

Estudos em Biociências e Biotecnologia:

Desafios, Avanços
e Possibilidades

Manuel Simões
(organizador)

 EDITORA
ARTEMIS
2021

Estudos em Biociências e Biotecnologia:

Desafios, Avanços
e Possibilidades

Manuel Simões
(organizador)

 EDITORA
ARTEMIS
2021

2021 by Editora Artemis
Copyright © Editora Artemis
Copyright do Texto © 2021 Os autores
Copyright da Edição © 2021 Editora Artemis



O conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons Atribuição-Não-Comercial NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0). Direitos para esta edição cedidos à Editora Artemis pelos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento, desde que sejam atribuídos créditos aos autores, e sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

A responsabilidade pelo conteúdo dos artigos e seus dados, em sua forma, correção e confiabilidade é exclusiva dos autores. A Editora Artemis, em seu compromisso de manter e aperfeiçoar a qualidade e confiabilidade dos trabalhos que publica, conduz a avaliação cega pelos pares de todos manuscritos publicados, com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

Editora Chefe	Prof ^ª Dr ^ª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora Executiva	M. ^ª Viviane Carvalho Mocellin
Direção de Arte	M. ^ª Bruna Bejarano
Diagramação	Elisangela Abreu
Organizador	Prof. Dr. Manuel Simões
Imagem da Capa	Vivilweb/123RF
Bibliotecário	Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

Conselho Editorial

Prof.^ª Dr.^ª Ada Esther Portero Ricol, *Universidad Tecnológica de La Habana “José Antonio Echeverría”*, Cuba
Prof. Dr. Adalberto de Paula Paranhos, Universidade Federal de Uberlândia
Prof.^ª Dr.^ª Amanda Ramalho de Freitas Brito, Universidade Federal da Paraíba
Prof.^ª Dr.^ª Ana Clara Monteverde, *Universidad de Buenos Aires*, Argentina
Prof. Dr. Ángel Mujica Sánchez, *Universidad Nacional del Altiplano*, Peru
Prof.^ª Dr.^ª Angela Ester Mallmann Centenaro, Universidade do Estado de Mato Grosso
Prof.^ª Dr.^ª Begoña Blandón González, *Universidad de Sevilla*, Espanha
Prof.^ª Dr.^ª Carmen Pimentel, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof.^ª Dr.^ª Catarina Castro, Universidade Nova de Lisboa, Portugal
Prof.^ª Dr.^ª Cláudia Padovesi Fonseca, Universidade de Brasília-DF
Prof.^ª Dr.^ª Cláudia Neves, Universidade Aberta de Portugal
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos, Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. David García-Martul, *Universidad Rey Juan Carlos de Madrid*, Espanha
Prof.^ª Dr.^ª Deuzimar Costa Serra, Universidade Estadual do Maranhão
Prof.^ª Dr.^ª Eduarda Maria Rocha Teles de Castro Coelho, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Portugal
Prof. Dr. Eduardo Eugênio Spers, Universidade de São Paulo
Prof. Dr. Eloi Martins Senhoras, Universidade Federal de Roraima
Prof.^ª Dr.^ª Elvira Laura Hernández Carballido, *Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo*, México
Prof.^ª Dr.^ª Emilas Darlene Carmen Lebus, *Universidad Nacional del Nordeste/ Universidad Tecnológica Nacional*, Argentina



Prof.^ª Dr.^ª Erla Mariela Morales Morgado, *Universidad de Salamanca*, Espanha
Prof. Dr. Ernesto Cristina, *Universidad de la República*, Uruguay
Prof. Dr. Ernesto Ramírez-Briones, *Universidad de Guadalajara*, México
Prof. Dr. Gabriel Díaz Cobos, *Universitat de Barcelona*, Espanha
Prof. Dr. Geoffroy Roger Pointer Malpass, *Universidade Federal do Triângulo Mineiro*
Prof.^ª Dr.^ª Gladys Esther Leoz, *Universidad Nacional de San Luis*, Argentina
Prof.^ª Dr.^ª Glória Beatriz Álvarez, *Universidad de Buenos Aires*, Argentina
Prof. Dr. Gonçalo Poeta Fernandes, *Instituto Politécnico da Guarda*, Portugal
Prof. Dr. Gustavo Adolfo Juarez, *Universidad Nacional de Catamarca*, Argentina
Prof.^ª Dr.^ª Iara Lúcia Tescarollo Dias, *Universidade São Francisco*
Prof.^ª Dr.^ª Isabel del Rosario Chiyon Carrasco, *Universidad de Piura*, Peru
Prof.^ª Dr.^ª Isabel Yohena, *Universidad de Buenos Aires*, Argentina
Prof. Dr. Ivan Amaro, *Universidade do Estado do Rio de Janeiro*
Prof. Dr. Iván Ramon Sánchez Soto, *Universidad del Bío-Bío*, Chile
Prof.^ª Dr.^ª Ivânia Maria Carneiro Vieira, *Universidade Federal do Amazonas*
Prof. Me. Javier Antonio Alborno, *University of Miami and Miami Dade College*, USA
Prof. Dr. Jesús Montero Martínez, *Universidad de Castilla - La Mancha*, Espanha
Prof. Dr. João Manuel Pereira Ramalho Serrano, *Universidade de Évora*, Portugal
Prof. Dr. Joaquim Júlio Almeida Júnior, *UniFIMES - Centro Universitário de Mineiros*
Prof. Dr. Juan Carlos Mosquera Feijoo, *Universidad Politécnica de Madrid*, Espanha
Prof. Dr. Juan Diego Parra Valencia, *Instituto Tecnológico Metropolitano de Medellín*, Colômbia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro, *Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro*
Prof. Dr. Leinig Antonio Perazolli, *Universidade Estadual Paulista*
Prof.^ª Dr.^ª Livia do Carmo, *Universidade Federal de Goiás*
Prof.^ª Dr.^ª Luciane Spanhol Bordignon, *Universidade de Passo Fundo*
Prof. Dr. Luis Vicente Amador Muñoz, *Universidad Pablo de Olavide*, Espanha
Prof.^ª Dr.^ª Macarena Esteban Ibáñez, *Universidad Pablo de Olavide*, Espanha
Prof. Dr. Manuel Ramiro Rodríguez, *Universidad Santiago de Compostela*, Espanha
Prof. Dr. Marcos Augusto de Lima Nobre, *Universidade Estadual Paulista*
Prof. Dr. Marcos Vinicius Meiado, *Universidade Federal de Sergipe*
Prof.^ª Dr.^ª Mar Garrido Román, *Universidad de Granada*, Espanha
Prof.^ª Dr.^ª Margarida Márcia Fernandes Lima, *Universidade Federal de Ouro Preto*
Prof.^ª Dr.^ª Maria Aparecida José de Oliveira, *Universidade Federal da Bahia*
Prof.^ª Dr.^ª Maria do Céu Caetano, *Universidade Nova de Lisboa*, Portugal
Prof.^ª Dr.^ª Maria do Socorro Saraiva Pinheiro, *Universidade Federal do Maranhão*
Prof.^ª Dr.^ª Maria Lúcia Pato, *Instituto Politécnico de Viseu*, Portugal
Prof.^ª Dr.^ª Maritza González Moreno, *Universidad Tecnológica de La Habana "José Antonio Echeverría"*, Cuba
Prof.^ª Dr.^ª Mauriceia Silva de Paula Vieira, *Universidade Federal de Lavras*
Prof.^ª Dr.^ª Odara Horta Boscolo, *Universidade Federal Fluminense*



Prof.^a Dr.^a Patrícia Vasconcelos Almeida, Universidade Federal de Lavras
Prof.^a Dr.^a Paula Arcoverde Cavalcanti, Universidade do Estado da Bahia
Prof. Dr. Rodrigo Marques de Almeida Guerra, Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares, Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Sergio Bitencourt Araújo Barros, Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Sérgio Luiz do Amaral Moretti, Universidade Federal de Uberlândia
Prof.^a Dr.^a Silvia Inés del Valle Navarro, *Universidad Nacional de Catamarca*, Argentina
Prof.^a Dr.^a Teresa Cardoso, Universidade Aberta de Portugal
Prof.^a Dr.^a Teresa Monteiro Seixas, Universidade do Porto, Portugal
Prof. Dr. Turpo Gebera Osbaldo Washington, *Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa*, Peru
Prof. Dr. Valter Machado da Fonseca, Universidade Federal de Viçosa
Prof.^a Dr.^a Vanessa Bordin Viera, Universidade Federal de Campina Grande
Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Vasilévski dos Santos Araújo, Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Wilson Noé Garcés Aguilar, *Corporación Universitaria Autónoma del Cauca*, Colômbia

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

E82 Estudos em biociências e biotecnologia [livro eletrônico] : desafios, avanços e possibilidades / Organizador Manuel Simões. – Curitiba, PR: Artemis, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

Edição bilíngue

ISBN 978-65-87396-50-7

DOI 10.37572/EdArt_211221507

1. Biociência. 2. Biotecnologia. 3. Biomedicina. 4. Bioética.
I. Simões, Manuel.

CDD 574

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

PREFÁCIO

A biotecnologia baseia-se em conhecimentos multidisciplinares fortemente associados às ciências naturais e exatas, e às ciências aplicadas. As ciências biológicas e o seu enquadramento na biotecnologia têm aplicações em grandes áreas de importância socioeconómica, principalmente na medicina humana e animal, ambiente, agronomia e na indústria. Os processos biotecnológicos são caracterizados por usarem células procariotas ou eucariotas, partes das mesmas ou análogos moleculares - com o objetivo de se obterem produtos e serviços. Avanços significativos na biotecnologia surgiram das sinergias estabelecidas entre engenheiros, cientistas e reguladores para transformar descobertas científicas em novos processos e produtos, com impacto socioeconómico. A elevada dinâmica académica e industrial no desenvolvimento de conhecimento em ciências biológicas e biotecnologia é revelador da sua importância. Contudo, a necessidade de atualização dos avanços científicos, em conjugação com a transformação desse novo conhecimento em conteúdo curricular técnico-científico relevante são desafios para um eficaz processo formativo de recursos humanos altamente qualificados. O enquadramento ético e regulamentar de novos processos e produtos é igualmente desafiante.

Este livro foi dividido em quatro partes: a primeira parte reúne capítulos (1 a 6) relacionados com as biociências e a biotecnologia na área biomédica. A segunda parte concentra capítulos (7 a 11) na área do ambiente. A terceira parte é composta pelos capítulos 12 a 14 que se enquadram em aspetos da bioprospeção. A quarta parte contém os capítulos 15 e 16 que abordam aspetos do ensino/aprendizagem em biotecnologia e da bioética, respetivamente. Neste contexto, pretende com este livro contribuir para que estudantes e professores do ensino superior, ligados às biociências e à biotecnologia, quer a nível de graduação quer de pós-graduação, possam ter uma perspetiva de avanços na área. Este livro pode ser também útil a profissionais ligados a setores nos quais as biociências e a biotecnologia têm um papel de relevo, bem como para professores do ensino pré-académico.

Manuel Simões

SUMÁRIO

BIOMEDICINA

CAPÍTULO 1.....1

A DESCOBERTA DA INSULINA CELEBRA 100 ANOS

Maria Teresa Rangel-Figueiredo

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215071

CAPÍTULO 2..... 16

COMPORTAMIENTO REOLÓGICO DE SUSPENSIONES DE NANOTUBOS DE CARBONO CON APLICACIONES BIOMÉDICAS

Arisbel Cerpa-Naranjo

Begoña Ibañez Martínez

Isabel Lado Touriño

Mariana P. Arce

Javier Pérez Piñeiro

Niurka Barrios Bermúdez

María Luisa Rojas Cervantes

Rodrigo Moreno Botella

Sebastián Cerdán García-Esteller

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215072

CAPÍTULO 3.....28

PREMOLARES HUMANOS: ESTUDIO DE FOSITAS INYECTADAS CON COLORANTE Y SU RELACION CON ESTRUCTURAS DENTINALES

Marcela Zaffaroni

Santiago Cueto

Alicia Kohli

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215073

CAPÍTULO 4..... 40

EFFECT OF *Zinnia peruviana* ROOT EXTRACT ON THE PRODUCTION OF MICROBIAL BIOFILMS

Ana Mariel Mohamed

Diego Alberto Cifuentes

Sara Elena Satorres

Claudia Maricel Mattana

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215074

CAPÍTULO 5..... 50

EVALUACIÓN DEL POTENCIAL TERAPÉUTICO DE TETRATIOMOLIBDATO DE AMONIO EN LA ENDOMETRIOSIS EXPERIMENTAL

Rocío Ayelem Conforti

María Belén Delsouc

Marilina Casais

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215075

CAPÍTULO 6..... 61

LAS CARDIOPATÍAS, EL EJERCICIO Y SU INTERRELACIÓN AMBIENTAL: REVISION DE LITERATURA

Pedro Jorge Cortes Morales

Eduarda Eugenia Dias de Jesus

Fabrizio Faitarone Brasilino

Luis Fernando Rosa

Maria Caroline Marcomini Tezolin

Luana de Andrade Mazia

Gilmar Sidnei Erzinger

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215076

AMBIENTE

CAPÍTULO 7..... 74

MICROFAUNA EM CÓRREGOS DE CABECEIRA DO CERRADO CENTRAL DO BRASIL

Claudia Padovesi-Fonseca

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215077

CAPÍTULO 8..... 85

ESTUDO SOBRE A GERAÇÃO, O PROCESSO SELETIVO E O DESTINO DOS RESÍDUOS SÓLIDOS DO CAMPUS DE PORTO NACIONAL, UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS

Brenda Thais Kalife de Assunção

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215078

CAPÍTULO 9..... 95

TRATAMIENTO BIOLÓGICO EM EFLUENTES DE ÁGUA PARA USINAGEM DE OLIVEIRA

Mariela Beatriz Maldonado

Emiliano Gabriel Fonarsin

Leonel Lisanti

Ariel Marquez

Walter Pirán

Noemi Graciela Maldonado

Pablo Enrique Martín

Daniela Adriana Barrera

 https://doi.org/10.37572/EdArt_2112215079

CAPÍTULO 10..... 110

PRODUCCIÓN DE ENMIENDAS ORGÁNICAS A PARTIR DE RESIDUOS ORGÁNICOS Y SU USO EN SUELOS PARA EL MEJORAMIENTO DE LAS PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DEL SUELO

Jairo Vanegas Gordillo

Daniela Forero Gutiérrez

Paola Navarro Munoz

 https://doi.org/10.37572/EdArt_21122150710

CAPÍTULO 11..... 132

USO DE ENMIENDAS ORGÁNICAS PRODUCIDAS POR TRATAMIENTO HIDROTHERMAL Y RADIACIÓN POR MICROONDAS DE RESIDUOS ORGÁNICOS EN LA CAPTURA DE CARBONO Y AUMENTO DE MATERIA ORGÁNICA EN SUELOS

Jairo Vanegas Gordillo

Laura Milena Bejarano

Paola Alexandra Aguilar Díaz

 https://doi.org/10.37572/EdArt_21122150711

BIOPROSPEÇÃO

CAPÍTULO 12..... 154

DETERMINACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE EXTRAPOLISACÁRIDO DE BACTERIAS PROVENIENTES DE RESIDUOS OLIVÍCOLAS

Fodda Assad Robledo

María Alejandra Soloaga

Patricia Alejandra Córdoba

María Celeste Rosso
María de los Ángeles Spano Cruz
Verónica Alejandra Galleguillo
Gema Blanca Reynoso

 https://doi.org/10.37572/EdArt_21122150712

CAPÍTULO 13.....163

SESQUITERPENOIDES DE PLANTAS NATIVAS DEL NOROESTE ARGENTINO CON ACCION INSECTICIDA

Susana Beatriz Popich

 https://doi.org/10.37572/EdArt_21122150713

CAPÍTULO 14.....177

DORMANT RUPTURE AND HORMONES LEVELS IN *Jatropha curcas* L. AND *Jatropha macrocarpa* GRISEB SEED

Nancy Elisabeth Tavecchio
Lihué Olmedo Sosa
Ana Edit Vigliocco
Oscar Terenti
Erika Ayelen Escudero
Hilda Pedranzani

 https://doi.org/10.37572/EdArt_21122150714

ENSINO E ÉTICA EM BIOTECNOLOGIA

CAPÍTULO 15.....190

DESAFIOS NO ENSINO DA CIÊNCIA E TECNOLOGIA DOS BIOFILMES

Manuel Simões
Lúcia Chaves Simões
Conceição Fernandes
Maria José Saavedra

 https://doi.org/10.37572/EdArt_21122150715

CAPÍTULO 16.....199

BIOÉTICA EN LA FORMACIÓN EN MEDICINA

Julia Susana Elbaba

 https://doi.org/10.37572/EdArt_21122150716

SOBRE O ORGANIZADOR.....	206
ÍNDICE REMISSIVO	207

CAPÍTULO 1

A DESCOBERTA DA INSULINA CELEBRA 100 ANOS

Data de submissão: 16/10/2021

Data de aceite: 05/11/2021

Maria Teresa Rangel-Figueiredo

Grupo de Fisiologia
Escola das Ciências Agrárias e Veterinárias
da Universidade de Trás-os-Montes e
Alto Douro
Vila Real 5000-811, Portugal
CECAV - Centro de Ciência Animal e
Veterinária Vila Real, Portugal
<https://orcid.org/0000-0002-9501-2439>

RESUMO: No final dos anos 1920s, a medicina permanecia impotente face à doença Diabetes Mellitus. Era sabido que estaria associada ao pâncreas, mas falhavam as tentativas de cura de pacientes e animais experimentais com extratos pancreáticos. Em 1921, cruzaram-se duas linhas: a da pesquisa sobre a doença, já longa desde a Antiguidade, e a da descoberta da insulina, por Frederick Banting (1891-1941) e Charles Best (1899-1978), com a colaboração de John Macleod e James Collip (1892-1965). Este texto foi elaborado como uma ferramenta de ensino que procura transmitir conhecimentos, seguindo um fio condutor, e

incentivar o estudante à pesquisa, ao desafio do desconhecido. Os factos principais e os respetivos protagonistas são assinalados no seu tempo. Esta “história” é repleta de exemplos do esforço que a pesquisa em ciência comporta e, também, um modo de homenagiar os mestres do passado.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes mellitus. Glicemia. Hormona. Insulina.

THE DISCOVERY OF INSULIN CELEBRATES 100 YEARS

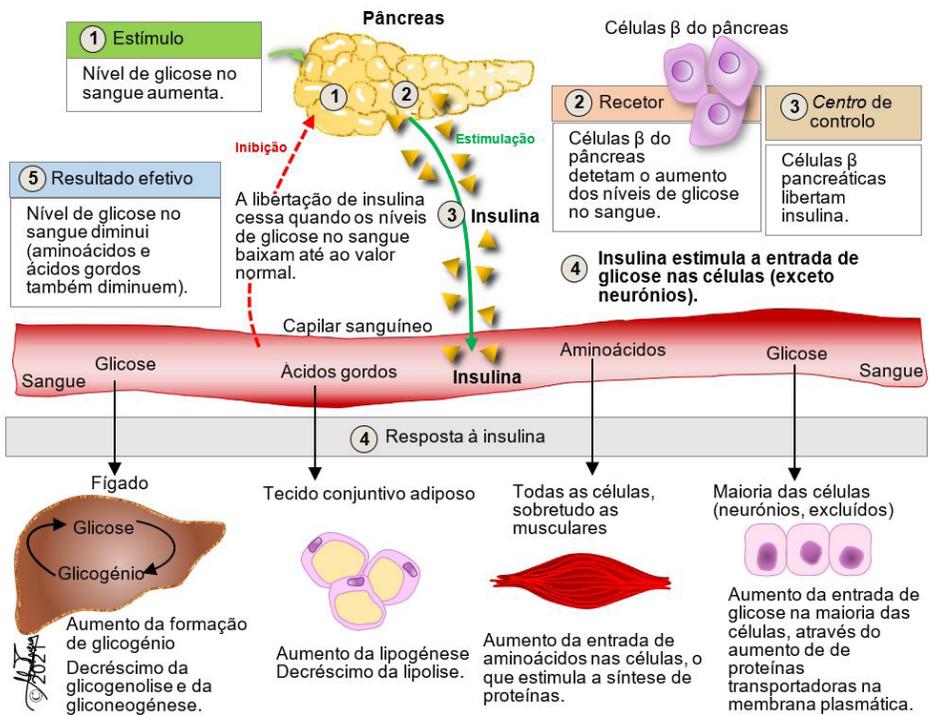
ABSTRACT: In the late 1920s, medicine remained powerless in the face of Diabetes Mellitus. It was known to be associated with the pancreas, but attempts to cure patients and experimental animals with pancreatic extracts failed. In 1921, two lines crossed: that of research on the disease, already long since Antiquity, and that of the discovery of insulin, by Frederick Banting (1891-1941) and Charles Best (1899-1978), with the collaboration of John Macleod and James Collip (1892-1965). This text was designed as a teaching tool that aims to transmit knowledge, following a common thread, and encourage the student to research, the challenge of the unknown. The main facts and their protagonists are noted in their time. This “history” is full of examples of the effort that research in science involves and, also, a way of honoring the masters of the past.

KEYWORDS: Diabetes mellitus. Glycemia, Hormone. Insulin.

1 INTRODUÇÃO

O metabolismo refere-se a todas as reações químicas que ocorrem nas células de um organismo. Umas extraem energia de moléculas que compõem os nutrientes e, outras, sintetizam novas moléculas ou decompõem moléculas. O metabolismo geral é regulado, a longo prazo, por muitas hormonas. A curto prazo (hora a hora) e, em particular, o metabolismo dos hidratos de carbono, é controlado, principalmente, por duas hormonas pancreáticas antagonistas: a **insulina** (Figura 1), produzida pelas células β e a glucagina ou glucagon pelas células α .

Figura 1. Modelo geral da regulação e ação da insulina.



A doença **Diabetes Mellitus (DM)**, caracterizada por falta ou ação anormal da insulina (Figura 2), apresenta condições distintas: Tipo 1, Tipo 2, gestacional e outras que ocorrem com muito menor frequência. A diabetes do Tipo 1 (**DM1**), resulta de níveis de insulina insuficientes para manter os valores normais de glicemia; é pouco prevalente e tem maior incidência na infância, principalmente entre 10 e 14 anos de idade, embora possa ocorrer em qualquer idade. A diabetes do Tipo 2 (**DM2**) é a condição mais frequente e surge quando as células-alvo resistem à ação da insulina. Pode verificar-se ambas as

condições. A DM1 é causada, quase sempre, por um mecanismo autoimune ainda pouco claro que destrói, massivamente, as células β pancreáticas. Os principais sintomas são hiperglicemia, poliúria, polidipsia, polifagia, depleção de eletrólitos, cetoacidose e perda de massa muscular. Os efeitos deletérios da DM1 são graves, multifuncionais e, num período de curto a médio-prazo, conduzem à morte, se não for tratada com insulina exógena. Na DM2, a resposta das células β pancreáticas à glicose pode ser tão deficiente que a terapia tem que incluir insulina (WIDMAIER e VANDER, 2019).

Figura 2. Conhecimento da Diabetes Mellitus ao longo do tempo.



Fonte: TATTERSALL, R. B. (2010). *The History of Diabetes Mellitus* in: *Textbook of Diabetes*. 4 ed. Editores: Holt, R.; Cockram, C.; Flyvbjerg, A.; Goldstein, B. Nova Jersey, USA. Wiley-Blackwell 2010.

2 OS TERMOS "DIABETES" E "MELLITUS"

As referências mais antigas conhecidas sobre o que se pensa que seria a doença DM, aparecem em papiros do Antigo Egipto e em documentos sânscritos do século VI aC (VON ENGLEHARDT, 1987). A primeira descrição clássica da DM é atribuída a Aretaeus

da Capadócia (81-138 dC) que realçou os efeitos fatais de “uma liquefação da carne e dos ossos na urina”, em alusão à poliúria característica da patologia. Daí ter designado a doença “**diabetes**”, termo grego que significa “sifão” ou “passar por” (BARNETT e KRALL, 2005). Só muito mais tarde, cerca de 1020, em plena era da Idade de Ouro Islâmica, Ibn Sina ou Avicena (980–1037), acrescentou mais detalhes à descrição da DM, na sua obra clássica da medicina, “O Cânone da Medicina”, assinalando dois tipos de pacientes, uns mais magros e jovens e outros mais obesos e idosos (STRAKOSCH, 2002). Por mais de 500 anos, o livro de Avicena serviu como texto médico de referência, no Oriente Islâmico e no Ocidental Cristão. Na Europa do século XVII, a fisiologia desenvolvia-se com alguma base experimental. Thomas Willis (1621-1675), perante a peculiaridade da urina de alguns pacientes com DM ter sabor adocicado, acrescentou o termo **mellitus** (do latim “mel”) para a distinguir de outras doenças poliúricas, mas sem urina doce (que denominou Diabetes Insípida) (BARNETT e KRALL, 2005). Willis falhou quanto à natureza química do composto que estava na origem do sabor, pois associou-a a sais e ácidos (WILLIS, 1678), mas também não foi o primeiro a dar nota dessa característica da DM, pois já tinha sido mencionada num texto Hindu, por Susruta Samhita, professor de Aiurveda (BARNETT e KRALL, 2005).

3 QUAL É O ÓRGÃO?

No século VII, decorriam as mais variadas experiências para se conhecer a causa da DM, com base na ideia fundamental: assumir a relação entre um órgão e a patologia, remover o órgão homólogo num animal, observar os resultados e tentar extrair, a partir do órgão removido, a substância que poderia tratar o distúrbio (Figura 3). No entanto, a interpretação dos resultados de pancreatectomias não tinha conduzido a qualquer relação entre o pâncreas, os níveis de glicose plasmática e a DM. Por exemplo, Johann Brunner (1653-1727) em 1683, e a partir de pancreatectomias em cães, fez descrições precisas do órgão e dos sintomas pós-operatórios de polifagia, poliúria e polidipsia nos animais, mas foi incapaz de associa-los à DM, assim como também não reconheceu o seu pioneirismo a induzir, experimentalmente, a doença num modelo animal (BRUNNER, 1722). Outros se lhe seguiram usando cães, aves e coelhos, mas com igual resultado. Mais de meio século depois, em 1778, Thomas Cawley descreveu a autópsia a um indivíduo diabético e sugeriu uma possível relação entre as lesões que observou no tecido pancreático e a DM, mas sem tecer comentários específicos (CAWLEY, 1788). Esta pode ter sido a primeira referência fundamentada sobre a relação pâncreas-DM. Quase um século após, em 1869, Paul Langerhans (1847-1888) foi o primeiro a assinalar “aglomerados de células” interacinares (ilhetas pancreáticas ou de Langerhans) na histologia do pâncreas, mas não lhes atribuiu qualquer função (Figura 3).

4 QUAL É O AÇÚCAR?

Em 1776, Matthew Dobson (1732-1784), após ter fervido a urina de um paciente diabético até evaporar, notou que o remanescente tinha o aspeto e o sabor de “açúcar mascavo”, indícios que o levaram a considerar a substância responsável pelo sabor doce na urina de diabéticos ser açúcar que, segundo ele, também existia em excesso no sangue. Contra a ideia corrente na época, Dobson argumentou que a DM não era originada nos rins (DOBSON, 1776). Pouco anos mais tarde, John Rollo (?-1809) apontou para uma disfunção do estômago como a causa de produção excessiva de açúcar. A partir daí, estabeleceu os princípios de uma dieta para a diabéticos: rica em “alimento animal” (gordura e carne) e pobre em ‘matéria vegetal’ (frutas, grãos e pães), e cuja eficácia tentou demonstrar com a diminuição da glicosúria registada em dois pacientes (ROLLO, 1797). Na Europa, a recomendação das dietas pobres em calorias, perduraria muito para além do século XVIII como terapia da DM. Embora Rollo e outros presumissem o excesso de açúcar no sangue e na urina de diabéticos, não existiam provas disso. William Wollaston (1766-1828) tentou-o, mas não logrou ter êxito, pois pesquisava uma substância com as mesmas características do açúcar de mesa (sacarose) (ENGLEHARDT, 1987). Foi em 1815 que Michel Chevreuil (1786-1889) identificou a glicose como o açúcar em excesso no sangue e na urina dos pacientes de DM (CHEVREUIL, 1815).

5 O PÂNCREAS, TALVEZ

A DM foi sendo considerada uma doença dos rins, do fígado ou do estômago, até Etienne Lancereaux (1829-1910), em 1877, ter comparado dados anatómicos e clínicos relativos a autópsias de pacientes jovens com diabetes e doença fibrocálcica do pâncreas. Lancereaux associou a DM ao pâncreas e expôs o conceito de “diabetes pancreática” (LANCEREAUX, 1877). Em 1890, Oscar Minkowski (1858-1931) e Josef Von Mering (1849-1908) removeram o pâncreas de um cão, com o intuito de estudar a sua função no processo digestivo e, fortuitamente, acabaram por produzir a prova experimental das observações de Lancereaux (VON MERING e MINKOWSKI 1890). Com a mesma metodologia, Gustave-Édouard Laguesse (1861-1927) em 1893, Sir Edward Sharpey-Schafer (1850-1935) em 1894 e Ssobolew (1876-1919) em 1901, entre outros, alcançaram resultados semelhantes: as características morfológicas das ilhetas indicavam-nas como responsáveis pela secreção interna que relacionava o pâncreas com a glicemia e a DM (LAGUESSE, 1893 e ROSENFELD, 2002). Face às evidências, Bernhard Naunyn (1839-1925), responsável pelo instituto onde Minkowski e Mering trabalhavam, realizou ensaios com vista ao tratamento de pacientes através de dietas que incluíam pâncreas, mas sem resultados (NAUNYN, 1898). Em 1901, Eugene Opie (1873-1971), também com base na

análise de pâncreas obtidos em autópsias de diabéticos, reforçou a ideia de serem as ilhetas pancreáticas a fonte provável de uma secreção que ligaria o metabolismo dos hidratos de carbono à DM (OPIE, 1901a, b) (Figura 3).

6 AS “DIETAS DE FOME”

Não obstante a suspeita reiterada quanto à origem pancreática da DM, eram mantidos dois princípios: o tratamento da doença continuava assente em dietas, e o cão era mantido como modelo animal para o estudo da doença. Com base nisso, Frederick Allen (1876-1964) encetou as suas pesquisas, removendo porções variáveis do volume total dos pâncreas de cães e analisando os resultados. O objetivo, concretizado com sucesso, era induzir a doença DM nos animais, mas em graus ligeiro ou grave, equivalentes aos observados nos humanos, para depois desenhar a dieta adequada a cada caso. Allen passou a orientar as dietas dos pacientes “de acordo com o tamanho do seu pâncreas”, e reduzia-lhes a ingestão de alimentos até ao desaparecimento da glicosúria. Allen tinha desenvolvido um modelo mais realista da DM insulino-dependente de humanos (ALLEN, 1913). A aplicação clínica da “dieta de fome” de Allen permitia prolongar a vida dos pacientes, por vezes alguns anos, antes do fim inevitável, devido à fome, cetoacidose ou infeção. Pela dureza das dietas que prescrevia e pelas dúvidas quanto aos seus verdadeiros resultados, Allen foi sempre muito contestado por uma boa parte dos seus pares. Durante anos, os pacientes continuariam a submeterem-se a dietas semelhantes, mas todas inúteis a preservar a sua qualidade de vida, ainda que limitada. A DM1 era fatal.

Figura 3. O conhecimento sobre as origens da Diabetes Mellitus.

Evolução do conhecimento sobre as causas e órgão de origem da diabetes, até ao início do século XX.

Thomas Willis	(1621 1675)	●	Excesso de alimento e bebida
Johann Brunner	1683	○	A partir de pancreatectomias em cães, fez descrições precisas do órgão e dos sintomas pós-operatórios de polifagia, poliúria e polidipsia nos animais, mas foi incapaz de associa-los à DM.
Thomas Cawley	1778	●	A partir da autópsia a um indivíduo diabético, sugeriu que as pedras observadas no pâncreas eram a causa da diabetes.
Paul Langerhans	1869	○	1ª descrição de “aglomerados de células” intercinareas (ilhetas pancreáticas ou de Langerhans) na histologia do pâncreas.
Etienne Lancereaux	1877	●	Distinção de subtipos: diabéticos magros e obesos. Associou a DM ao pâncreas e expôs o conceito de “diabetes pancreática”.
Oscar Minkowski e Josef Von Mering	1890	○	A pancreatectomia causa diabetes no cão
Gustave-Édouard Laguesse Sir Edward Sharpey-Schafer Ssobolew entre outros,	1893 1894 1901	● ● ●	As características morfológicas das ilhetas indicavam-nas como responsáveis pela secreção interna que relaciona o pâncreas com a glicemia e a diabetes.
Bernhard Naunyn	1898	○	As tentativas de tratamento de pacientes com dietas que incluíam pâncreas não resultaram.
Eugene Opie	1901	●	Degeneração hialina (amiloidose) de ilhetas (diabetes tipo 2) As ilhetas pancreáticas são a fonte provável da secreção que liga o metabolismo dos hidratos de carbono à diabetes
Eugene Opie	1910	○	Infiltração linfocítica de ilhetas (“insulite”; diabetes tipo 1)

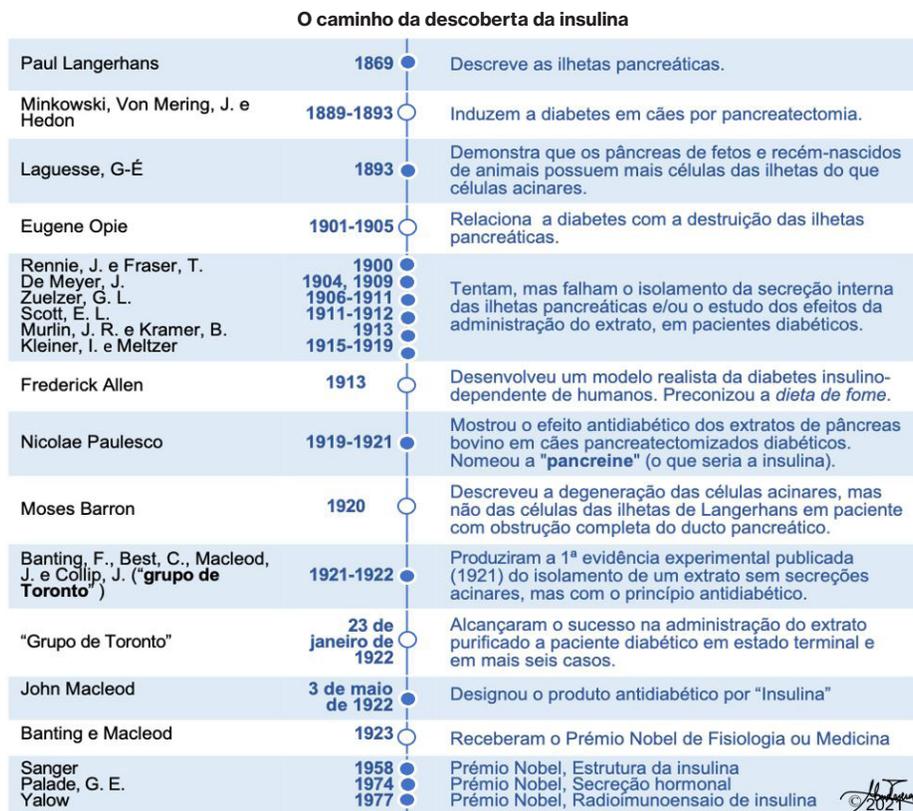
7 OS EXTRATOS DE PÂNCREAS

Durante as primeiras duas décadas do século XX, os cientistas empenharam-se na obtenção de extratos pancreáticos de várias origens, incluindo peixes e cobras. O que os norteava era o isolamento da secreção interna das ilhetas pancreáticas e/ou o estudo dos efeitos da administração do extrato, em pacientes diabéticos (J. Rennie e T. Fraser, em 1900; J De Meyer em 1904 e 1909; G. L. Zuelzer, em 1908; E. L. Scott, em 1911 e 1912; I. Kleiner, em 1919; J. R. Murlin e B. Kramer, em 1913; e N. C. Paulesco, em 1921 e outros). Embora o resultado de alguns ensaios fosse auspicioso – quanto induziam uma redução da hiperglicemia ou da glicosúria – muitos foram abandonados, face aos efeitos colaterais graves comuns nos pacientes tratados: abscessos no local das injeções, intensas reações tóxicas, febre e mal-estar. A toxicidade dos extratos foi atribuída, essencialmente, à presença indesejada de enzimas nos extratos. Na época, algum desconhecimento poderá ter conduzido a certas interpretações erradas, por exemplo, à confusão entre o efeito tóxico dos extratos e eventuais convulsões hipoglicémicas resultantes da ação depressora (ignorada na época) da hipoglicemia sobre o sistema nervoso. Por outro lado, quando o extrato era administrado por via oral, o efeito hipoglicémico não ocorria, pois, o princípio antidiabético que desconheciam, a insulina, é uma proteína que está sujeita à digestão no trato digestivo, como qualquer outra.

8 A IDEIA DE BANTING

Em outubro de 1920, o cirurgião canadense Frederick Banting (1891-1941) teve acesso a uma publicação de Moses Barron (1884-1974) (Figura 4). Barron dava nota de um paciente cuja obstrução completa do ducto pancreático principal tinha causado a degeneração das células acinares, embora a maioria das células das ilhetas de Langerhans permanecesse intacta (BARRON, 1920). O caso inspirou Banting a conceber a hipótese de ligar (clampar) os ductos pancreáticos de um animal, para atrofia e morte das células acinares secretoras das enzimas digestivas, mas deixar intactas as células das ilhetas, para que produzissem a secreção interna com o agente antidiabético desconhecido. Em novembro desse ano, Banting contactou o professor de fisiologia John Macleod (1876-1935) que, sobre a diabetes, defendia o conceito tradicional: uma hiperglicemia, acompanhada de glicosúria, causadas por uma falha na formação e armazenamento de glicogénio no fígado (MACLEOD, 1913). Macleod permitiu que Banting testasse a sua hipótese no laboratório de fisiologia da Universidade de Toronto, mas avisando que o final provável seria “um resultado negativo de grande importância fisiológica” (MACLEOD, 1921). Macleod, entretanto, decidiu juntar à equipa o assistente Charles Best (1899-1978) (Figura 4).

Figura 4. O caminho da descoberta da insulina.



9 AS PESQUISAS DO GRUPO DE TORONTO

Em maio de 1921, Banting e Best iniciaram as experiências. Estas consistiram em induzir a diabetes em cães através da pancreatectomia, ligar os dutos pancreáticos de outros cães para a necrose da parte exócrina da glândula, mas deixando os ilhéus intactos e, por fim, tratar o primeiro grupo de cães diabéticos com extratos obtidos dos pâncreas do segundo grupo cães. Os primeiros resultados, obtidos no verão de 1921, aproximaram-se do objetivo: alcançaram a primeira evidência experimental do isolamento de um extrato livre das secreções acinares, mas contendo o princípio antidiabético (BANTING *et al.*, 1922). Numa nota sobre este ensaio, o produto é designado por "Isletin" pela primeira vez (BANTING e BEST, 1922; CARDOSO *et al.*, 2017).

A pesquisa de Banting e Best exigia mais experiências e maior volume de extratos. Com base nas descrições que Laguesse (LAGUESSE, 1893), Banting e Best focaram-se em pâncreas fetais de bezerro (ROSENFEL, 2002). Laguesse tinha observado em animais que os pâncreas de fetos e recém-nascidos continham uma proporção muito

superior de células das ilhetas relativamente às células acinares, pois naquelas idades os animais dispensam um tecido acinar ativo por não digerirem alimentos. Ao fim de alguns ensaios, Banting e Best não só demonstraram que os cães diabéticos registavam um notório decréscimo da hiperglicemia e da glicosúria, como conseguiram recuperar um cão em coma diabético que sobreviveu por muito mais tempo do que o habitual (BANTING e BEST, 1922). Não restaram dúvidas quanto à presença do princípio ativo nos extratos, mas estes continham muitas outras substâncias indesejáveis que deviam se eliminadas antes de avançarem com os testes clínicos em humanos. O refinamento da técnica beneficiou da inclusão na equipa de James Collip (1892–1965), bioquímico e professor de Fisiologia que isolou o princípio ativo na forma de pó. O produto obtido, testado em cães diabéticos e em coelhos saudáveis, mostrou-se eficaz a reduzir a glicémia.

10 A PUBLICAÇÃO DOS RESULTADOS DA PESQUISA E AS CRÍTICAS

Em dezembro de 1921, os investigadores de Toronto comunicaram à comunidade científica os resultados das suas pesquisas, concluindo que o preparado obtido, administrado a um cão diabético, eliminou a cetose e restaurou a capacidade hepática de formação e armazenamento de glicogénio, sugerindo que o produto permitia o funcionamento normal de um fígado diabético. Afirmaram, ainda, que o refinamento das suas técnicas levaria a obter extratos que poderiam ser injetados com segurança em humanos (BANTING *et al.*, 1922). A empresa farmacêutica norte-americana Eli Lilly logo se mostrou interessada em envolver-se na pesquisa. A pesquisa prosseguiu, mas não isenta de críticas apontadas, nomeadamente, por F. Roberts, investigador do Laboratório de Fisiologia em Cambridge (ROBERTS, 1922) que acusou a dupla Banting e Best, entre outros argumentos, de falta de conhecimentos científicos. O próprio Roberts foi alvo de forte oposição pelo britânico Henry H. Dale (1875-1968), galardoado com o Prémio Nobel em 1936. Dale desvalorizou os erros de Banting e Best e enfatizou o contributo da sua descoberta (DALE, 1922).

11 O TRABALHO DESCONHECIDO DE NICOLAE PAULESCO

Os resultados de Toronto foram idênticos aos que Nicolae Paulescu (1869-1931) obteve com experiências iniciadas em 1916, nas quais mostrou o efeito antidiabético dos extratos de pâncreas bovino em cães diabéticos. Paulescu nomeou a substância antidiabética por “**pancreine**” (o princípio correspondente à *isletin*) e prosseguiu com os ensaios na tentativa de isolar e a produzir. Mas os seus resultados só foram reconhecidos

mais tarde, demasiado tarde, pois o grupo de Toronto já tinha anunciado a descoberta da insulina. Alguns historiadores da Ciência consideram que este anúncio foi uma mera confirmação do trabalho de Paulescu (LEIVA *et al.*, 2011; ROGERS, 2021).

12 ADMINISTRAÇÃO DOS EXTRATOS EM HUMANOS

Em 1922, a equipa de Toronto incluía Banting, Best, Collip, Macleod e os colaboradores E. C. Noble, J. Hepburn, J.K. Latchford, W.R. Campbell e A.A. Fletcher e, desde há tempos, que eram patentes alguns sentimentos de desconfiança e rivalidade entre elementos, mas o facto não impediu a progressão das pesquisas. A administração dos extratos a pacientes teve início com dois insucessos, um em dezembro de 1921, e outro em de janeiro de 1922. Mas quando o tratamento do segundo paciente, um rapaz de 14 anos em estado terminal, foi retomado em 23 de Janeiro, depois de Collip ter aplicado a sua técnica de purificação dos extratos, a resposta foi um sucesso que repetiram em mais seis casos (BANTING e BEST, 1922). A publicação dos resultados ocorreu em março de 1922 (BANTING *et al.*, 1922) onde fizeram uma revisão dos trabalhos desenvolvidos e concluíram “... esses resultados juntos não deixaram dúvidas de que nesses extratos temos uma medida terapêutica de valor inquestionável no tratamento de certas fases da doença no homem”. Embora tivessem feito algumas alusões às pesquisas de Paulesco, não lhe atribuíram valor, por má interpretação da língua francesa, como Banting alegou mais tarde.

13 O PRINCÍPIO ATIVO DOS EXTRATOS É DESIGNADO POR INSULINA

Charles-Édouard Brown-Séquard (1817-1894), professor de fisiologia, foi dos primeiros a conceber a existência de substâncias segregadas por certos órgãos que, uma vez em circulação no sangue, podiam afetar a atividade de outros órgãos distantes. Tais substâncias são as hormonas, mas apenas quase uma década mais tarde, em 1905, o termo “hormona” foi cunhado por Ernest Starling (1866-1927) para designar os mensageiros químicos produzidos pelas glândulas endócrinas (STARLING, 1905). A palavra “insulina”, derivada do latim *insulae* (ilha ou ilhéu) só foi introduzido em 1909, por Jean de Meyer (1878-1934) para designar a substância, ainda desconhecida, segregada pelas ilhetas pancreáticas (MEYER, 1909). Em 3 de maio de 1922, na reunião anual da Associação de Médicos Americanos, Macleod designou o produto antidiabético obtido dos extratos pancreáticos por “Insulina”, para distingui-lo dos anteriores nomeados “Isletina”, ignorando por desconhecimento, como afirmaria mais tarde, que o termo já tinha sido usado por de Meyer (BLISSE, 1982).

14 A PRODUÇÃO DE INSULINA

Para a produção de insulina em grande escala, o grupo de Toronto não só se empenhou na pesquisa de fontes adicionais ou alternativas da hormona, como estabeleceu colaboração com os Laboratórios Connaught e, mais tarde, com a empresa farmacêutica Eli Lilly and Company. No entanto, ainda que a questão da quantidade acabasse por ser solucionada, nenhum dos produtos obtidos era suficientemente puro e padronizado, por vezes até se mostravam ineficazes e de deterioração rápida (BLISS, 1982, ROSENFEL, 2002). A questões como estas, e outras que foram surgindo, a comunidade científica foi dando resposta ao longo do tempo e, nos finais de 1923, já um número superior a 25.000 pacientes era tratado em mais de 60 clínicas do Canadá e dos Estados Unidos da América. No final de novembro de 1923, professor August Krogh (1874-1949) da Universidade de Copenhague obteve autorização da Universidade de Toronto para introduzir a insulina na Escandinávia e o *Nordisk Insulin Laboratory* passou a produzi-la sem fins lucrativos (ROSENFEL, 2002). Rapidamente a terapia ultrapassou fronteiras.

15 O PRÉMIO NOBEL DE FISIOLOGIA OU MEDICINA

Dezoito meses após o anúncio da sua descoberta, Banting e Macleod receberam o Prémio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 1923, cujas partes pecuniárias repartiram, respetivamente com Best e Collip. O facto refletiu a importância que o tratamento médico constituiu para a humanidade. A escolha dos galardoados foi alvo de algumas contestações, nomeadamente, da parte de Georg Zuelzer e Nicholas Paulesco, cada um reivindicando para si o pioneirismo de algum dos aspetos da descoberta da insulina, mas as contestações não tiveram qualquer efeito (LEIVA-PÉREZ *et al.*, 2010).

16 DEPOIS DA DESCOBERTA

A nova terapia para a diabetes mellitus tipo I reduziu drasticamente o sofrimento causado pela patologia e a mortalidade associada. Este ganho extraordinário para a humanidade também teve um efeito “não esperado” – o que até então era uma patologia aguda e inexoravelmente fatal, passou a ser uma doença crónica que, a longo prazo, gera complicações graves com necessidade de tratamentos continuados.

As formulações iniciais de insulina e o seu mecanismo de ação rápida exigiam várias injeções diárias, em quantidades medidas e variáveis e os pacientes estavam sujeitos à ameaça constante de uma hipoglicemia. Em 1936, Hans Hagedorn, apresentou a primeira preparação de ação prolongada, insulinato de protamina (CZUPRYNIAK, 2020) a que se seguiram a insulina protamina zinco, ainda no mesmo ano, e a insulina globina

em 1939, NPH (protamina neutra Hagedorn ou isofano) em 1946 e a série lenta em 1952 (TATTERSALL, 2010). O prolongamento dos efeitos da insulina permitiu que os diabéticos dependentes de insulina diminuíssem o número injeções necessárias diariamente. A vantagem que isso constituiu para os pacientes não correspondeu a um melhor controlo da glicemia. Durante muitos anos, os avanços mais relevantes continuariam a surgirem nas técnicas de obtenção e grau de pureza da hormona com origem em pâncreas de suínos ou bovinos.

Na década de 1970s, o desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante permitiu cultivar bactérias que incluíam genes sintéticos para síntese de proteínas humanas. A primeira produção, clonagem e expressão dos genes da insulina humana, uma proteína com 51 aminoácidos, foi reportada com sucesso por Goeddel e colaboradores em 1979 (Goeddel *et al.*,1979), em *E. coli*. Esta insulina era idêntica à produzida pelos humanos, era altamente purificada e podia ser produzida em quantidades ilimitadas. A partir dos primeiros anos da década de 1980s, a produção de insulina humana passou a ser garantida por uma fonte prática e constante, o que expandiu grandemente o acesso dos pacientes de DM à terapia. Em 1982, nos EUA, foi aprovado, para o tratamento de diabéticos, o fármaco Humulin, cujo princípio ativo era a insulina sintética.

Desde então, a evolução na pesquisa básica e clínica em torno do conhecimento da DM e de novas estratégias terapêuticas tem produzido progressos relevantes, incluindo tratamentos para a DM tipo 2. Os pacientes de DM2 que necessitam do controlo da glicemia, também passaram a beneficiar, por exemplo, da introdução dos agonistas do GLP-1 (péptido semelhante ao glucagon-1, uma hormona natural que estimula a secreção de insulina pós-prandial moderando a elevação precoce da glicose no sangue) e, posteriormente, dos inibidores de SGLT-2 (cotransportador de glicose dependente de sódio que contribui para a reabsorção renal de glicose).

Novos tratamentos, com os análogos de insulina de nova geração, antidiabéticos orais de última geração, inovações em dispositivos de injeção, novas soluções digitais, terapias a partir de células estaminais continuarão a permitir ganhos crescentes tanto na flexibilidade como na redução da carga diária de cuidados com a DM. A possibilidade da pesquisa científica um dia chegar a um tratamento curativo da diabetes mellitus é cada vez mais real.

17 CONCLUSÃO

A descoberta da insulina em 1921 está no rol das grandes conquistas científicas do século passado e a sua produção, de início, a partir de extratos pancreáticos de animais

e, depois, a partir de clonagem e expressão dos genes da insulina humana em bactérias, marcou definitivamente duas etapas no tratamento da doença diabetes mellitus. Na primeira, antes dos anos 1920, a meta visada pelas várias terapias, limitava-se a tentar manter os pacientes vivos, na segunda, o foco passou a ser salvar e melhorar a vida de milhões de pessoas, evitando e prevenindo as complicações crônicas da doença. Apesar de hoje a medicina ter à sua disposição medicamentos melhores do que nunca, o número de pessoas que vivem com diabetes continua a aumentar a uma taxa preocupante.

BIBLIOGRAFIA

1. ALLEN, F.M. (1913). **Studies Concerning Glycosuria and Diabetes**. Cambridge MA: Harvard University Press; 1913. *in*: MAZUR, A. (2011).
2. BANTING, F. G. e BEST, C. H. (1922). **The internal secretion of the pancreas**. *J Lab Clin Med*. 1922; 7:251-66.
3. BANTING, F.G., BEST, C.H., COLLIP, J.B., CAMPBELL, W.R. e FLETCHER, A.A. (1922). **Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus**. Preliminary Report. *Can Med Assoc J*. 1922; 12(3):141-146.
4. BARNETT, D.M. e KRALL, L.P. (2005). **A história do diabetes**. *in*: KAHN, Ronald; WEIR, Gordon; KING, George; JACOBSON, Alan; MOSES, Alan; SMITH, Robert. **Joslin: Diabetes Mellito**. USA. Joslin Diabetes Center e Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health Inc., 2005.
5. BARRON, M. (1920). **Relation of the Islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis**. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, **XXXI** (5) p437.
6. BLISS, M. (1982) **The Discovery of Insulin**. Chicago, The University of Chicago Press, 1982; *Diabetes Care* **6**(4): 425-426. Doi.org/10.2337 /diacare.6.4.425.
7. BRUNNER, J.C. (1722). **Experimenta nova circa pancreas**. *In*: KECK, F. S. e DUNTAS, L. H. (2007).
8. CARDOSO, L., RODRIGUESA, D., GOMES, L. e CARRILHOA, F. (2017) **Banting and Best: The Extraordinary Discovery of Insulin**. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2017;**12**(1):106-115.
9. CAWLEY, T. (1788). **A single case of diabetes, consisting entirely in the quality of the urine; with an inquiry into the diferente theories of that disease**. London Medical Journal 1788. **9**:286-308 *in*: STYLIANOU, C. e KELNAR, C. (2009).
10. CHEVREUIL, M.E. (1815). **Note sur le sucre de diabète**. Annales de Chemie, Paris, 1815. **95**:319 *in*: GOLDBERGER, R. F. e YAMAMMOTO, K. R. (1982).
11. CZUPRYNIAK, L. (2020). **Starting Insulin Therapy in Europe: The Early Days**. *in*: Jorgens, V. e Porta, M. (eds): Unveiling Diabetes – Historical Milestones in Diabetology. *Frontiers in Diabetes*. Basel, Karger, 2020, vol 29, pp 103-114 (DOI:10.1159/000507688). Consulta 2021-09-5: <https://books.google.pt/books>.
12. DALE, H.H. (1922) **Insulin** [Letter to the editor] *British Medical Journal* 1922 (Dec 23):1241.

13. DOBSON, M. (1776). **Experiments and observations on the urine in diabetes.** 1776. in: BARNETT, D. M. e KRALL, L. P. (2005).
14. FOSSATI, P. (2004). **Edouard Laguesse à Lille en 1893 crée le terme “endocrine” et ouvre l’ère de l’endocrinologie Son modèle: l’îlot endocrine du pancréas et le diabète.** La Société française d’Histoire de la Médecine, 2004. Histoire Des Sciences Médicales – Tome XXXVIII (4) -20.
15. GOEDEL, D.V., KLEID, D.G., BOLIVAR, F. (1979). **Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1979;76(1):106-110.
16. GOLDBERGER, R.F. e YAMAMOTO, K.R. (1982). **Biological Regulation and Development, Vol 3A Hormone Action.** 1 ed. New York. Springer Science+Business Media, 1982. ISBN 879-1-4684-1225-6 (eBook). Consulta 2021.08.25 <https://books.google.pt>.
17. GRANGER, A. e KUSHNER, J.A. (2009). **Cellular Origins of Beta Cell Regeneration: a Legacy view of Historical Controversies.** J Intern Med. 2009; 266(4): 325-338. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02156.x.
18. KECK, F.S. e DUNTAS, L.H. (2007). **Brunner’s missing? Aha experience? delayed progress in diabetes research by 200 years.** HORMONES International Journal of Endocrinology and Metabolism 2007. 6(3): 251-254).
19. LAGUESSE, E. (1893). **Sur la formation des îlots de Langerhans dans le pancréas.** Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de biologie 1893. 5:819-20. in: FOSSATI (2004).
20. LANCEREAUX, E. (1877). **Notes et réflexions a propos de deux cas de diabète sucré avec altération du pancréas.** Bull. Acad. Med. Paris, 6: 1215-1240. in: WRIGHT, J. R. Jr. e MCINTYRE, L. (2020).
21. LEIVA, A., BRUGUÉSA, E., LEIVA-PÉREZ, A. (2011). **The discovery of insulin: Continued controversies after ninety years.** Endocrinol Nutr. 2011;58(9):449-456.
22. MACLEOD, J.J.R. (1913). **Diabetes: Its Pathological Physiology.** London: Edward Arnold, 1913.
23. MACLEOD, J.J.R. (1921). **Letter to Dr. F. G. Banting** March 11, 1921.
24. MAZUR, A. (2011). **Why were “starvation diets” promoted for diabetes in the pre-insulin period?** Nutrition Journal 2011, 10:23 <http://www.nutritionj.com/content/10/1/23>.
25. MEYER, J. (1909). **Action de la sécrétion interne du pancréas sur différents organes et en particulier sur la sécrétion rénale.** Arch Fisiol 7:96-9. 1909 <https://iif.library.utoronto.ca>.
26. NAUNYN, B. (1898). **Der Diabetes mellitus.** Wiena, Alfred Hölder, 1898. Consulta 2021-08-14: <https://iif.wellcomecollection.org>.
27. OPIE, E.L. (1901a). **On the Relation of Chronic Interstitial Pancreatitis to the Islands of Langerhans and to Diabetes Mellitus.** J Exp Med 5 (4):397-428, 1901. doi: 10.1084/jem.5.4.397.
28. OPIE, E.L. (1901b). **The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of the islands of Langerhans.** J Exp Med 5 (5): 527-540, 1901.
29. ROBERTS, Ff. (1922). **Insulin** [Letter to the editor] British Medical Journal 1922 (Dec 16):1193-4.

30. ROGERS, K. (2021). **Nicolas C. Paulescu**. Encyclopaedia Britannica, Inc. 1 January 2021.
31. ROLLO, J. (1797). **Diabetes Mellitus: An account of two cases of diabetes mellitus; with remarks as they arose during the progress of the cure**. Vol. II. London, C. Dilly. MDCCXCVII. Consulta 2021-09-24 <https://ia802703.us.archive.org/19/items/b21469179-0002/b21469179-0002.pdf>.
32. ROSENFELD, L. (2002). **Insulin: Discovery and Controversy**. *Clinical Chemistry* **48** (12): 2270–2288.
33. STARLING, E.H. (1905). **The Croonian lectures on the chemical correlation of the functions of the body**. Lecture I. Delivered before the Royal College of Physicians of London on June 20, 22, 27 & 29, 1905, by Ernest Henry Starling. London, Royal College of Physicians. <https://wellcomecollection.org>.
34. STRAKOSCH, C. (2002). **The Discovery of Insulin**. Brisbane Australia. 2002 University Endocrine Department, Greenslopes Private Hospital. Consulta em 2021-08-24, 18:40h www.ramsayhealth.com.au.
35. STYLIANOU, C. e KELNAR, C. (2009). **The introduction of successful treatment of diabetes mellitus with insulin**. *J R Soc Med* 2009. **102**: 298-303. DOI 10.1258/jrsm.2009.09k035.
36. TATTERSALL, R. B. (2010). **The History of Diabetes Mellitus** in: Textbook of Diabetes. 4 ed. Editores: Holt, R.; Cockram, C.; Flyvbjerg, A.; Goldstein, B. Nova Jersey, USA. Wiley-Blackwell 2010.
37. VON ENGLEHARDT, D. (1987). **Diabetes, Its Medical and Cultural History**. Springer Verlag, Berlin, 1987:43–100. in: BARNETT, D.M. e KRALL, L.P. (2005).
38. VON MERING, J. e MINKOWSKI, O. (1890). Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. **Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol** 26: 371-387 (1890). <https://doi.org/10.1007/BF01831214>.
39. WIDMAIER, E.P. e VANDER, A.J. (2019). **Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function. Cap. 16. Regulation of Organic Metabolism and Energy Balance**. 15 ed. New York. McGraw-Hill Education. 2019. ISBN 978-1-259-90388-5.
40. WILLIS T. (1674). **Pharmaceutice Rationalis**; sive, Diatriba de Medicamentorum Operationibus in Humano Corpore [2 parts - 1 vol]. Oxford: Sheldonian Theatre, 1674. in: TATTERSALL, R. B. (2010).
41. WRIGHT, J.R. Jr. e MCINTYRE, L. (2020). **Misread and mistaken: Étienne Lancereaux's enduring legacy in the classification of diabetes mellitus**. *Journal of Medical Biography* April 2020. doi:10.1177/0967772020914797.

SOBRE O ORGANIZADOR

Manuel Simões é licenciado em Engenharia Biológica e doutorado em Engenharia Química e Biológica. Atualmente é Professor Associado com Agregação e Pró-Diretor da Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto (FEUP), e investigador sénior do Laboratório de Engenharia de Processos, Ambiente, Biotecnologia e Energia (LEPABE) do Departamento de Engenharia Química da FEUP. Nos últimos anos esteve envolvido em 10 projetos nacionais (5 como investigador principal) e 6 projetos europeus. Foi membro do comité de gestão da ação COST BACFOODNET (Rede Europeia para Mitigação da Colonização e Persistência Bacteriana em Alimentos e Ambientes de Processamento de Alimentos) e esteve envolvido em outras 2 ações: iPROMEDAI e MUTALIG. Manuel Simões tem mais de 190 artigos publicados em revistas indexadas no Journal of Citation Reports, 4 livros (1 como autor e 3 como editor) e mais de 40 capítulos em livros. Ele é Editor Associado para o jornal Biofouling - The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research (o periódico mais antigo sobre pesquisa em biofilme), Editor Associado para o jornal Frontiers in Microbiology e Section Editor-in-Chief para o jornal Antibiotics. Seus principais interesses de pesquisa estão focados nos mecanismos de formação de biofilme e seu controlo com agentes antimicrobianos, particularmente usando novas moléculas antimicrobianas, e no uso de microalgas para tratamento de efluentes. É um dos investigadores mais citados do mundo (top 1%), tendo sido distinguido nos últimos dois anos no índice Essential Science Indicators, um dos mais prestigiados indicadores da qualidade de investigação.

Identificação SCOPUS: 55608338000; N° orcid: 0000-0002-3355-4398

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acetonic root extract 41
Aguas de maquinado de aceitunas 96, 99
Aplicaciones biomédicas 16, 17, 21
Áreas preservadas 74

B

Biochar 110, 111, 113, 114, 115, 116, 120, 121, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 139, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153
Biodiversidade aquática 74
Bioética 199, 200, 201, 204, 205
Biofilme 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196
Biopelículas 41, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161
Biorremediación 96, 98, 102, 105, 106, 107, 108

C

Captura de carbono 112, 116, 132, 133, 134, 136, 145, 146, 147, 148, 151, 153
Carbono orgánico 110, 111, 115, 116, 122, 123, 126, 127, 128, 129, 130, 132, 135, 136, 137, 142, 143, 144, 145, 150
Caries 28, 29, 30, 36, 37, 38, 39
Ciência e tecnologia multidisciplinar 190
Cobre 19, 50, 51, 52, 122, 153
Competencias 199, 200, 202, 203, 204, 205

D

Destinação 85, 87, 89, 90
Diabetes mellitus 1, 2, 3, 6, 11, 12, 13, 14, 15
Dormancy 177, 178, 179, 180, 183, 185, 186, 187, 188, 189

E

Efectos subletales 163, 172
Efluentes 96, 97, 98, 100, 102, 106, 107, 193
Ejercicio físico 62, 63, 66, 68, 70
Endometriosis 50, 51, 53, 58, 59, 60
Enfermedad cardiovascular 62, 63

Enmienda orgánica 110, 111, 125, 126, 129
Enmiendas orgánicas 110, 111, 132, 133
Enterobacter cloacae 155, 156, 157, 159, 160, 161
Esmalte 28, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 37
Espécies endêmicas 74, 75, 76, 78, 82
Estradiol 51, 52, 54, 55, 57, 59
Extrapolisacáridos 154, 155, 156

F

Factores de caries 29
Falta de gestão 85

G

Glicemia 1, 2, 5, 9, 12

H

Hidrochar 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 141, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150
Hormona 1, 10, 11, 12, 51

I

Incorporación de efluentes 96
Insectos 163, 164, 165, 166, 167, 168, 171, 172, 173, 175
Insulina 1, 2, 3, 7, 8, 10, 11, 12, 13

J

Jatropha 48, 177, 178, 180, 184, 185, 186, 187, 188, 189

M

Medicina 1, 4, 11, 13, 18, 28, 61, 62, 66, 67, 72, 175, 199, 200, 201, 204, 205
Medio ambiente 62, 63, 64, 66, 69, 97
Microbial biofilms 41, 42, 49
Microbiologia aplicada 190
Microondas 132, 133, 134, 135, 141, 144, 150
Microorganismos nativos 96, 99, 102, 103, 104, 106, 107

N

Nanotubos de carbono 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26

P

Per capita 85, 86, 89, 91

Percepção 199, 200, 203, 204

Permeabilidade dentinal 29, 37

Phytohormones 178, 187

Pirolisis 110, 111, 113, 119, 120, 124, 125, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 141, 144, 150, 151, 153

Potencial zeta 17, 19, 21, 22, 24

Productividade 110, 111, 112, 117, 128, 129

R

Reologia 17

Resíduo sólido 85, 88, 89, 91

Resíduos olivícolas 155, 156, 160, 161, 162

Resíduos orgânicos 89, 110, 111, 113, 117, 118, 125, 132, 133, 134, 148, 149, 150

Resistência antimicrobiana 190

S

Savana 74, 75, 77

Savana brasileira 74

Seeds 178, 179, 180, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189

Sesquiterpenoides 163, 166, 167

Suero fetal bovino 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25

T

Tetratiomolibdato de amonio 50, 51, 52

Tipos de esmalte 29

Toxicidad 41, 163, 164, 168, 169, 174

Tratamiento hidrotermal 132, 133

V

Vernonieae 163, 166, 167, 168, 172, 173, 176

Z

Zinnia peruviana 40, 41, 43, 44, 46, 48, 49