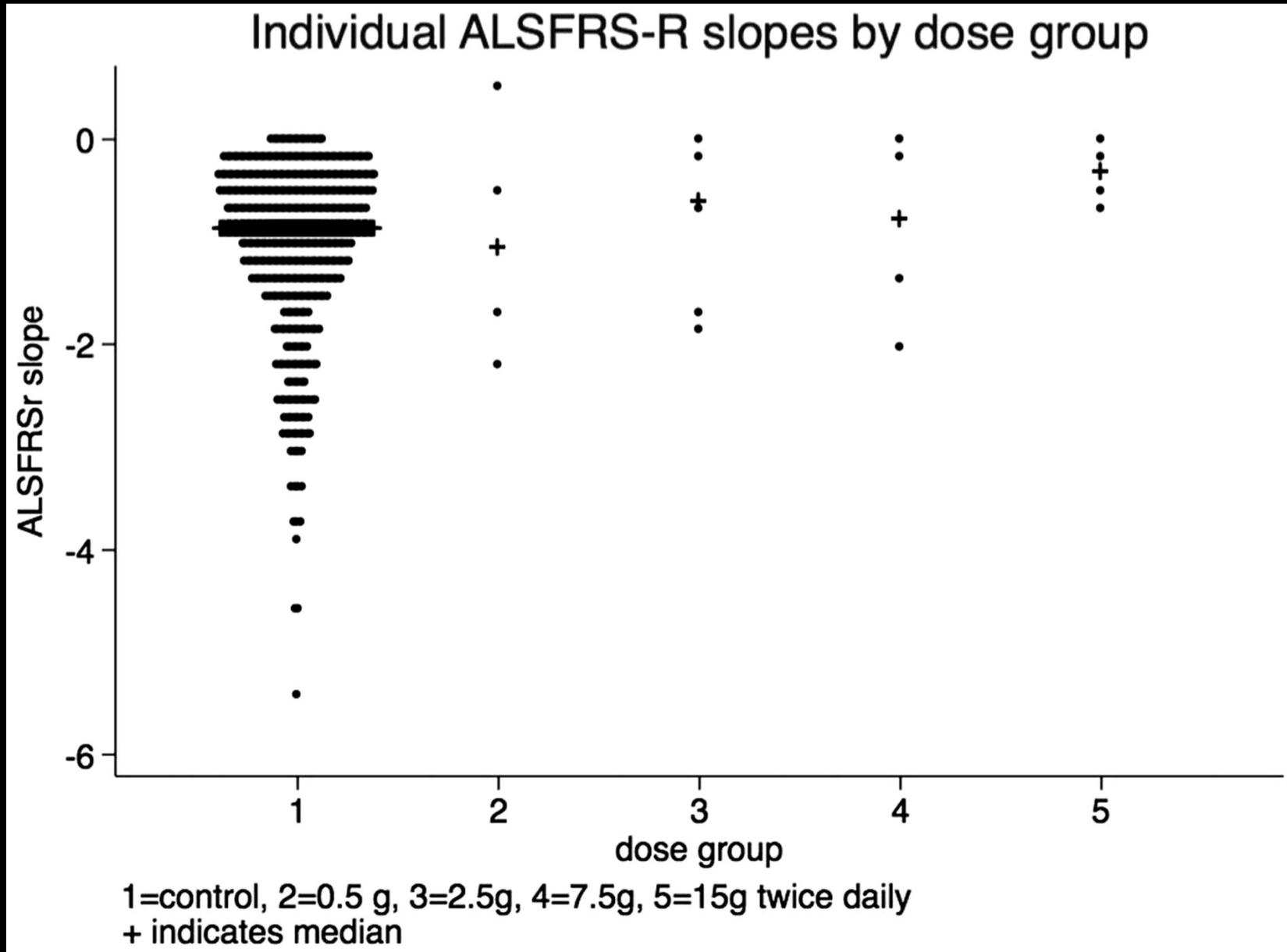
*Neurology* April 6, 2015 vol. 84 no. 14 Supplement P7.060

**NEUROLOGY 2015, VOL 84**

# Change in ALSFRS-R score in the subgroup of patients with earlier study enrollment ( $\leq 12$ months)



# SERINA



## Phase I clinical trial of safety of L-serine for ALS patients

[Todd D. Levine, Robert G. Miller, Walter G. Bradley, Dan H. Moore, David S. Saperstein, Lynne E. Flynn, Jonathan S. Katz, Dallas A. Forshew, James S. Metcalf, Sandra A. Banack & Paul A. Cox](#)

[DOI:http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2016.1221971](http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2016.1221971)

# **RILUZOL E OLANZAPINA**

**RILUZOL: 50 MG 12 – 12 HORAS**

**OLANZAPINA: 10 mg / dia**

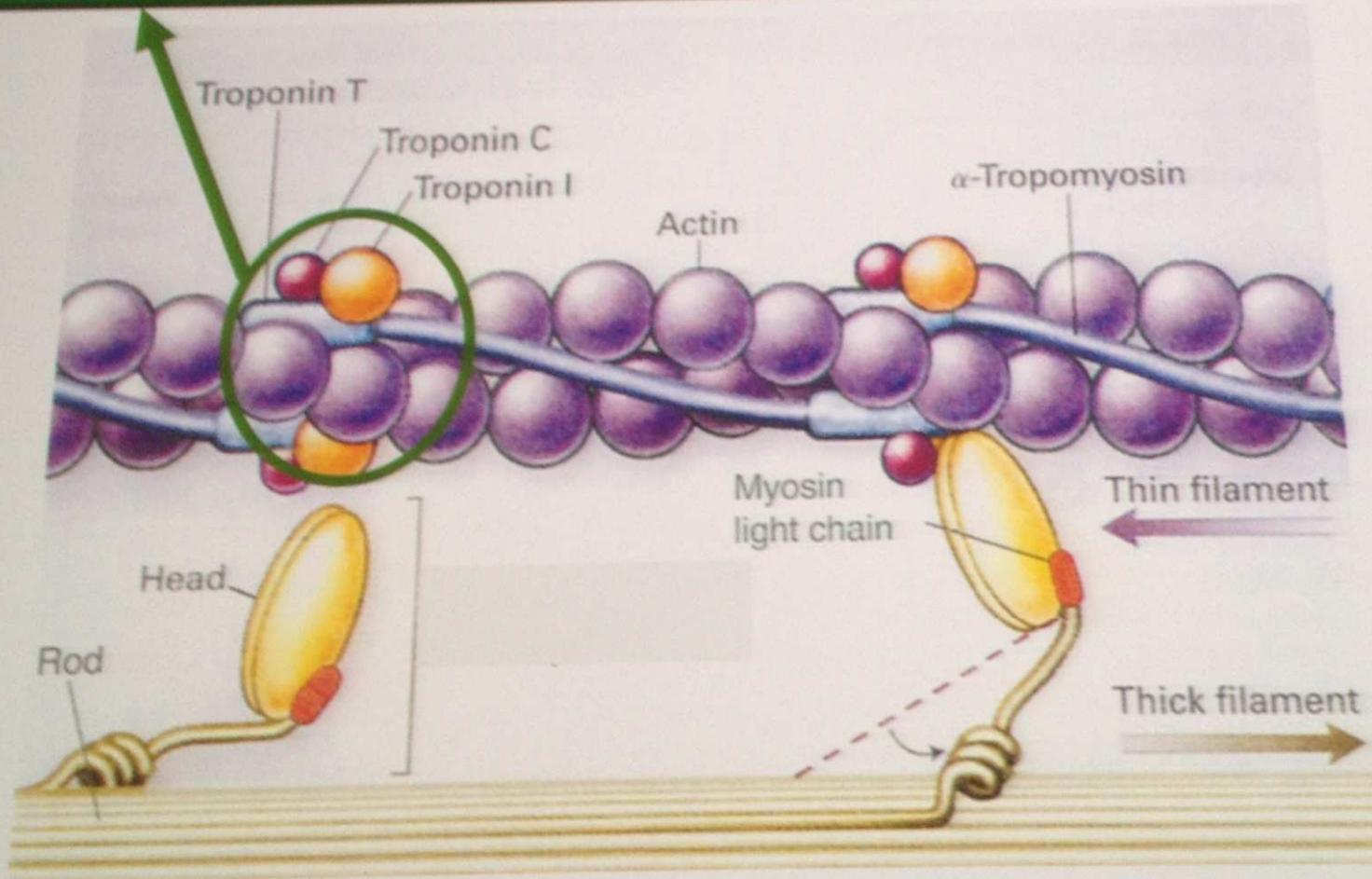
**PERDA DE PESO: MENOR**

**SOBREVIDA: MAIOR**

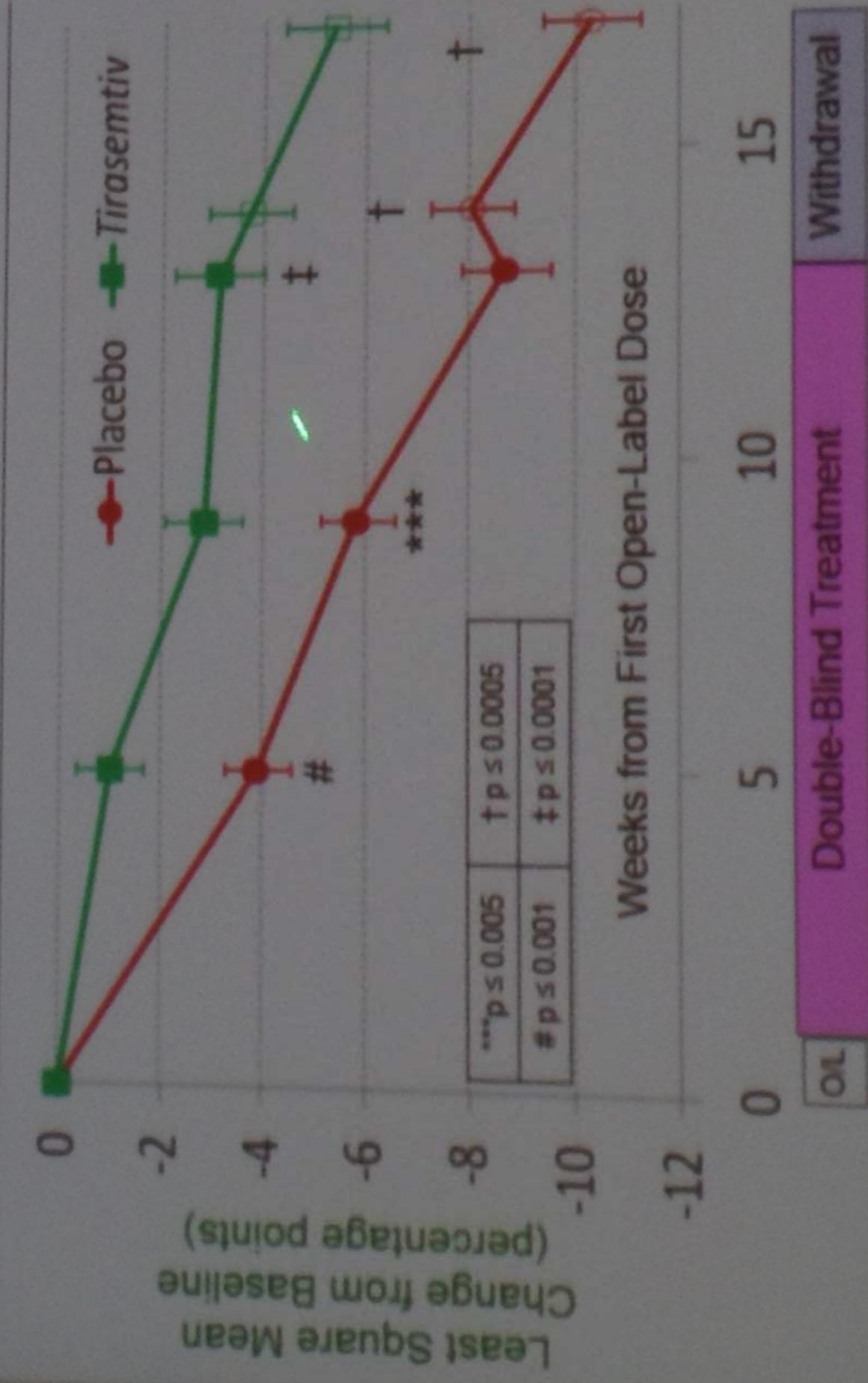
# TIRASEMTIV

## Targeting Skeletal Muscle Function with a Selective Fast Skeletal Troponin Activator

*Tirasemtiv* activates the troponin complex of fast skeletal muscle



# Slow Vital Capacity (% Predicted)



**BENEFIT-ALS**

# TIRASEMTIV

**DE 711 PACIENTES  
596 FORAM RANDOMIZADOS  
DUPLO CEGO**

**Of 711 patients enrolled, 596 were randomized and received at least one dose of double-blind treatment.**

**The primary endpoint showed no treatment effect (tirasemtiv:  $-2.98 \pm 0.28$ , placebo:  $-2.40 \pm 0.25$ ,  $p = 0.114$ );**

**however, SVC and muscle strength declined significantly more slowly on tirasemtiv (95% CI  $p = 0.0006$ ,  $p = 0.0158$ , respectively). Dropouts and serious adverse events occurred more frequently in the tirasemtiv group.**

# **RILUZOL E OLANZAPINA**

**RILUZOL: 50 MG 12 – 12 HORAS**

**OLANZAPINA: 10 mg / dia**

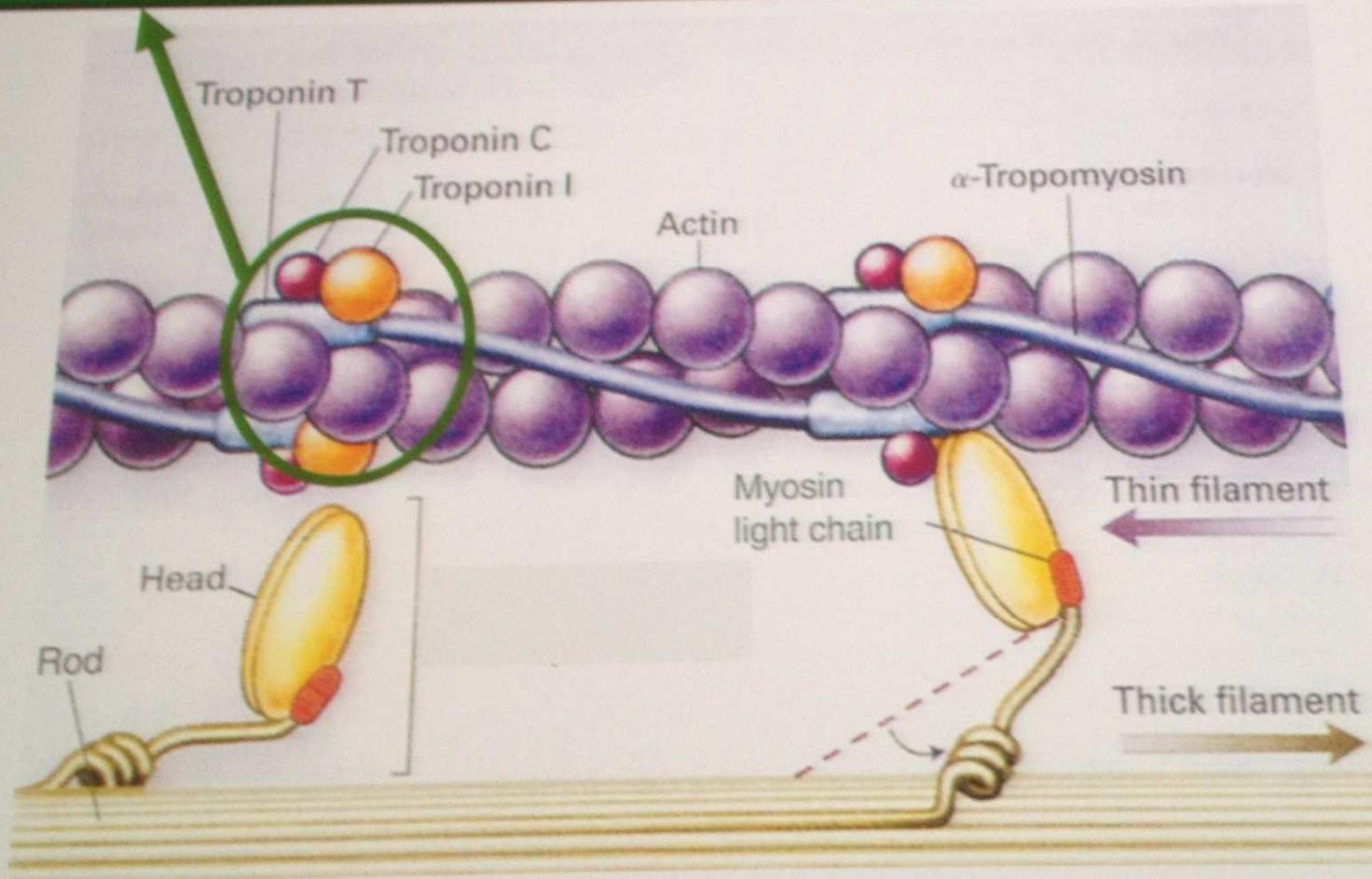
**PERDA DE PESO: MENOR**

**SOBREVIDA: MAIOR**

# TIRASEMTIV

## Targeting Skeletal Muscle Function with a Selective Fast Skeletal Troponin Activator

*Tirasemtiv* activates the troponin complex of fast skeletal muscle



# TIRASEMTIV

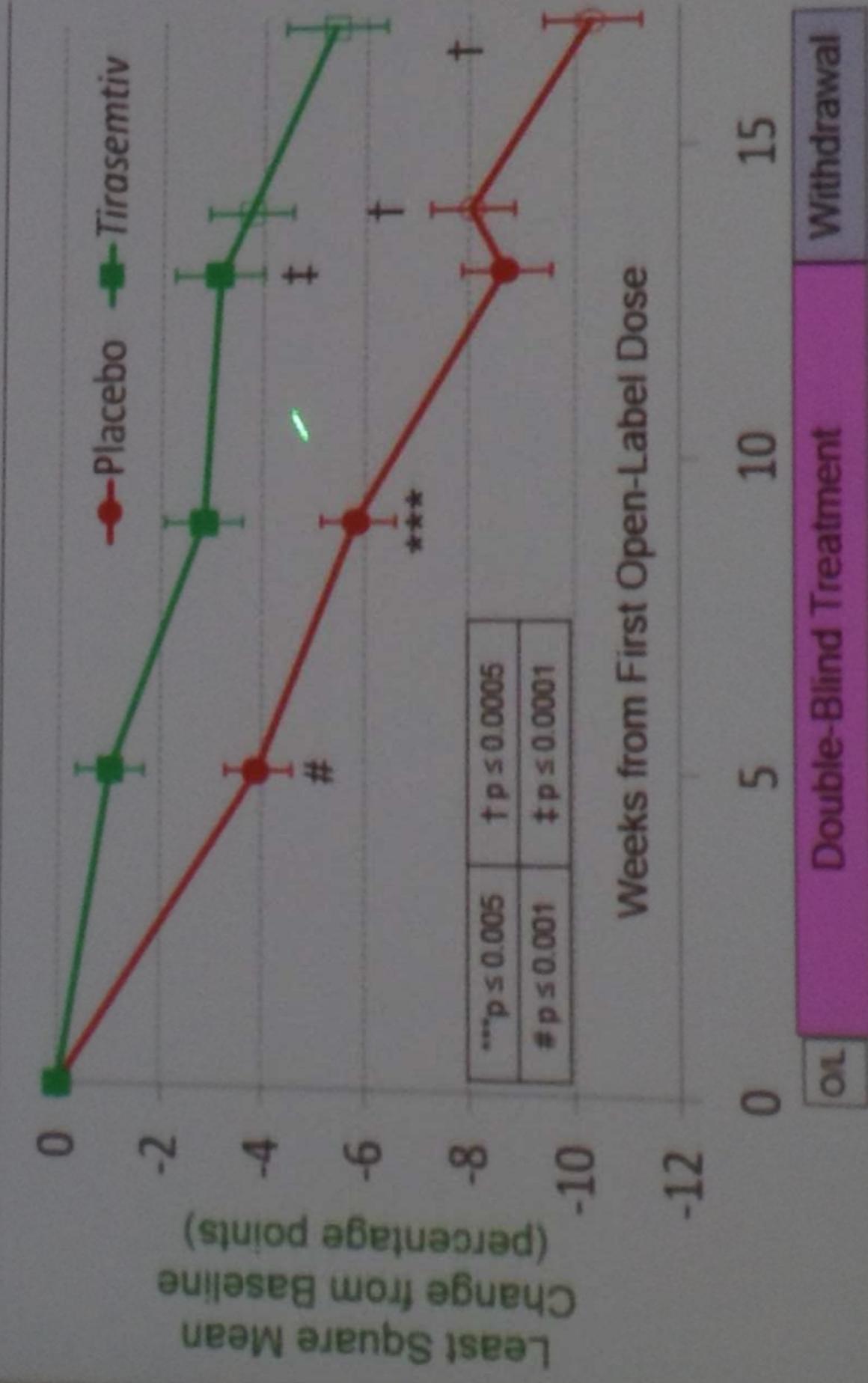
**DE 711 PACIENTES  
596 FORAM RANDOMIZADOS  
DUPLO CEGO**

**Of 711 patients enrolled, 596 were randomized and received at least one dose of double-blind treatment.**

**The primary endpoint showed no treatment effect (tirasemtiv:  $-2.98 \pm 0.28$ , placebo:  $-2.40 \pm 0.25$ ,  $p = 0.114$ );**

**however, SVC and muscle strength declined significantly more slowly on tirasemtiv (95% CI  $p = 0.0006$ ,  $p = 0.0158$ , respectively). Dropouts and serious adverse events occurred more frequently in the tirasemtiv group.**

# Slow Vital Capacity (% Predicted)



**BENEFIT-ALS**

# EDARAVONE

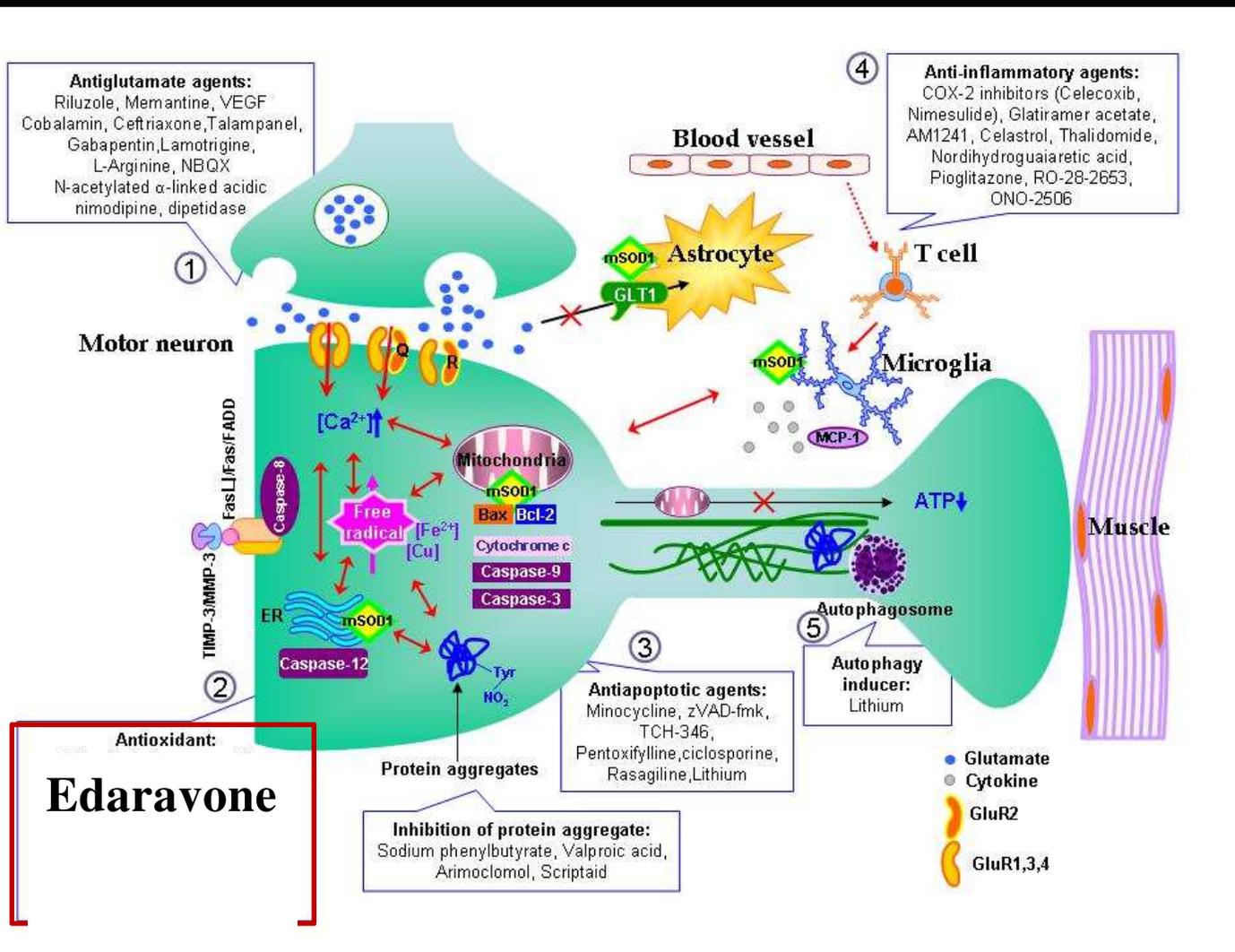
## • MECANISMO DE AÇÃO:



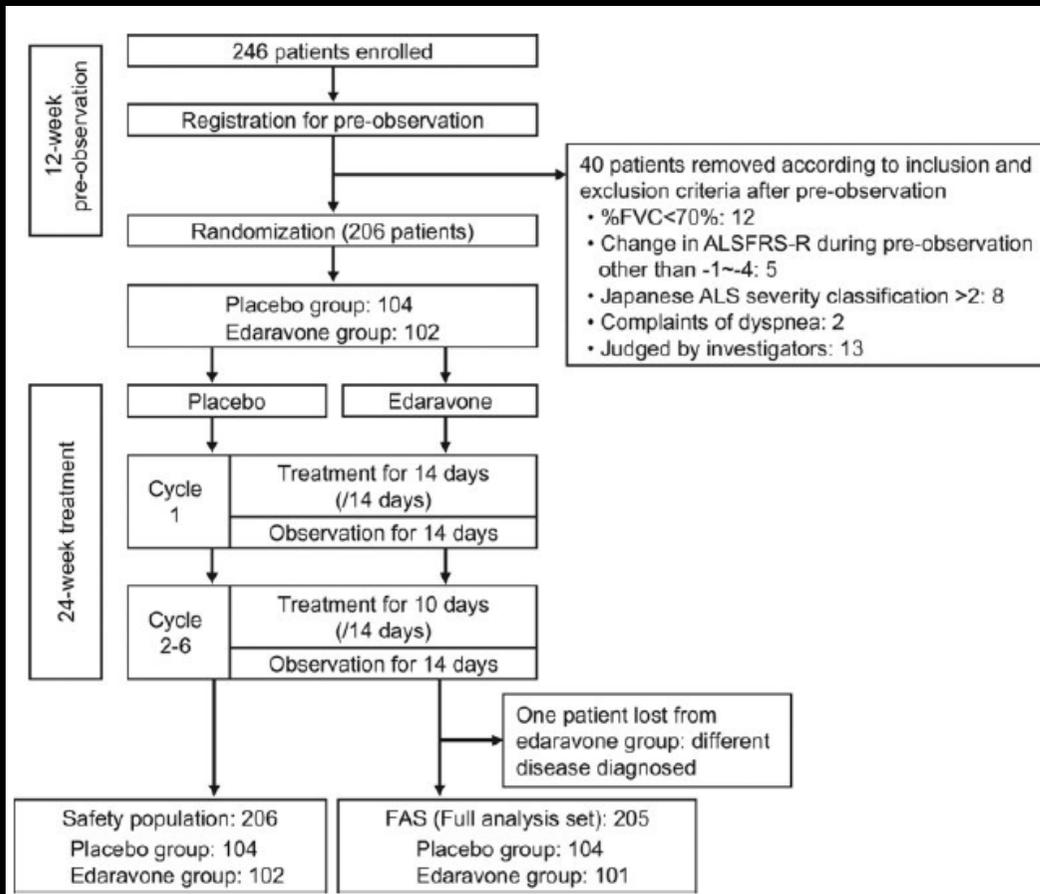
## 5-metil-2-fenil-4-H-pirazol-3-ona

➤ DESENVOLVIDO PARA NEUROPROTEÇÃO EM AVC ISQUÊMICO.

➤ PROTEÇÃO CONTRA APOPTOSE NEURONAL INDUZIDA POR RADICAIS LIVRES.



# Edaravone (MCI-186)



	Change in endpoints during treatment (ANCOVA)		Repeated-measures analysis					
	Adjusted mean change LS Mean ± S.E.	Inter-group difference in adjusted mean change LS Mean ± S.E. (95% C.I.)	Adjusted mean LS Mean ± S.E.	Inter-group difference in adjusted mean LS Mean ± S.E. (95% C.I.)	p value	Placebo	Edaravone	p value
<b>Primary endpoint</b>								
ALSFRS-R	-6.35 ± 0.84 (99)	-5.70 ± 0.85 (100)	0.65 ± 0.78 (-0.90 – 2.19)	0.411	37.43 ± 0.46	38.08 ± 0.47	0.65 ± 0.44 (-0.22 – 1.52)	0.141
<b>Secondary endpoint</b>								
%FVC	-17.49 ± 2.39 (99)	-14.57 ± 2.41 (100)	2.92 ± 2.24 (-1.49, 7.33)	0.193	87.30 ± 1.56	88.56 ± 1.59	1.26 ± 1.46 (-1.63, 4.15)	0.390
Grip strength	-5.71 ± 0.69 (99)	-4.81 ± 0.69 (100)	0.89 ± 0.64 (-0.37, 2.16)	0.165	13.22 ± 0.42	13.83 ± 0.43	0.60 ± 0.40 (-0.18, 1.38)	0.130
Pinch strength	-1.03 ± 0.15 (99)	-0.83 ± 0.15 (100)	0.20 ± 0.14 (-0.08, 0.48)	0.165	2.62 ± 0.11	2.83 ± 0.11	0.21 ± 0.10 (0.01, 0.41)	0.038
Modified Norris scale	-16.15 ± 2.00 (97)	-14.12 ± 2.05 (95)	2.03 ± 1.89 (-1.69, 5.75)	0.284	NA	NA	NA	NA
ALSAQ40	19.13 ± 3.79 (95)	19.60 ± 3.82 (95)	0.48 ± 3.50 (-6.44, 7.39)	0.892	NA	NA	NA	NA

# Edaravone (MCI-186)

Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014 Dec; 15(7-8): 610–617.

PMCID: PMC4266079

Published online 2014 Oct 6. doi: [10.3109/21678421.2014.959024](https://doi.org/10.3109/21678421.2014.959024)

## Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients

[Koji Abe](#),<sup>1</sup> [Yasuto Itoyama](#),<sup>2</sup> [Gen Sobue](#),<sup>3</sup> [Shoji Tsuji](#),<sup>4</sup> [Masashi Aoki](#),<sup>2</sup> [Manabu Doyu](#),<sup>5</sup> [Chikuma Hamada](#),<sup>6</sup> [Kazuoki Kondo](#),<sup>7</sup> [Takatomo Yoneoka](#),<sup>7</sup> [Makoto Akimoto](#),<sup>7</sup> [Hiide Yoshino](#),<sup>8</sup> and on behalf of The Edaravone ALS Study Group

Our objective was to confirm the efficacy and safety of edaravone in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. We conducted a 36-week confirmatory study, consisting of 12-week pre-observation period followed by 24-week treatment period. Patients received placebo or edaravone i.v. infusion over 60 min for the first 14 days in cycle 1, and for 10 of the first 14 days during cycles 2 to 6. The efficacy primary endpoint was change in the revised ALS functional rating scale (ALSFRS-R) scores during the 24-week treatment. Patients were treated with placebo ( $n = 104$ ) and edaravone ( $n = 102$ ). Changes in ALSFRS-R during the 24-week treatment were  $-6.35 \pm 0.84$  in the placebo group ( $n = 99$ ) and  $-5.70 \pm 0.85$  in the edaravone group ( $n = 100$ ), with a difference of  $0.65 \pm 0.78$  ( $p = 0.411$ ). Adverse events amounted to 88.5% (92/104) in the placebo group and 89.2% (91/102) in the edaravone group. In conclusion, the reduction of ALSFRS-R was smaller in the edaravone group than in the placebo group, but efficacy of edaravone for treatment of ALS was not demonstrated. Levels and frequencies of reported adverse events were similar in the two groups.

# MASITINIB

**ClinicalTrials.gov**

A service of the U.S. National Institutes of Health

[Find Studies](#) ▾ [About Clinical Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > Study Record Detail

**The Objective is to Compare the Efficacy and Safety of Masitinib in Combination With Riluzole in the Treatment of Patients Suffering From Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)**

**This study is currently recruiting participants.** (see [Contacts and Locations](#))

*Verified October 2015 by AB Science*

**Sponsor:**  
AB Science

**Information provided by:**  
AB Science

**ClinicalTrials.gov Identifier:**  
NCT02588677

First received: October 20, 2015  
Last updated: October 27, 2015

## Evaluation of Masitinib in Amyotrophic Lateral Sclerosis

### Quick Info:

**Status:**

Currently Recruiting

**Estimated Enrollment:**

210

**Phase:**

III

**Treatment Type:**

Oral Tablet

**Trial Type:**

randomized double-blind placebo-controlled

**Sponsor:**

AB Science

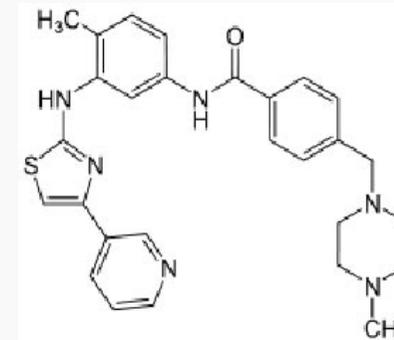
**Primary Investigator:**

Primary investigator not known.

**Contact Information:**

[34 91 453 2595](tel:34914532595)

[ela.hcii@salud.madrid.org](mailto:ela.hcii@salud.madrid.org)



# MASITINIB

- ✓ Masitinib is a tyrosine kinase inhibitor that targets mast cells and selected kinases, including c-Kit, PDGFR, and Lyn.
- ✓ Masitinib is a new orally administered tyrosine kinase inhibitor that targets mast cells and macrophages, important cells for immunity, through inhibiting a limited number of kinases.
- ✓ Commercial name
  - Masivet: available in Europe since the second part of 2009. In the
  - Kinavet: available in USA, for veterinaries since 2011.
- ✓ AB Science presents phase 3 data for masitinib in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) at the European Network for the Cure of ALS (ENCALS) annual meeting:
- ✓ 18 / 05 / 2017

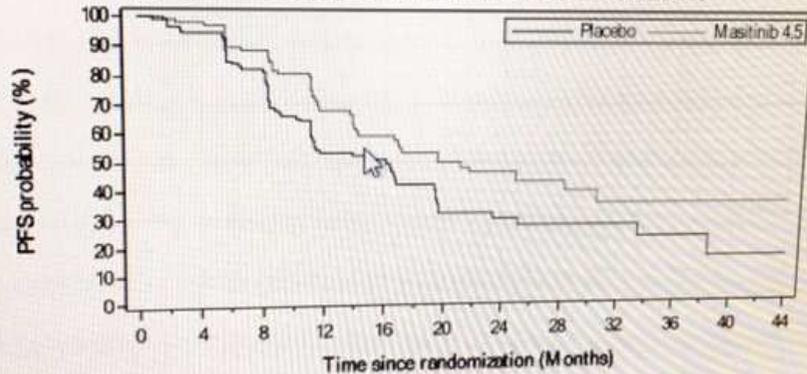
# MASITINIB

## ALS – SECONDARY ANALYSES

The study was positive based on PFS at 4.5 mg/kg/day.

- ❖ The key secondary analysis on PFS was statistically significant

Figure 1: KM analysis of PFS: Masitinib 4.5 mg vs Placebo(mITT)



## ALS – SUPPORTIVE ANALYSES

There was no benefit on overall survival at 4.5 mg/kg/day.

- ❖ No benefit on overall survival
- ❖ The main issue limiting use of survival is the fact that ALS trials are not of sufficient duration for many patients to reach this endpoint, severely reducing power.
- ❖ The only two options to resolve this problem are to increase study duration or sample size, both of which contribute to cost, and reduce trial efficiency.

<http://www.alsa.org/advocacy/fda/assets/als-drug-development-guidance-for-public-comment-5-2-16.pdf>

# TRATAMENTO

SINTOMÁTICO

MULTIDISCIPLINAR

NEUROPROTETOR

**REGENERADOR**

PLASTICIDADE

# TRATAMENTOS ANTIGOS



António Caetano de Abreu Freire  
**Egas Moniz**



**ESTÁTUA DE EGAS MONIZ,**  
por Euclides Vaz,  
frente à Faculdade de Medicina da Universidade de  
Lisboa e Hospital de Santa Maria

# TRATAMENTOS ANTIGOS

## ✓ NEUROLOGISTA

investigador, professor, político e escritor português.

## ✓ RESPONSÁVEL PELA INVENÇÃO DA **LOBOTOMIA PRÉ-FRONTAL**

✓ Que tornou-se popular na década de 1940 e foi amplamente usada em hospitais e instituições de saúde mental para tratar pacientes com esquizofrenia, psicose, TOC e outras doenças.

✓ Efetivamente demonstrou melhorar sintomas na maioria dos pacientes.



António Caetano de Abreu Freire

**Egas Moniz**

Nome sugerido por seu tio em virtude de convencimento de que a família Resende descenderia em linha directa de Egas Moniz, o aio de Dom Afonso Henriques.

# TRATAMENTOS ANTIGOS



António Caetano de Abreu Freire

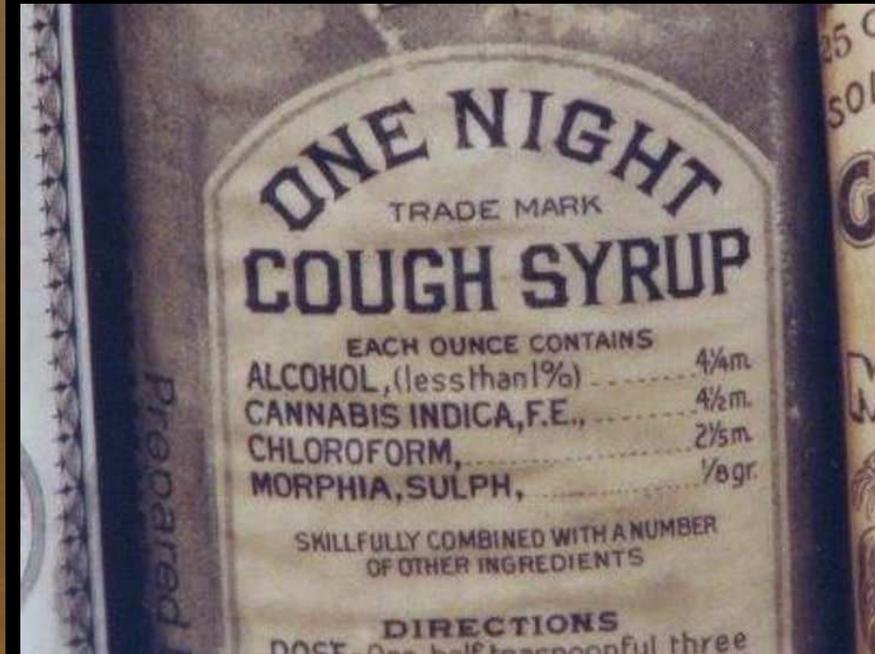
**Egas Moniz**

Nome sugerido por seu tio em virtude de convencimento de que a família Resende descenderia em linha directa de Egas Moniz, o aio de Dom Afonso Henriques.

- ✓ Nos anos 1950, os médicos perceberam que muitos pacientes que achavam estar curados, na verdade, tornaram-se vegetativos e dependentes.
- ✓ A técnica, após forte controvérsia, deixou de ser praticada na década de 1960.
- ✓ Além disso, o mundo médico rapidamente percebeu que havia terapias mais eficazes e humanas para a doença mental. Sem mencionar que *Um Estranho no Ninho* foi publicado.
- ✓ Familiares de pacientes que sofreram aquela intervenção cirúrgica exigiram que fosse anulada a atribuição do Prémio Nobel feita a António Egas Moniz.

# TRATAMENTOS ANTIGOS

## XAROPES CALMANTES



# TRATAMENTOS ANTIGOS

## ✓ NEUROLOGISTA

investigador, professor, político e escritor português.

## ✓ RESPONSÁVEL PELA INVENÇÃO DA **LOBOTOMIA PRÉ-FRONTAL**

✓ Que tornou-se popular na década de 1940 e foi amplamente usada em hospitais e instituições de saúde mental para tratar pacientes com esquizofrenia, psicose, TOC e outras doenças.

✓ Efetivamente demonstrou melhorar sintomas na maioria dos pacientes.



António Caetano de Abreu Freire

**Egas Moniz**

Nome sugerido por seu tio em virtude de convencimento de que a família Resende descenderia em linha directa de Egas Moniz, o aio de Dom Afonso Henriques.

# TRATAMENTOS ANTIGOS



António Caetano de Abreu Freire

**Egas Moniz**

Nome sugerido por seu tio em virtude de convencimento de que a família Resende descenderia em linha directa de Egas Moniz, o aio de Dom Afonso Henriques.

- ✓ Nos anos 1950, os médicos perceberam que muitos pacientes que achavam estar curados, na verdade, tornaram-se vegetativos e dependentes.
- ✓ A técnica, após forte controvérsia, deixou de ser praticada na década de 1960.
- ✓ Além disso, o mundo médico rapidamente percebeu que havia terapias mais eficazes e humanas para a doença mental. Sem mencionar que *Um Estranho no Ninho* foi publicado.
- ✓ Familiares de pacientes que sofreram aquela intervenção cirúrgica exigiram que fosse anulada a atribuição do Prémio Nobel feita a António Egas Moniz.



# TRATAMENTOS ANTIGOS



**La tos desaparece**

en seguida, lo más tarde al cabo de media hora; la fiebre se alisa, el catarro se desvanece en cuanto se toma el JARABE BAYER de HEROÍNA. Contra la bronquitis, faringitis, laringitis, disnea, neumonía, tuberculosis miliar, este sorprendente medicamento produce un efecto seguro, sin acarrear los fenómenos secundarios de los preparados medicinales. El JARABE BAYER de HEROÍNA ejerce una acción calmante sobre los nervios excitados de las mucosas laríngeas. La respiración se regula, la irritación producida por la tos, desaparece, y si los fuertes accesos de tos, la fiebre y el insomnio nervioso habían perturbado el descanso, con el JARABE BAYER de HEROÍNA se consigue un sueño reparador.

71

Disponible en todas las farmacias y droguerías JARABE BAYER de HEROÍNA, es el verdadero original, con la CRUZ BAYERA. Precio: 1/2 peseta 2.11. Cada embotellado va acompañado de las instrucciones para su uso.

**Jarabe Bayer de Heroína**



## HEROÍNA

It's not news that Bayer, the venerable German drug company, made its first fortunes in the late 1890s when it commercialized both aspirin and heroin as cough, cold and pain remedies. Many people have seen the sepia images of vintage Bayer's "Heroin" brand medicine bottles. But it's less widely known that Bayer promoted heroin for use in *children* suffering from coughs, colds and "irritation" as late as 1912, according to an anti-Bayer watchdog group. (See the ads below.)

That was years after reports first began to surface in 1899 that patients were developing a "tolerance" for Heroin, and that addicts in the U.S. were clamoring for more, according to this history of the drug.

The children's campaign ran in Spanish newspapers, according to the Coalition Against Bayer Dangers, a longtime company gadfly, which unearthed the forgotten images two days ago. One ad, urging the use of "Heroína" to treat bronchitis in kids, shows two unattended children reaching for a bottle of the opiate across a kitchen table. Another shows a mom spoon feeding it to her sickly little girl. "La tos desaparece," the ad says -- "the cough disappears":

Heroin was restricted to prescription-only use in the U.S. in 1914 and eventually banned by the nascent FDA altogether in 1924, except under very strict medical conditions.

# TRATAMENTOS ANTIGOS

## CINTO ELÉTRICO

AGENTS FOR IRELAND—  
**FANNIN & CO., 41 Grafton-street, Dublin.**

### NERVOUS EXHAUSTION.

**T**HE distressing symptoms of nervous Exhaustion and Debility are speedily removed by means of PULVERMACHER'S World-famed GALVANIC BELTS, which are so arranged as to convey a powerful electric current direct to the affected parts, gradually stimulating and strengthening all the nerves and muscles, and speedily arresting all symptoms of waste and decay.

DR. C. HANDFIELD JONES, Physician to St. Mary's Hospital, says:—I am satisfied that Mr. Pulvermacher is an honest and earnest labourer in the field of science, and I think he deserves to meet with every encouragement.

DR. GOLDING BIRD, Physician to Guy's Hospital, says:—I can hardly recommend Mr. Pulvermacher's invention too strongly.

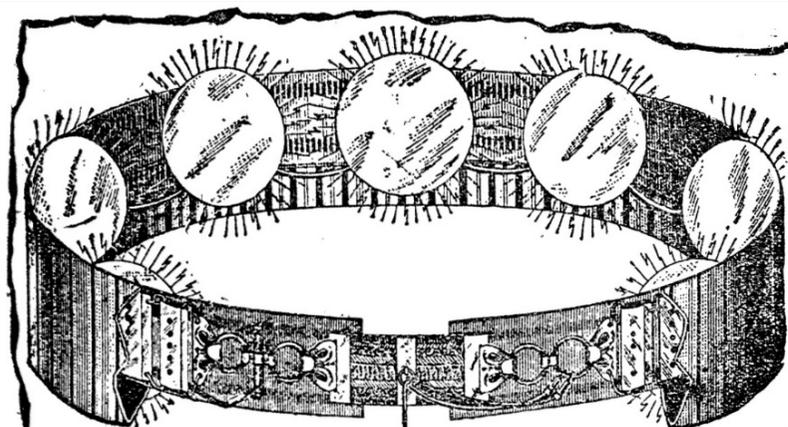
DR. R. M. LAWRENCE, Physician to the Great Northern Hospital, says:—I have frequently used Pulvermacher's appliances, and can testify to the great merit of this invention.

DR. JAMES WILSON, Physician to the Worcester Infirmary, says:—I have used Mr. Pulvermacher's Belts for many years, and I know of no remedy of the present day so efficacious as Pulvermacher's appliances in the treatment of those cases that so frequently come under the notice of the physician, and in which medicine seems so powerless.

DR. VINES, Fellow of the Royal College of Physicians, says:—Having used Mr. Pulvermacher's Belts for many years in the course of medical practice, I am in a position to speak of their great value as a curative agent in cases of nervous disease or functional maladies.

Messrs. J. L. PULVERMACHER & CO., the eminent Medical Galvanists, who have had upwards of 36 years' experience in the treatment of Nervous Diseases, give advice daily at their Galvanic Establishment, 194 Regent-street, W., free of charge, and patients who are unable to call should write describing their symptoms.

Pamphlet of private testimonials sent, post free, on application to  
**Messrs. J. L. PULVERMACHER & CO.,**  
194 REGENT-STREET, LONDON, W.



**Boston**

**Electric**

**BELT.**

The powerful electric current, fully warranted and guaranteed, the most perfect belt known on account of its wonderful and peculiar electric power. It is not recommended for general use

**Boston Medical Institute,**

152 LAKE ST.,

CHICAGO, ILL.

# TRATAMENTOS ANTIGOS

## CINTO ELÉTRICO

AGENTS FOR IRELAND—  
FANNIN & CO., 41 Grafton-street, Dublin.

### NERVOUS EXHAUSTION.

THE distressing symptoms of nervous Exhaustion and Debility are speedily removed by means of PULVERMACHER'S World-famed GALVANIC BELTS, which are so arranged as to convey a powerful electric current direct to the affected parts, gradually stimulating and strengthening all the nerves and muscles, and speedily arresting all symptoms of waste and decay.

DR. C. HANDFIELD JONES, Physician to St. Mary's Hospital, says:—I am satisfied that Mr. Pulvermacher is an honest and earnest labourer in the field of science, and I think he deserves to meet with every encouragement.

DR. GOLDING BIRD, Physician to Guy's Hospital, says:—I can hardly recommend Mr. Pulvermacher's invention too strongly.

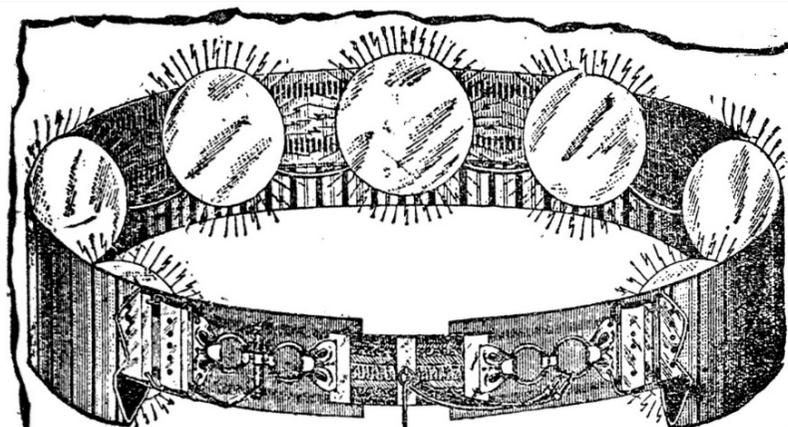
DR. R. M. LAWRENCE, Physician to the Great Northern Hospital, says:—I have frequently used Pulvermacher's appliances, and can testify to the great merit of this invention.

DR. JAMES WILSON, Physician to the Worcester Infirmary, says:—I have used Mr. Pulvermacher's Belts for many years, and I know of no remedy of the present day so efficacious as Pulvermacher's appliances in the treatment of those cases that so frequently come under the notice of the physician, and in which medicine seems so powerless.

DR. VINES, Fellow of the Royal College of Physicians, says:—Having used Mr. Pulvermacher's Belts for many years in the course of medical practice, I am in a position to speak of their great value as a curative agent in cases of nervous disease or functional maladies.

Messrs. J. L. PULVERMACHER & CO., the eminent Medical Galvanists, who have had upwards of 36 years' experience in the treatment of Nervous Diseases, give advice daily at their Galvanic Establishment, 194 Regent-street, W., free of charge, and patients who are unable to call should write describing their symptoms.

Pamphlet of private testimonials sent, post free, on application to  
*Messrs. J. L. PULVERMACHER & CO.,*  
194 REGENT-STREET, LONDON, W.



Boston

Electric

BELT.

The powerful electric current, fully warranted and guaranteed, the most perfect belt known on account of its wonderful and peculiar electric power. It is not recommended for general use

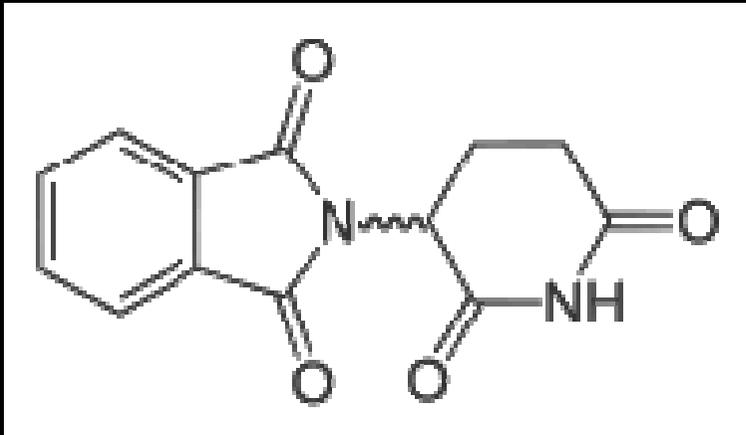
Boston Medical Institute,

152 LAKE ST.,

CHICAGO, ILL.

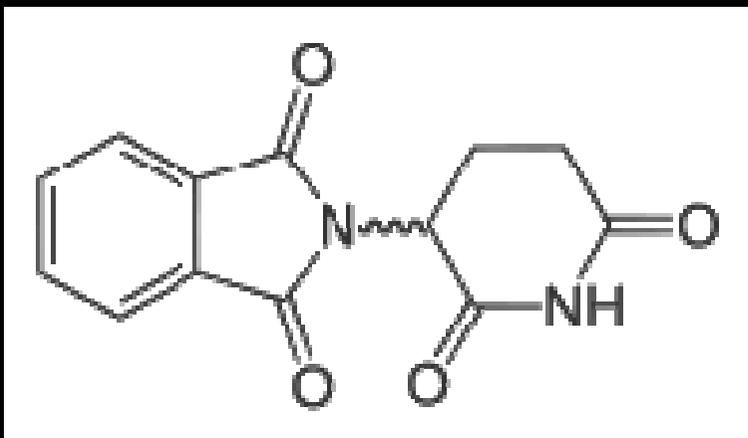
# TRATAMENTOS ANTIGOS

- ✓ Medicamento sedativo, anti-inflamatório e hipnótico.
- ✓ Os testes em roedores não acusaram problemas.
- ✓ No mercado, pela primeira vez, na Alemanha, em 1 de outubro de 1957
- ✓ Propício para mulheres grávidas, para combater enjoos matinais
- ✓ Utilizada em todas as partes do mundo (46 países)



***(RS)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-  
1H-indol-1,3(2H)-diona***

# TRATAMENTOS ANTIGOS

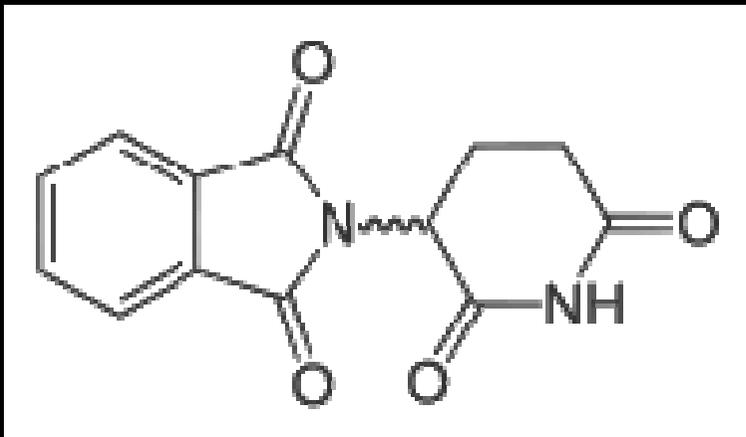


***RS***-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-  
***1H***-isoindol-1,3(2*H*)-diona



# TRATAMENTOS ANTIGOS

## TALIDOMIDA



*RS*)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-  
1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

## FOCOMELIA

- ✓ Anomalia congênita que impede a formação normal de braços e pernas.
- ✓ Caracteriza-se pela aproximação ou encurtamento dos membros do feto, tornando-os semelhantes aos de uma foca.

# HOSPITAL / PROFISSIONAIS DA SAÚDE

## ✓ OMS:

A Organização Mundial da Saúde define que "o **hospital** é parte integrante de um sistema coordenado de saúde cuja função é dispensar à comunidade completa assistência à saúde, tanto curativa quanto preventiva, incluindo serviços extensivos à família em seu domicílio e ainda um centro de informação para os que trabalham no campo da saúde e para as pesquisas bio-sociais".

Instituição multiprofissional, privada ou pública, os bons hospitais atualmente são os que adotam uma eficiente administração aliada à constante **inovação dos serviços** hospitalares, qualidade e a oferta de mais do que o simples atendimento às necessidades dos pacientes.

Hoje em dia, é impossível imaginar uma sociedade sem a presença de hospitais. Essa grandiosa instituição deve sua história à Igreja e aos religiosos e religiosas, leigos e leigas que, movidos pela caridade cristã, dedicaram suas vidas a cuidar dos doentes.

Os hospitais de hoje devem muito de seu sucesso ao progresso científico, a investimentos generosos e administração eficiente, mas nenhum destes pode servir de substituto ao trabalho abnegado dos homens e mulheres que cuidam dos doentes.

# CENTROS DE REFERÊNCIA

- ✓ **PESQUISA**  
DIAGNÓSTICO  
MEDICAMENTOS
- ✓ **TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR**
- ✓ **TECNOLOGIA ASSISTIVA**

*ABrELA*

# Voluntários (as)



## Exposição de Artes



# Voluntários (as)





**CUIDADOR (ES)**

# **MAS O QUE REALMENTE FAZ O SER HUMANO DIFERENTE?**

**LIBERDADE**

**VONTADE**

**SOLIDARIEDADE**

**ESPIRITUALIDADE**

**IMAGINAÇÃO**

**COOPERAÇÃO MAIS EFICAZ**

# ESPERANÇA



- ✓ **É O MAIS NOBRE DOS SENTIMENTOS HUMANOS.**  
CRENÇA EMOCIONAL EM RESULTADOS POSITIVOS  
RELACIONADOS COM EVENTOS DA VIDA PESSOAL.
- ✓ **COMBUSTÍVEL E TEMPERO DA VIDA.**
- ✓ **CAMINHO EM DIREÇÃO À VIDA,**  
ATRAVÉS DA ATRAÇÃO DE SUA BELEZA.
- ✓ **É DIFERENTE DE DESEJO,**  
SENTIMENTO COM SOFRIMENTO E DOR.
- ✓ **NÃO SE APÓIA EM ILUSÕES E FALSAS PROMESSAS.**
- ✓ **TER ESPERANÇA JÁ É UM MILAGRE.**
- ✓ **A ESPERANÇA NÃO DECEPCIONA.**





**ABrELA**

**21 / 06 / 1999**



**Cecília**

**Regiane**

**Élica**

**Isabela**

**Valquíria**

**Suzane**

**Claudia**

[www.abrela.org.br](http://www.abrela.org.br)

