

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Matheus Moraes Machado
Rayenne Rodrigues Nascente
Victor Bitti Mattos**

CENTENÁRIO DA INSULINA: revisão de literatura

IPATINGA

2021

Matheus Moraes Machado
Rayenne Rodrigues Nascente
Victor Bitti Mattos

CENTENÁRIO DA INSULINA: revisão de literatura

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior – Imes/Univaço, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Cristiana Sampaio Mota Souza

IPATINGA

2021

CENTENÁRIO DA INSULINA: revisão de literatura

Matheus Moraes Machado¹; Rayenne Rodrigues Nascente¹; Victor Bitti Mattos¹;
Cristiana Sampaio Mota Souza².

1. Acadêmicos do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC

Resumo

Introdução: o diabetes é um distúrbio metabólico de origem multifatorial conhecido desde a antiguidade e, a despeito de disputas por autoria, há 100 anos foi descoberta a insulina, único tratamento efetivo para o controle da doença. **Objetivo:** descrever narrativa e historicamente a evolução do conhecimento sobre a insulina, seus usos e inovações em estudo. **Método:** estudo qualitativo de desenho exploratório-descritivo e com procedimento técnico do tipo bibliográfico, realizado através da revisão narrativa de literatura. Para a pesquisa de material foram buscados artigos indexados nas bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PubMed e na *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) publicados nos últimos 10 anos em periódicos com qualis superior ou igual a B3 ou fator de Impacto superior a 0.50, além de livros, teses e dissertações e informações presentes em organizações de saúde internacionais e associações nacionais ou internacionais do diabetes. **Desenvolvimento:** a descoberta da insulina passou por um processo complexo, de longo prazo, envolvendo inúmeros estudos e somente foi possível graças a estudos anteriores que desvendaram outros elementos relacionados como a definição do diabetes como um distúrbio metabólico, a relação direta do pâncreas com o diabetes e das ilhotas de Langerhans. Oficialmente a insulina foi descoberta em 1921 por Banting e Best, mas a autoria é também reivindicada por MacLeod. Collip, que já colaborara com Banting e sua equipe, foi quem desenvolveu um protocolo de extração e concentração, a partir do extrato de ácido alcohólico de bois e pâncreas de porco, alcançado maior purificação e, somente após esse evento a insulina pode ser efetivamente utilizada em humanos, trazendo resultados positivos. A partir dessa descoberta, muitos estudos foram realizados permitindo importantes inovações, sendo que atualmente novas possibilidades estão sendo utilizadas, como a insulina inalatória considerada uma ferramenta promissora para o tratamento do diabetes. **Conclusão:** a descoberta da insulina há 100 anos foi um marco no tratamento do diabetes, mas também colaborou para ampliar o conhecimento acerca das proteínas, dos hormônios e assim, promover o progresso em várias áreas das ciências, especificamente da saúde, incluindo o desenvolvimento de novas terapias com insulina que podem alcançar o objetivo de reposição fisiológica dessa proteína.

Palavras-chave: Insulina. Diabete Mellitus. Extratos Pancreáticos.

Introdução

O diabetes é um distúrbio descrito desde a antiguidade e uma das doenças mais estudadas da história (VECCHIO *et al.*, 2018). No manuscrito Papiro Ebers, datado do século XV a.C., está contido o primeiro registro conhecido do diabetes, quando chama a atenção para a diurese frequente e abundante, sede incontável e emagrecimento acentuado (ROSTÈNE; DE MEYTS, 2021). No segundo século da era cristã, o médico romano Aretaeus criou o termo diabetes, que significa “passar-atravs”, devido à excessiva diurese observada como um dos sintomas evidentes da patologia e o médico britânico Thomas Willis, em 1674, introduziu o termo *mellitus* diferenciando clinicamente diabetes *mellitus* do diabetes *insipidus*, referindo-se à doçura particular da urina em pacientes diabéticos (VECCHIO *et al.*, 2018).

No século VI, médicos hindus descreveram mais detalhadamente os sintomas e relataram, pela primeira vez, a característica adocicada na urina dos indivíduos acometidos, chamando-a de *Madhumeha* (LAKHTAKIA, 2013), mas foi somente em 1776 que o médico Matthew Dobson identificou que a razão da urina de pacientes diabéticos ser doce seria pelo excesso de açúcar (VECCHIO *et al.*, 2018).

Em 1889, Oskar Minkowski e Joseph Von Mering observaram, durante suas pesquisas em cães sobre digestão de gorduras, a relação de sinais e sintomas do diabetes com o pâncreas (VECCHIO *et al.*, 2018) e assim, foi construindo-se a etiologia do diabetes como se conhece hoje.

O diabetes é um distúrbio metabólico, considerado como uma doença crônica de progressão variável dos sintomas e disfunções orgânicas, de acordo com a precocidade do diagnóstico e efetividade do tratamento (*American Diabetes Association - ADA*, 2017). Caracteriza-se pela deficiência na produção de insulina e/ou na sua ação, ocasionando hiperglicemia persistente e complicações em longo prazo (DAUDT, 2013; *American Diabetes Association - ADA*, 2017).

A classificação do diabetes tem base na sua etiologia, sendo consideradas quatro principais tipos: diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), diabetes *mellitus* gestacional (DMG) e outros tipos de diabetes *mellitus*. O DM1 é uma doença autoimune decorrente da destruição das células beta pancreáticas, ocasionando deficiência na produção de insulina (Sociedade Brasileira de Endocrinologia - SBEM, 2016), correspondendo a apenas 5 a 10% de todos os casos. A maior prevalência é do DM2, que corresponde a 90 a 95% de todos os casos, possui

etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genéticos e ambientais (SKYLER *et al.*, 2017).

A patogênese complexa e de natureza progressiva do DM2 é apresentada no octeto ominoso desenvolvido por DeFronzo (2009) que identificou oito elementos que influenciam no seu desenvolvimento: falência progressiva das células beta (β) pancreáticas, que deixam de ser capazes de produzir a quantidade necessária de insulina; aumento da gliconeogênese hepática; aumento da insulinoresistência, ao nível do músculo esquelético; aumento da lipólise (adipócitos); envolvimento do trato gastrointestinal pela deficiência/resistência das incretinas; aumento da secreção de glucagon, pelas células alfa (α); aumento da reabsorção de glicose pelo rim e resistência à insulina no cérebro.

No ano de 2015, a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF, 2015) estimou em 415 milhões, cerca de 8,8%, o número de pessoas com diabetes no mundo, configurando um importante caso de saúde pública que, por si só, torna o tema relevante. A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2016) estima que a hiperglicemia é o terceiro dentre os fatores relacionados a mortalidade prematura no mundo, no entanto, ainda há pouca conscientização da importância do diabetes e de suas complicações.

Até o início do século XX não havia tratamento do diabetes, apenas tentativas quase sempre sem qualquer eficácia como uso de ópio; intervenções dietéticas, ora como consumo extra de alimentos, ou dietas hipercalóricas, ora com restrições tanto nas porções como nas calorias e no açúcar, chegando ao jejum severo e prolongado e ainda pílulas orais denominadas metabolina e irrebolina (VECCHIO *et al.*, 2018).

O controle metabólico pode ser considerado um alicerce principal do tratamento do diabetes, visto que reduz o risco de complicações, principalmente as microvasculares (SKYLER *et al.*, 2017). Esse tratamento inclui além da construção de novos hábitos de vida, automonitorização, prática de atividades físicas e cuidado nutricional, tratamento medicamentoso oral ou injetável e, quando necessário, aplicações de insulina (TSCHIEDEL *et al.*, 2014).

A descoberta da insulina foi o evento mais importante dos estudos relacionados ao diabetes, resultante das descobertas acerca da doença, modificando o prognóstico e possibilitando novos caminhos para a terapêutica.

Considerando a incidência e prevalência do diabetes e a relação cotidiana dos profissionais de saúde com pacientes diabéticos, a importância da insulina e a

comemoração dos cem anos de sua descoberta, justifica-se a realização do estudo. É de relevância acadêmica e social compreender o processo histórico do desenvolvimento do conhecimento da substância, da insulino terapia como terapêutica a pacientes, bem como, dos novos caminhos em pesquisa.

Nesse contexto, o estudo tem como objetivo descrever narrativa e historicamente a evolução do conhecimento sobre a insulina, seus usos e inovações em estudo.

Método

Trata-se de um estudo qualitativo de desenho exploratório-descritivo e com procedimento técnico do tipo bibliográfico.

O procedimento metodológico adotado foi a revisão narrativa de literatura que consiste em um processo de descrição do estado da arte de um assunto específico, sob o ponto de vista teórico ou contextual. Este tipo de revisão não fornece uma metodologia para a busca das referências, das fontes de informação utilizadas, nem dos critérios usados na avaliação e seleção dos trabalhos. Constituem, basicamente, da análise da literatura, da interpretação e análise crítica pessoal do pesquisador (ROTHER, 2007).

Ainda que não haja procedimentos estabelecidos na revisão narrativa de literatura, foram definidos os critérios de inclusão que seguem: livros, teses e dissertações que tratam do tema e artigos, indexados nas bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PubMed e na *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) publicados nos últimos 10 anos em periódicos com qualis superior ou igual a B3 ou fator de Impacto superior a 0.50 (Apêndice A). Também foram consideradas as informações presentes em organizações de saúde internacionais como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e associações nacionais ou internacionais do diabetes.

CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA DA DESCOBERTA DA INSULINA

Anterior ao início do século XX, mesmo com razoável conhecimento acerca do diabetes, não havia sido encontrado qualquer tratamento ou terapia efetiva para o controle glicêmico, mas alguns caminhos já vinham sendo traçados, em função do reconhecimento da doença como uma condição metabólica (WRIGHT, 2021).

Essa descoberta foi possível, graças a conhecimento anteriores como a identificação do pâncreas, nos anos 270 a.C., sua denominação no primeiro século da era moderna pelo anatomista grego Rufus de Éfeso; a identificação de dois sistemas de células no pâncreas, em 1869, pelo o patologista, fisiologista e biólogo alemão Paul Langerhans; a descrição de suas funções fisiológicas e a descoberta de que a secreção glandular é sempre acompanhada de modificações e alterações no nível da estrutura anatômica da glândula em 1875 pelo fisiologista e histologista alemão Rudolph Heidenhain, além de demonstrar que o suco pancreático fresco não era caracterizado por nenhum poder proteolítico (VECCHIO *et al.*, 2018).

Um dos eventos importantes aconteceu em 1889, na Alemanha, quando Oskar Minkowski e Joseph von Mering removeram o pâncreas de animais e descobriram que eles desenvolveram diabetes grave, levantando a hipótese de que era no pâncreas que se produzia a substância necessária para o controle da glicose no sangue, estimulando-se inúmeros estudos que buscaram compreender esse processo e identificar essa substância (PORTA, 2021).

A demonstração de que o suco pancreático fresco não tinha poder proteolítico foi confirmado em 1902 pelos fisiologistas Camille Délézenne e Albert Frouin (VECCHIO *et al.*, 2018). Também em 1902 Bayliss e Starling na *University College London*, descobriram o primeiro hormônio, a secretina, o que também indicava que o pâncreas produzia algum tipo de secreção interna que colaborava diretamente para o controle do metabolismo dos carboidratos (FLIER; KAHN, 2021).

Esses e outros acontecimentos importantes no decorrer dos séculos XIX e XX, acerca do pâncreas e das ilhas Langerhans (pancreáticas), colaboraram diretamente para a descoberta da insulina e seu potencial no tratamento do diabetes (WRIGHT, 2021).

Entre as inúmeras contribuições diretas para a descoberta da insulina, destaca-se a de Eugène Gley que, em 1905, a partir do conhecimento de que as ilhotas de Langerhans secretam uma substância capaz de impedir a eliminação da glicose pela urina, isolou o tecido dessas ilhotas formando um extrato aquoso que, ao ser injetado em cães diabéticos pancreatectomizados, reduziu a glicosúria e os sintomas do diabetes melhoraram significativamente (VECCHIO *et al.*, 2018).

Em 1910 o médico romeno Nicolae Constantin Paulescu realizou estudo semelhante e, ao remover o pâncreas animal sem ligar os ductos excretórios, emulsificar o tecido pancreático e injetar na veia jugular do cão pancreatectomizado,

descobriu que a solução aquosa de extrato pancreático permitiu uma melhora no diabetes induzido experimentalmente (ROSTÈNE; DE MEYTS, 2021).

Fato marcante foi descrito em 1910 e novamente em 1916 com atualizações, pelo médico Edward Albert Sharpey-Schafer: a descrição detalhada da capacidade das ilhotas pancreáticas de secretar uma substância capaz de controlar o metabolismo da glicose, ao qual Sharpey-Schafer denominou insulina, possibilitou a evolução dos estudos e a descoberta da insulinoaterapia (WEISS; STEINER; PHILIPSON, 2014).

Uma dúvida, no entanto, permanecia: se era possível separar a substância com efeito antidiabético produzido pelas ilhotas de Langerhans do resto do pâncreas e, além disso os diversos experimentos foram acompanhados por reações tóxicas o que limitava o entendimento sobre a atividade pancreática ser a solução para o diabetes (FLIER; KAHN, 2021). O estudo mais promissor de Paulescu precisou ser interrompido em função da Primeira Guerra Mundial e outro estudo semelhante que estava sendo realizado por Israel Kleiner nos Estados Unidos também foi interrompido pela demissão do pesquisador da universidade (FLIER; KAHN, 2021).

Todas essas descobertas são consideradas fundamentais para que a insulina enquanto terapêutica para o diabetes fosse efetivamente desvendada em 1921 pelos cientistas canadenses Frederick G. Banting e Charles H. Best, trabalhando no laboratório do fisiologista JJR MacLeod que colaborou com a pesquisa (WEISS; STEINER; PHILIPSON, 2014). Durante estudos com cães com o objetivo de demonstrar que a secreção exócrina pancreática, poderia destruir o composto químico sintetizado pelas ilhotas de Langerhans, eles descobriram e isolaram a insulina a partir de extratos salinos neutros preparados do pâncreas de feto bovino por volta do quinto mês e a utilizaram por meio de injeções intravenosas e subcutâneas (VECCHIO *et al.*, 2018; WRIGHT, 2021).

O teste com humanos foi realizado pouco tempo após a descoberta, por médicos clínicos do Hospital Geral do Canadá que, em janeiro de 1922, injetaram 15 ml de extrato pancreático bovino em um paciente de 14 anos, Leonard Thompson, internado em dezembro de 1921 em estado clínico grave, sem expectativa de vida, desnutrido, pesando 29 quilos e assolado pelo diabetes (PEREIRA, 2021). O resultado não foi o esperado, com pouco efeitos sobre a glicosúria e a cetonúria e ainda com evolução no local da aplicação com formação de abscesso (WRIGHT, 2021).

Os efeitos da primeira aplicação de insulina levaram o bioquímico JB Collip, que já colaborara com Banting e sua equipe, a perceber a necessidade de purificação da insulina, o que foi feito desenvolvendo-se um novo protocolo de extração e concentração, a partir do extrato de ácido alcoólico de bois e pâncreas de porco. Sendo assim, doses diárias foram oferecidas ao mesmo paciente, proporcionando resposta imediata e eficaz da glicosúria e cetonúria, além da surpreendente recuperação e mais 13 anos de sobrevivência, até seu falecimento, vítima de pneumonia (ROSTÈNE; DE MEYTS, 2021). Reconhecia-se nesse momento a eficácia deste extrato pancreático no tratamento do diabetes, bem como da relação entre a secreção interna pancreática e o diabetes (VECCHIO *et al.*, 2018).

Nesse mesmo período, Macleod investigou extratos de peixe tamboril e ilhotas esculpidas, bem como de seu pâncreas exócrino e apontou que os extratos de ilhotas e não os extratos de pâncreas exócrino, continham insulina (WRIGHT, 2021).

Esses achados foram de tal forma importantes que em 1923, Banting e Macleod receberam o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia, do *Nobel Committee of the Caroline Institute* (WRIGHT, 2021).

Importa destacar que o reconhecimento da autoria desses achados pelos referidos pesquisadores não é unanimidade no mundo científico e as disputas, à época, foram acirradas (FRALICK; ZINMAN, 2021). Banting nunca aceitou que o prêmio Nobel fosse dividido com MacLeod e há quem defenda que foi Collip quem realmente conseguiu encontrar a fórmula da insulina que efetivamente fosse eficaz para o tratamento do diabetes e ainda aqueles que entendem que Paulescu e Schafer já tinham descoberto a insulina (WRIGHT, 2021).

Em meio as disputas e desavenças, era necessário avançar, produzir e distribuir a insulina purificada em larga escala, dada a incidência e prevalência global da doença. Uma licença de fabricação foi emitida pelo *Toronto Insulin Committee* e em 1923, um laboratório farmacêutico alemão começou a produção, assim como na Dinamarca e na Áustria e, em 1924, na Hungria, Austrália e Argentina; todos industrializando a então denominada insulina regular ou insulina “R”, assim chamada em função do seu efeito clínico de curta duração e que exigia entre três ou quatro aplicações diárias, sendo estruturalmente idêntica à dos humanos (VECCHIO *et al.*, 2018).

Além do controle diabético em pacientes diagnosticados há mais tempo, a insulina regular tornou-se essencial para aumentar a expectativa de vida de pacientes

recém-diagnosticados (VECCHIO *et al.*, 2018). Apesar do avanço, a insulina regular exigia muitas aplicações diárias, incômodo local e picos inevitáveis e subsequentes de hiperglicemia e glicosúria, em 24 horas (VECCHIO *et al.*, 2018). Era necessário, então desvendar o real funcionamento da insulina, do pâncreas e definir a sua identidade para que se avançasse na terapêutica.

A IDENTIDADE MOLECULAR DA INSULINA

A insulina já estava sendo produzida e utilizada em larga escala em todo o mundo ocidental, porém, ainda não se havia desvendado a identidade da molécula ou do seu conjunto que produziam essa substância (FLIER; KAHN, 2021).

Nos anos seguintes à descoberta da insulina, solidificava-se a ideia que essa substância era uma proteína e, com esse pensamento Abel em 1926 conseguiu realizar a cristalização e aumentar sua purificação indicando que a insulina se tratava de um hormônio proteico (PINTO, 2013; ROSTÈNE; DE MEYTS, 2021).

Com o objetivo de melhorar a terapêutica Hans Christian Hagedorn, BN Jensen, NN Krarup e J. Wodstrup focaram seus estudos na absorção lenta da insulina conseguindo em 1936 desenvolvê-la a partir da combinação do hormônio com a protamina, uma proteína básica encontrada no esperma de peixes, cujo consumo é lento no organismo (FRALICK; ZINMAN, 2021). Em 1939, David Aylmen Scott, em Toronto, criou o complexo insulina-protamina-zinco, cujo efeito redutor da glicose durou até 48 horas (FRALICK; ZINMAN, 2021).

Em 1946, foi desenvolvida a chamada *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH) a partir de um péptido catiônico (protamina) que permitia à molécula de insulina uma dissolução gradual, quando administrada subcutaneamente, permitindo ação mais prolongada, início e intervalo de ação mais prolongados; entretanto, os sucos digestivos presentes no estômago interferem na sua eficácia, não sendo possível administrá-la na forma oral (PINTO, 2013).

Foram avanços essenciais, pois permitiram diminuir o número de aplicações diárias, associar as formas rápidas e lentas de acordo com cada caso e minimizar efeitos adversos ou desistência do tratamento que ocorriam com a insulina “R” (FRALICK; ZINMAN, 2021). Por outro lado, a insulina utilizada em humanos continuava sendo obtida do pâncreas bovino ou suíno e trazia problemas como

desenvolvimento de anticorpos anti-insulina levando à lipoatrofia e à resistência à insulina mediada por anticorpos (FRALICK; ZINMAN, 2021).

Outro ponto questionável era relativo à dificuldade em se alcançar o nível considerado normal de glicemia que, pela cinética de absorção da insulina regular, aplicada em forma de injeção subcutânea, reduzia a sobreposição em relação aos padrões normais de secreção fisiológica, aonde intercalam-se baixos níveis de produção de insulina basal, com rápidos acréscimos de secreção de insulina quando há algum tipo de estímulo, como a alimentação (PINTO, 2013).

Inspirado nestes estudos e acreditando que a insulina era uma proteína, o biólogo britânico Frederick Sanger iniciou seus estudos em 1945 com o intuito de comprovar a origem molecular dessa substância e ampliar as possibilidades de seu uso no tratamento do diabetes (FLIER; KAHN, 2021).

Assim, desenvolveu um método para identificar e medir quantitativamente os aminoácidos terminais da insulina, tornando possível estimar o número e o comprimento das cadeias peptídicas na proteína e demonstrou, utilizando insulina bovina, que continha dois aminoácidos do grupo final, estabelecendo-se que a insulina era composta de duas cadeias (cadeias A e B) ligadas entre si por cistina, em vez de 18 cadeias como havia sido hipotetizado por outros estudos (FLIER; KAHN, 2021).

Essa descoberta elucidou completamente a estrutura primária (sequência de aminoácidos) contida na molécula de insulina, sendo a primeira vez que a estrutura primária de uma proteína fora completamente desvendada (FRALICK; ZINMAN, 2021). Por esse trabalho, publicado entre os anos de 1950 e 1952, Sanger recebeu o Nobel de Química (FLIER; KAHN, 2021).

Faltava, no entanto, conhecer a estrutura espacial, desvendada em 1964 por Dorothy Crowfoot Hodgkin, Prêmio Nobel de 1964 e que estudava a insulina desde 1934, quando recebeu um cristal de insulina e, fascinada, conseguiu formar uma equipe de pesquisadores que trabalharam nessa descoberta, determinando a estrutura tridimensional da insulina usando a difração dos raios-X (PINTO, 2013; FLIER; KAHN, 2021).

Essas descobertas possibilitaram avanço significativo na produção de insulina e ainda na década de 1960 iniciaram-se pesquisas para a produção de insulina sintética e outros meios, além dos estudos com objetivo de diversificar os mecanismos de aplicação e o tempo de durabilidade e de intervalos das aplicações.

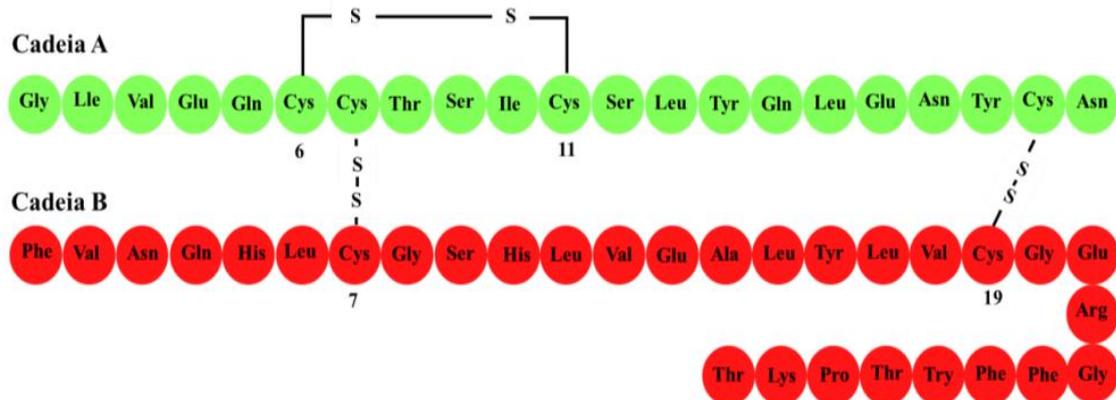
FUNÇÕES E MEDIAÇÃO DA INSULINA

Definida a insulina como uma proteína de duas cadeias ligadas entre si, foi possível conhecer e traçar sua formação e funções.

A insulina é hoje definida como um hormônio proteico localizada nas ilhotas de Langerhans no pâncreas, produzida pelas células beta e que atua regulando o nível de glicose no sangue (FLIER; KAHN, 2021). É uma proteína anabólica de 51 resíduos secretada pelas células β nas Ilhotas de Langerhans (WEISS; STEINER; PHILIPSON, 2014).

É o produto biossintético de um precursor de cadeia única, a pré-pró-insulina, cujo processamento proteolítico é acoplado ao tráfego entre os compartimentos celulares, sendo sua estrutura complexa, formada por determinantes de dobrabilidade, tráfego, automontagem e ligação ao receptor (Figura 1) (WEISS; STEINER; PHILIPSON, 2014).

FIGURA 1.2 - Ilustração da estrutura da insulina humana.



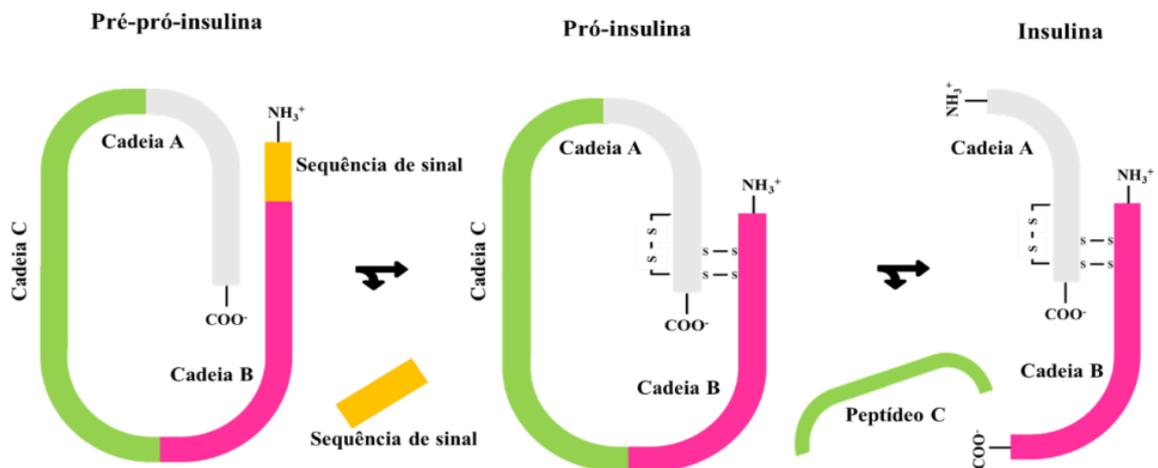
Fonte: Pereira (2021)

As células beta (β) são as responsáveis por fornecer aos tecidos a insulina em quantidade e tempo adequados para manter a glicose plasmática adequada, o que exige uma faixa de concentração muito estreita e fornecida minuto a minuto, sendo, portanto, um desafio a essas células que dependem, para realizar sua função com efetividade, do tamanho, composição e taxa de absorção das refeições e do contexto de longo prazo, como, a mudança na sensibilidade do tecido-alvo da insulina (FERRANNINI, 2021).

As tarefas executadas pelas células beta influenciam não somente a glicose, mas também aminoácidos, incretinas e outras substâncias essenciais, além de inibir fluxo α -adrenérgico, somatostatina, entre outras e coordenar a ativação intrailhotas e, portanto, têm função complexa e importante no funcionamento do organismo (FERRANNINI, 2021).

Em humanos a insulina tem algumas especificidades: é codificada pelo gene da insulina (INS), localizado no cromossomo 11p15, sendo que a pré-pró-insulina (PPI; 110 aminoácidos) traduzida é direcionada ao retículo endoplasmático onde o sinal, ou líder, o peptídeo (24 aminoácidos) é clivado para produzir pró-insulina (PI; 86 aminoácidos) (MANNERING; BHATTACHARJEE, 2021). A pró-insulina é dobrada formando duas ligações dissulfeto entre as cadeias B e A da insulina e uma ligação dissulfeto intra-cadeia A e move-se do retículo endoplasmático para o aparelho trans-Golgi que atua para formar grânulos de insulina, sendo a pró-insulina processada proteoliticamente. A proteólise da pró-insulina libera a forma madura da insulina e o peptídeo C (Figura 2) (MANNERING; BHATTACHARJEE, 2021).

Figura 2 - Esquema de obtenção da insulina endógena.



Fonte: Pereira (2021)

A insulina madura é liberada na circulação, seguindo para o fígado, músculos esqueléticos e gordura onde realiza a mediação para captação da glicose (MANNERING; BHATTACHARJEE, 2021). A diluição e a repulsão eletrostática favorecem a dissociação da insulina em dímeros e, em seguida em monômeros, onde ocorre o transporte via corrente sanguínea e subsequente ligação com o seu receptor

para regular a homeostase glicêmica, como se a insulina tivesse a função de chave, que abre a célula para que a glicose acesse e seja utilizada como fonte de energia (PEREIRA, 2021). O domínio de conexão (C) da pró-insulina é removido por um conjunto especializado de endoproteases e uma atividade de carboxipeptidase, agindo principalmente dentro de grânulos secretores em maturação (WEISS; STEINER; PHILIPSON, 2014).

As insulinas produzidas para o tratamento do diabetes são formadas por moléculas compostas por monômeros de duas cadeias (alfa e beta) que são ligadas entre si e formam hexâmetros, sendo que a ação biológica depende da dissociação das moléculas no tecido de aplicação e absorção (MATHIEU; GILLARD; BENHALIMA, 2017). As insulinas fabricadas têm variações em suas composições moleculares, pois focam em diferentes velocidades de dissociação, possuindo diferentes tempos de início de ação, pico de ação e duração e, portanto, podendo ser usadas em tratamentos únicos ou associadas, de acordo com as características do paciente o tipo e grau do diabetes (MATHIEU; GILLARD; BENHALIMA, 2017).

EVOLUÇÃO E INOVAÇÕES NO TRATAMENTO COM INSULINA

Os estudos sobre a insulina e suas formas e indicações terapêuticas continuam e muitos avanços têm ocorrido nos últimos anos. Atualmente dois grandes grupos de insulina são conhecidos: as tradicionais e os análogos de insulina.

A insulina regular, conforme inicialmente desenvolvida, de curta duração obrigava a administração várias vezes ao dia de injeções dolorosas, além de, por serem extraídas de pâncreas suínos e bovinos eram relativamente impuras, o que gerava problemas como lipodistrofia, reações alérgicas localizadas e resistência à insulina mediada por anticorpos (BUSE *et al.*, 2021). A adição de zinco e protamina (NPH) à formulação foi inovação benéfica, pois reduziu o número de injeções, assim como contribuiu para a purificação da insulina extraída de pâncreas suíno e bovino, por meio de filtração em gel; entretanto, o efeito de redução da glicose no dia a dia permaneceu altamente variável, exigindo o monitoramento constante e o risco de hipoglicemia era significativo (BUSE *et al.*, 2021).

Com o sequenciamento da insulina por Sanger, um caminho promissor foi aberto para a produção de insulina humana, possibilidade tornada real por meio de substituições de aminoácidos e com o desenvolvimento da tecnologia do DNA

recombinante, proporcionou uma alternativa que reduziu ainda mais a imunogenicidade associada às preparações de insulina animal anteriores (BUSE *et al.*, 2021; FRALICK; ZINMAN, 2021).

A partir da tecnologia de DNA recombinante foi possível fabricar insulina humana em larga escala, bem como, permitiu que as propriedades da molécula de insulina fossem manipuladas por meio de mudanças de aminoácidos selecionadas de forma a adequar as características do produto, permitindo o desenvolvimento de análogos de insulina de ação curta e longa, facilitando a criação de regimes que imitassem com mais precisão o perfil fisiológico da liberação de insulina: um nível de fundo constante baixo, com picos rápidos na concentração em resposta ao aumento da glicose plasmática após as refeições (BUSE *et al.*, 2021).

A primeira forma de análogo de insulina de ação rápida (insulina lispro - Humalog®,) foi aprovada na década de 1990 e, o primeiro análogo de insulina de ação verdadeiramente longa (insulina glargina U100 - Lantus®) foi aprovado na primeira década do século XXI apresentando-se com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas superiores (FRALICK; ZINMAN, 2021). Hoje, coexistem e se complementam diversos grupos de insulinas.

A insulina regular, mais antiga, tem estrutura semelhante à insulina produzida pelo pâncreas, com perfil de ação conhecido como rápido, com início de ação de aproximadamente 30 minutos, pico de ação em 2-3 horas e duração de cerca de 6-8 horas e a administração ideal é de cerca de 30 minutos antes das refeições (MATHIEU; GILLARD; BENHALIMA, 2017).

A insulina NPH é obtida pela adição de protamina à mistura de insulina regular, para formar agregados hexaméricos que lentificam o processo de dissociação da molécula para absorção, proporcionando tempo de início de ação de 1-3 horas, pico de ação de 4-10 horas e duração de 10-18 horas, tendo, portanto, perfil de ação intermediário (MATHIEU; GILLARD; BENHALIMA, 2017).

As insulinas análogas de curta ação e duração são produzidas a partir de alterações moleculares na insulina regular, possuindo moléculas com menor estabilidade e conseqüentemente maior velocidade de dissociação, com início de ação mais curto, em torno de 5-15 minutos, pico de ação de aproximadamente 60-90 minutos e duração de 2-4 horas, devendo ser aplicadas 15 minutos antes das refeições ou logo após, conforme recomendação individual (MATHIEU; GILLARD; BENHALIMA, 2017).

Também estão disponíveis os análogos de ação prolongada, produzidos a partir de alterações moleculares na insulina humana, tornando a molécula mais estável e reduzindo a velocidade de dissociação o que forma insulinas com perfil de ação mais lento (MATHIEU; GILLARD; BENHALIMA, 2017).

É importante destacar que as insulinas de ação prolongada, também chamadas de basais, são muito importantes pois conseguem suprimir a produção de glicose entre as refeições e à noite e, em geral, correspondem a cerca de 40-60% da dose total de insulina prescrita, sendo o restante da dose utilizada com insulinas de ação curta, também conhecidas como prandiais (WONG *et al.*, 2016).

Os análogos de insulina de ação intermediária, como a insulina detemir, possibilitaram o controle glicêmico com apenas uma ou duas injeções diárias e melhora na qualidade de vida, dado que a variabilidade diária com esses análogos é menor do que com a insulina NPH; aspectos que foram significativamente melhorados com o desenvolvimento das insulinas de ação ultraprolongada como a insulina glargina U300 e Degludeca que também reduziram o risco de hipoglicemia e permitiram o advento da abordagem tratar-para-alvo, tornando a autotitulação da insulina basal pelos pacientes mais acessível (BUSE *et al.*, 2021).

Análogos de ação ultrarrápida são mais uma inovação importante. Hoje, estão disponíveis três análogos de insulina ultrarrápida: lispro, asparte e glulisina (Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD, 2020a). A insulina lispro apresenta inversão de posição dos aminoácidos lisina (B29) e prolina (B28) da cadeia beta da insulina, o que lhe confere absorção mais rápida para a circulação; a insulina asparte substitui um aminoácido prolina por ácido aspártico carregado negativamente na posição 28 da cadeia beta, produzindo repulsão elétrica entre as moléculas de insulina, reduzindo sua tendência à autoassociação, e encontra-se na forma de hexâmeros, mas com rápida dissociação em dímeros e monômeros no tecido subcutâneo, garantindo rápida absorção, melhor controle glicêmico, sem aumento do risco de hipoglicemia e com maior flexibilidade na administração, em comparação com a insulina regular humana e; a glulisina é obtida pela troca de asparaginase por lisina na posição 3 da cadeia beta e de lisina por ácido glutâmico na posição 29 da mesma cadeia e tem resultados semelhantes a lispro e asparte (Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD, 2020a).

Um dos mais recentes análogos de ação ultra+rápida é o fast asparte (Fiasp®), formulação cuja insulina asparte recebeu a adição de nicotinamida (vitamina B3), resultando em uma absorção mais rápida e início e pico de ação mais rápidos, quando

comparado a insulina análoga asparte (de ação ultrarrápida): tem início de ação 5 minutos antes e pico 11 minutos mais cedo. Deve ser administrada no momento de iniciar a refeição ou até 20 minutos de seu início (Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD, 2020). No Brasil há diferentes formulações aprovadas e disponibilizadas, conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 – Formulações de insulina disponíveis no Brasil

TIPO	NOME CIENTÍFICO (COMERCIAL)	INÍCIO	PICO	DURAÇÃO
INSULINAS BASAIS				
Insulina intermediária	Insulina NPH (Humulin N® /NovolinN®)	2-4 h	4-10 h	10-18 h
Análogo de ação longa	Glargina (Basaglar®, Lantus®)	2-4h	-	20-24h
Análogo de ação intermediária	Detemir (Levemir)	1-3h	6-8h	18-22h
Análogos de ação ultra longa	Glargina U300 (Toujeo®)	6h	-	36h
	Degludeca (Tresiba®)	<4h	-	42h
INSULINAS PRANDIAIS (BOLUS)				
Insulina Rápida	Insulina Regular (Humulin R/Novolin R)	30-60 min	2-3h	5-8h
Análogos de ação ultra rápida	Asparte (Novorapid)	5-15 min	0,5-2h	3-5h
	Lispro (Humalog)			
	Glulisina (Apidra)			
Análogo de Ação ultra+rápida	Fast Asparte (Fiasp)	2,5 min	1-3h	5h
	Insulina Humana Inalada (Afrezza)	imediate	10-20	1-2h
INSULINAS PRÉ-MISTURADAS				
Insulina NPH + Regular	70% NPH/30% R (Humulin 70/30)	0,5-1h	3-12h	10-16h
Insulina NPL + Lispro	75% NPL/25% Lispro (Humalog Mix 25)	5-15 min	1-4h	10-16h
	50% NPL/50% Lispro (Humalog Mix 50)			
Insulin NPA + Asparte	70% NPA/30% Asparte (NovoMix70/30)			

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2021)

O outro análogo de ação ultra+rápida mais recente é administrado via inalatória, pulmonar com resultados promissores. Entre as razões para seu sucesso terapêutico está o fato de os pulmões serem extremamente vascularizados, com cerca de 500 milhões de alvéolos, abrangendo uma área superficial de 50 -140 m² em indivíduos adultos e ainda pela presença de barreiras alvéolo-capilar devido à sua espessura extremamente fina e delgada que garante a rápida e eficiente absorção da insulina (CAVAIOLA; EDELMAN, 2014).

A primeira insulina inalável Exubera® ficou pouco tempo no mercado, sendo retirada pela própria fabricante em função dos custos, do formato da distribuição que era em grandes volumes, do tamanho de inalador que dificultava o transporte e a distribuição e, desta forma, obteve pouca adesão pelos pacientes (HOOGWERF *et al.*, 2021). Ademais, além de sofrer advertência da FDA sobre o potencial risco de câncer de pulmão, apresentou necessidade de dose mais elevada comparada com insulinas subcutâneas devido à sua absorção ineficiente (Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD, 2020a).

Atualmente está disponível a *Technosphere Insulin (Afrezza®)*, formulação em pó de insulina de DNA recombinante humana, que apresenta absorção muito rápida pelos pulmões, resultante de um sistema que encapsula a insulina em microesferas, que se dissolvem em PH neutro nos pulmões, sendo absorvida e distribuída na corrente sanguínea de forma rápida e facilitada em função do tamanho das partículas. Esse processo é realizado por sistema de liberação patenteado pela empresa denominado o *fumaryl diketopiperazine* (FDKP) (HOOGWERF *et al.*, 2021).

Quando essa insulina entra na circulação, tanto a metabolização quanto a eliminação são semelhantes à da insulina regular humana e o FDKP é absorvido pela corrente sanguínea e eliminado via renal (HOOGWERF *et al.*, 2021). Tem um início mais rápido (~12 min) e duração de ação mais curta (tipicamente ≤ 3 h, com intervalos de dose usuais) quando comparada aos análogos de insulina de ação rápida usados como terapia de controle glicêmico pós-prandial (LEVIN *et al.*, 2021).

Atualmente, está disponível como cartuchos de uso único de 4, 8 e 12 unidades e, nos casos em que são necessárias mais de 12 unidades, recomenda-se utilizar uma combinação de cartuchos para atingir a dose-alvo. Para pacientes que não utilizam insulina, é orientado iniciar com 4 UI, administradas no início de cada refeição. Em pacientes que já recebem insulina subcutânea prandial, deve ser utilizada uma tabela de conversão de doses em que, em geral, cada unidade de insulina rápida subcutânea

corresponde a cerca de 1,5 unidade de insulina Afrezza (Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD, 2020a).

Estudos apontam que a insulina inalatória, apresenta menor ganho de peso em relação a insulina subcutânea e menor risco de menor risco de hipoglicemia grave, porém também mostrou maior incidência de tosse nos grupos em uso de insulina inalatória, bem como redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) (Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD, 2020a).

A insulina inalatória é contraindicada a pacientes com doenças pulmonares (asma e doença pulmonar obstrutiva crônica), e tabagistas, sendo indicado que a função pulmonar seja avaliada por espirometria antes do início do tratamento, após 6 meses de uso e anualmente a partir de então e considerar a interrupção da terapia naqueles com um declínio de 20% ou mais da linha de base no VEF1 na espirometria (Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD, 2020a).

Outra opção importante são as chamadas insulinas bifásicas ou pré-misturas com diversas possibilidades de combinações: NPH e regular, na formulação 70/30; com análogos de insulina lispro protamina + lispro, nas formulações 75/25 e 50/50, e asparte protamina + asparte, na formulação 70/30 (Sociedade Brasileira de Diabetes -SBD, 2020a). São mais indicadas para pacientes com restrições visuais ou motoras, que tenham dificuldade na realização correta e segura da mistura de dois tipos de insulinas com diferentes tempos de ação, para aqueles que rejeitem o esquema de insulinização mais intensivo e para pacientes com DM2 com necessidade de insulinização plena (Sociedade Brasileira de Diabetes -SBD, 2020a).

Os combinados também são opções disponíveis e consistem em combinações fixas de análogos de insulina com agonistas do receptor do Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1 RA) (Quadro 2).

Quadro 2 – Combinados análogos de insulina/GLP-1

COMBINADOS ANÁLOGOS DE INSULINA/GLP-1 RA			
TIPO	NOME CIENTÍFICO	NOME COMERCIAL	DOSE INICIAL
Glargina + Lixisenatida	Glargina U100 + Lixisenatida 50ug/mL	Soliqua 10-40	20U/10ug 10U/5ug
	Glargina 100 U/mL + Lixisenatida 33 mcg/mL	Soliqua® 30-60	30U/10ug
Degludeca + Liraglutida	Degludeca U100 = LIRAGLUTIDA 3,6 mg/ml	Xultophy	16U/0,6mg

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2021)

Os combinados trazem importantes reduções da glicemia quando comparados ao uso de insulina ou GLP-1 RA isoladamente, além de permitirem a redução das doses de insulina reduzindo o ganho de peso, com menor frequência de hipoglicemia e menor aumento da glicemia pós-prandial, permitindo a intensificação do tratamento ou início de insulinização em pessoas com DM2 (Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD, 2020). No entanto, uma parcela dos pacientes exige doses de insulina maiores do que a caneta comporta (50 U/dia degludeca e 60 U/dia glargina) e outras necessitam de quantidades de insulina que diferem da proporção oferecida pela combinação fixa, o que pode limitar sua prescrição (Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD, 2020).

Conclusão

A descoberta da insulina, foi de tal forma importante e necessária à evolução não somente da terapêutica aplicada ao diabetes, mas ao desenvolvimento das ciências em geral e da saúde em particular, principalmente por aumentar a expectativa e qualidade de vida de milhares de pessoas diabéticas que, sem essa descoberta teriam poucas expectativas de vida.

Os avanços, desde então foram inúmeros e importantes, no entanto, ainda é fundamental avançar na farmacocinética e a farmacodinâmica da insulina de forma a mimetizar a secreção fisiológica de insulina, os picos de glicemia e buscar meios de tornar o uso eficiente e de fácil adesão pelos pacientes.

Outro ponto importante em desenvolvimento da insulinoterapia seriam os contínuos estudos e tentativas de aprimoramento da sua forma de administração parenteral, invasiva, muitas vezes responsável pela rejeição dos pacientes ou do uso inadequado, já que os injetáveis são pouco receptivos. Assim, a insulina inalada tem sido, atualmente, uma alternativa eficaz, promissora e que proporciona uma expectativa de trazer maior conforto ao tratamento do paciente diabético.

Agradecimentos

Agradecemos a orientadora Cristiana pelo apoio e orientação, aos demais professores do curso de medicina e a Universidade Univaço, pela oportunidade de alcançar tão almejada formação.

Abstract

Introduction: diabetes is a metabolic disorder of multifactorial origin known since antiquity and, despite disputes over authorship, 100 years ago insulin was discovered, the only effective treatment for controlling the disease. **Objective:** to describe narratively and historically the evolution of knowledge about insulin, its uses and innovations under study. **Method:** qualitative study of exploratory-descriptive design and technical procedure of the bibliographic type, carried out through a narrative literature review. For the material search, articles indexed in the Virtual Health Library (BVS), PubMed and Scientific Electronic Library Online (SCIELO) databases published in the last 10 years in journals with qualis greater than or equal to B3 or higher impact factor were searched. To 0.50, in addition to books, theses and dissertations and information present in international health organizations and national or international diabetes associations. **Development:** the discovery of insulin went through a complex, long-term process, involving numerous studies and was only possible thanks to previous studies that unveiled other related elements such as the definition of diabetes as a metabolic disorder, the direct relationship of the pancreas with diabetes and the islets of Langerhans. Insulin was officially discovered in 1921 by Banting and Best, but authorship is also claimed by MacLeod. Collip, who had already collaborated with Banting and his team, was the one who developed an extraction and concentration protocol, from the extract of alcoholic acid from oxen and pork pancreas, achieving greater purification and, only after this event, insulin can be effectively used in humans, bringing positive results. From this discovery, many studies were carried out allowing important innovations, and currently new possibilities are being used as inhaled insulin considered a promising tool for the treatment of diabetes. **Conclusion:** the discovery of insulin 100 years ago was a milestone in the treatment of diabetes, but it also helped to expand knowledge about proteins, hormones and thus promote progress in various areas of science, specifically health, including the development of new insulin therapies that can achieve the goal of physiological replacement of this protein.

From this discovery, many studies have been carried out allowing important innovations, and currently new possibilities are being used as inhaled insulin considered a promising tool for the treatment of diabetes.

Keywords: Insulin. Diabetes Mellitus Pancreatic Extracts

Referência

- ADA. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**. v. 40, s.1, p.1-131, 2017. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplemen>. Acesso em: 12 out. 2021.
- BUSE, J. B.; DAVIES, M. J.; FRIER, B. M.; PHILIS-TSIMIKAS, A. 100 years on: the impact of the discovery of insulin on clinical outcomes. **BMJ Open Diabetes Research & Care**, v. 9, n. 1, p. e002373, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002373>. Acesso em: 19 out. 2021.
- CAVAIOLA, T. S.; EDELMAN, S. Inhaled Insulin: A Breath of Fresh Air? A Review of Inhaled Insulin. **Clinical Therapeutics**, v. 36, n. 8, p. 1275–1289, ago. 2014.. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25044021/>. Acesso em: 16 out. 2021. Acesso em: 11 out. 2021.
- DAUDT, C.V.G. **Fatores de Risco de Doenças Crônicas não transmissíveis em uma comunidade universitária do sul do Brasil** (Tese de Doutorado em Medicina) Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS. Porto Alegre, 2013. 178 p. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/88424/000911726.pdf?sequence=1>. Acesso em: 11 out. 2021.
- DEFRONZO, R. A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. **Diabetes**, v. 58, n. 4, p. 773–795, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/db09-9028>. Acesso em: 18 out. 2021.
- FERRANNINI, E. A Journey in Diabetes: From Clinical Physiology to Novel Therapeutics: The 2020 Banting Medal for Scientific Achievement Lecture. **Diabetes**, p. 338–346, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33472943>. Acesso em: 16 out. 2021.
- FLIER, J. S.; KAHN, R.C. Insulin: A pacesetter for the shape of modern biomedical science and the Nobel Prize. **Mol Metab**, p. 101194–101194, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33610859>. Acesso em: 14 out. 2021.
- FRALICK, M.; ZINMAN, B. The discovery of insulin in Toronto: beginning a 100 year journey of research and clinical achievement. **Diabetologia**, p. 947–953, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33492422>. Acesso em: 12 out. 2021.
- HOOGWERF, B. J.; PANTALONE, K. M.; BASINA, M.; JONES, M. C.; GRANT, M.; KENDALL, D. M. Results of a 24-week trial of technosphere insulin versus insulin aspart in type 2 diabetes. **Endocr Pract**, p. 38–43, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33471730>. Acesso em: 14 Oct. 2021.
- IDF. **Atlas**. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015.
- LAKHTAKIA, R. "The History of Diabetes Mellitus. **Sultan Qaboos University Medical Journal**, v. 13, n. 3, p. 368–370, ago. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3749019/>. Acesso em: 13 out. 2021.

LEVIN, P.; HOOGWERF, B. J.; SNELL-BERGEON, J.; VIGERS, T.; PYLE, L.; BROMBERGER, L. Ultra Rapid-Acting Inhaled Insulin Improves Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. **Endocr Pract**, p. 449–454, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33853718>. Acesso em: 14 Oct. 2021.

MANNERING, S. I.; BHATTACHARJEE, P. Insulin's other life: an autoantigen in type 1 diabetes. **Immunol Cell Biol**, p. 448–460, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33524197>. Acesso em: 13 out. 2021.

MATHIEU, C.; GILLARD, P.; BENHALIMA, K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 7, p. 385–399, 21 Apr. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28429780/>. Acesso em: 13 out. 2021.

OMS. **Global report on diabetes** [Internet]. Genova, 2016. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf. Acesso em: 13 out. 2021.

PEREIRA, L. M. B. **Imagens espectrais do processo de agregação da insulina por complexos metálicos luminescentes**. 2021. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/14191>. Acesso em: 13 out. 2021.

PINTO, C. I. C. **Novas Insulinas: vantagens reais e controvérsias**. 2013. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Fernando Pessoa, Porto, Lisboa, 2013.

PORTA, M. One hundred years ago: the dawning of the insulin era. **Acta Diabetol**, p. 1–4, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33221965>. Acesso em: 15 out. 2021.

ROSTÈNE, W.; DE MEYTS, P. Insulin: A 100-Year-Old Discovery With a Fascinating History. **Endocrine Reviews**, v. 42, n. 5, p. 503–527, 17 jul. 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article-abstract/42/5/503/6323380>. Acesso em: 16 out. 2021.

ROTHER, Edna T. Revisão Sistemática x Revisão Narrativa. **Acta Paul Enferm**. 2 p. 2007.

SBD. **Posicionamento Oficial SBD nº 02/2020** - tratamento da hiperglicemia no diabetes tipo 2. 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/346081922_Posicionamento_Oficial_SBD_n_022020_TRATAMENTO_DA_HIPERGLICEMIA_NO_DIABETES_TIPO_2. Acesso em: 18 out. 2021.

SBD. **Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2**. 2021. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-farmacologico-da-hiperglicemia-no-dm2/#ftoc-formulacoes-e-combinacoes-de-insulinas-disponiveis-no-brasil>. Acesso em: 18 out. 2021.

SBD Esquemas de insulina no tratamento do diabetes mellitus tipo 1. In: SBD. **Diretrizes Da Sociedade Brasileira De Diabetes 2019-2020**. 2020a. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>. . Acesso em: 18 out. 2021.

SBD. **Diretrizes Da Sociedade Brasileira De Diabetes 2019-2020**. 2020a. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>. Acesso em: 18 out. 2021.

SBEM. **O que é Diabetes?** Humaitá/RJ, 2016. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/o-que-e-diabetes/>. Acesso em: 13 out. 2021.

SKYLER, J. S.; BAKRIS, G. L.; BONIFACIO, E.; DARSOW, T.; ECKEL, R. H.; GROOP, L. *et al.* Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. **Diabetes**, v. 66, n. 2, p. 241–255, 15 dez. 2016. Disponível em: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/66/2/241>. Acesso em: 14 out. 2021.

TSCHIEDEL, B. Complicações crônicas do diabetes. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 102, 2014. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2014/v102n5/a4502.pdf>. Acesso em: 14 out. 2021.

VECCHIO, I.; TORNALI, C.; BRAGAZZI, N. L.; MARTINI, M. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, 23 out. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205949/>. Acesso em: 15 out. 2021.

WEISS, M.; STEINER, D. F.; PHILIPSON, L. H. Insulin Biosynthesis, Secretion, Structure, and Structure-Activity Relationships. **Endotext**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279029/>. Acesso em: 14 out. 2021.

WONG, T. Y.; CHEUNG, C. M. G.; LARSEN, M.; SHARMA, S.; SIMÓ, R. Diabetic retinopathy. **Nature Reviews Disease Primers**, vl. 2, n. 1, 17 mar. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27159554/>. Acesso em: 12 out. 2021.

WRIGHT, J. R. Frederick Banting's actual great idea: The role of fetal bovine islets in the discovery of insulin. **Islets**, p. 1–13, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34499012>. Acesso em: 12 out. 2021.

APÊNDICE A - LISTA DAS REVISTAS CIENTÍFICAS UTILIZADAS NO ARTIGO COM AS RESPECTIVAS CLASSIFICAÇÕES

Quadro 1: Lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações.

Título da Revista	Dados da revista
Acta Diabetologica	A2
BMJ Open Diabetes Research & Care	B1
Clinical Therapeutics	B1
Diabetes	A1
Diabetes Care	A1
Diabetologia	A1
Endocrine Practice	B1
Endocrine Reviews	A1
Frontiers in Endocrinology	A2
Immunology and Cell Biology	A1
Islets	B1
Jornal Brasileiro de Medicina	B3
Molecular Metabolism	A1
Nature Reviews Disease Primers	B3
Nature reviews. Endocrinology	A1
Sultan Qaboos University medical jornal	0.97 (FI)

Fonte: Os autores (2021)