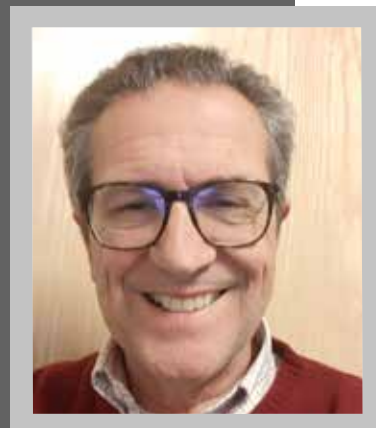


CENTENÁRIO DA DESCOBERTA DA INSULINA

PROF. DOUTOR
MANUEL FONTOURA



PRIMEIRO GRANDE PASSO DE UMA LONGA CAMINHADA DE SUCESSO

Antes da descoberta da insulina em 1921, notável marco da história da Medicina, os doentes com diabetes não viviam muito tempo. Os médicos quase nada podiam fazer. Recomendavam restrições alimentares extremas que pouco ajudavam e até podiam contribuir para acelerar o desfecho fatal da doença tal era o estado de extrema desnutrição que induziam nos doentes.

A diabetes era uma misteriosa doença embora conhecida desde os tempos da antiguidade. A doença é referida em textos egípcios datados de 552 AC, e na Índia o médico Sushruta e o cirurgião Charaka (400-500 AC) foram capazes de distinguir a diabetes tipo 1 da diabetes tipo 2. O termo diabetes foi criada na Grécia pelo médico Aretaeus de Capadócia (129-199) a partir da palavra grega “*siphon*” uma vez que ele notou que os doentes urinavam muito. Séculos mais tarde Avicena (980-1037) descreveu o exagerado apetite e a gangrena dos diabéticos. O termo “diabetes mellitus” foi criado pelo médico inglês Thomas Willis para diferenciar esta doença da diabetes insípida devido ao carácter doce encontrado na urina dos diabéticos. Mais tarde Mathew Dobson (1732-1784) foi capaz de demonstrar que era a presença de açúcar que tornava doce a urina dos diabéticos.

Apesar destes conhecimentos durante todos estes anos, pouco se avançou na compreensão desta terrível doença. Só mais tarde a partir do fim do século XVIII e durante o século XIX começaram a surgir investigações, que utilizando experiências com animais, procuraram estabelecer uma relação causal entre o pâncreas e a diabetes. Em 1869, Paul Langerhans descreve os ilhéus celulares dentro do pâncreas.

Depois desta fase vários investigadores começaram quer no continente americano quer na Europa a desenvolver trabalhos de pesquisa já numa tentativa para descobrir quais as substâncias pancreáticas envolvidas no controlo da glicemia. Foi Edward Sharpey-Shafer que em 1910 pela primeira vez sugeriu que apenas uma substância

estaria em falta no pâncreas dos diabéticos e chamou-lhe insulina que derivava da palavra latina *ínsula* (ilha).

Na Europa no final do século XIX vários centros concentravam a sua investigação na obtenção e posterior injeção de extractos pancreáticos no controlo da diabetes experimental obtida por ablação do pâncreas. Em 1888 os médicos alemães Joseph von Mering (1849-1908) e Oskar Minkowski (1858-1931) investigaram o efeito da exclusão do pâncreas em cães tendo tentado tratá-los posteriormente com injeção de extractos pancreáticos. Foram os autores da ideia de que o pâncreas era o local de produção do que apelidaram de “substâncias pancreáticas” (insulina). Trabalhos idênticos foram efectuados pelo investigador Francês Eugene Gley e pelo Romeno Nicolae Paulescu que também fizeram estudos sob o efeito da administração de extractos pancreáticos no controlo da diabetes.

Estes importantes e pioneiros trabalhos não foram devidamente valorizados pela comunidade científica da época, o que aliás seria motivo de ulterior controvérsia aquando da atribuição dos méritos da descoberta da insulina.

Foi neste contexto que em 1921, no Canadá um jovem cirurgião ortopédico Frederick Banting e o seu colaborador Charles Best em resultado das suas investigações começaram a administração de extractos pancreáticos (a que chamaram *isletin*) no controlo da glicemia em cães tornados diabéticos. As dificuldades resultantes da impureza das substâncias pancreáticas que injectavam e as dificuldades técnicas que à data se verificavam na medicação da glicemia eram obstáculos difíceis de transpor.

Após muitos insucessos, de forma a melhorarem a qualidade das suas amostras contaram com a preciosa colaboração dos seus colegas JB Collip e John Macleod que

conseguiram produzir uma forma de insulina muito mais pura a partir de pâncreas de bovinos.

Foi assim possível, apesar das muitas dúvidas e cepticismo, que em Janeiro de 1922 um rapaz diabético de 14 anos, Leonard Thompson ficasse na a história como o primeiro doente a receber uma injeção de insulina que efectivamente, embora de forma muito efémera, lhe controlou a glicemia.

As notícias deste sucesso correram mundo e suscitaram uma onda de euforia que levaria à controversa atribuição do Prémio Nobel da Medicina em 1923 a Frederik Banting e a John Macleod.

Outros importantes investigadores com colaboração e trabalho importante neste extraordinário marco da medicina ficaram fora da atribuição do prémio. Entre eles Charles Best, J.B. Collip, Nicolae Paulescu entre muitos outros com reconhecidos méritos. Esta situação gerou alguma revolta nos próprios laureados. Frederik Banting partilhou o seu prémio com Charles Best e John Macleod fez o mesmo com o seu colaborador JB Collip. A controvérsia acerca do prémio Nobel perdura ainda nos dias de hoje.

Poucos anos depois a empresa farmacêutica Norte Americana, Eli Lilly começou a produção em grande escala de insulina regular (curta duração de acção) extraída de animais.

Alguns anos mais tarde (1936) a empresa farmacêutica Dinamarquesa Nordisk produziu a primeira insulina de absorção lenta através da sua combinação com protamina. Em 1939 em Toronto foi criada a insulina - protamina-zinco com uma duração de acção ainda mais longa.

Durante muitos anos a Insulina extraída de animais nas suas diversas formulações de acção, apesar das suas imperfeições foi a base do controlo da diabetes em milhares de doentes.

A importância da investigação da insulina ficou ainda marcada pelo prémio Nobel da Química atribuído em 1958 a Frederick Sanger pela identificação da composição da insulina bovina e pela atribuição do Prémio Nobel da Química em 1964 a Dorothy Mary Crowfoot-Hodgkin pela descoberta da estrutura física da insulina.

Estas descobertas abriram caminho para que a primeira insulina "humana" sintetizada por engenharia genética a partir da E. Coli fosse produzida em 1978.

Em 1982 foi comercializada primeira insulina humana biosintética sob o nome de Humulin.

Actualmente existem várias insulinas disponíveis desde a insulina regular idêntica à produzida pelo pâncreas humano até às insulinas de duração de acção muito distinta (ultra-rápidas, rápidas, longas e ultra-longas).

Graças a décadas de investigação científica e de avanços técnicos inimagináveis há cem anos, os doentes diabéticos têm hoje ao seu dispor um conjunto variável de formas e de métodos de utilização e administração da insulina que se adaptam ao seu tipo de diabetes e ao seu modo de vida.

Há cem anos os cientistas deram um fantástico passo em frente. A caminhada foi longa mas recheada de enormes sucessos. A ciência não pára. No mundo da diabetes o futuro só poderá ser melhor.

Bibliografia

The discovery of insulin in Toronto: beginning a 100 year journey of research and clinical achievement. Fralick M, Zinman B. Diabetologia (2021). <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05371-6>

The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. Ignazio Vechio, Cristina Tornali, Nicola L Bragazzi and Mariano Martini. Frontiers in Endocrinology. Oct 2018 | Vol 9 |Art 613.

History of Insulin. Celeste C. Quianzon, Issam Cheikh. Journal of Community Hospital Internal Medicine perspectives. 2012,2:18701