

CONSIDERAÇÕES ACERCA DA

INSULINA

PELO

PROF. DR. ROBERT. A. LAMBERT

Apenas um anno decorreu desde que um grupo de investigadores Canadenses, entre os quaes os Drs. **F. C. Bating** e **C. H. Best** e o Prof. **J. J. Macleod**, da Universidade de Toronto, annunciaram o descobrimento de um extracto pancreatico capaz, não sómente de baixar a taxa do assucar sanguineo dos animaes normaes, como tambem de permittir, por tempo talvez indefinido, a conservação da vida a cães que soffreram a extirpação total do pancreas.

Com a cooperação do corpo clinico do Hospital Geral de Toronto, os investigadores experimentaram a acção do extracto no homem e verificaram que neste se poderiam obter os mesmos resultados observados nos animaes.

Dentro de poucos mezes taes resultados foram confirmados em vários laboratorios da America do Norte e da Europa, e espera-se que, muito em breve, o novo agente medicamentoso seja universalmente applicado no tratamento do diabete humano.

Honrando os homens que trouxeram esta importantissima contribuição á sciencia e ao bem-estar da humanidade, não poderiamos esquecer que o seu trabalho se baseou em conhecimentos adquiridos por um grande numero de scientistas, através de longos annos de afanosas investigações.

O ponto de partida dessas pesquisas foi, provavelmente, o facto estabelecido em 1885, por **Von Mering** e **Minkowski**, de que a extirpação total era sempre seguida de diabete fatal de marcha rapida.

Claude Bernard em 1856, e **Schiff** em 1872, já haviam demonstrado que, bloqueado o pancreas pela obstrucção, com a parafina, dos seus ductos observa-se a atrophia e fibrose do orgão e que, embora deixasse de escoar-se para o intestino o succo pancreatico, nem por isso se via compromettida a saude do animal. Estas duas observações fundamentaes tiveram como desfecho logico a theoria expressa com clareza primeiramente por **Lépine**, segundo a qual o pancreas deveria possuir, da mesma forma que a secreção externa, uma secreção interna. Esta verdade foi definitivamente provada por **Minkowski** e por **Hédon** que, trabalhando independemente, demonstraram a possibilidade de praticar-se a extirpação total do pancreas sem damno algum para o animal, desde que se lhe enxertasse, preliminarmente, um fragmento do orgão sob a pelle do abdomen. O diabete só se manifestará quando principiar a degeneração do enxerto ou quando este fôr retirado por meio de uma segunda intervenção.

Estudos iniciados por **Schultze**, em 1900, e continuados por **Opie**, **Lane**, **Bensley**, **Mac Callum** e outros, tenderam a estabelecer que a secreção interna do pancreas tinha a sua séde nas ilhotas de **Langerhans** e não nos acinos secretores communs. Este facto é de interesse historico, pois o Dr. **Bating** concebeu a idéa de preparar um extracto do tecido proprio das ilhotas ao lêr, em 1920, um artigo referente ás relações das ilhotas de **Langerhans** com o diabete.

Estimulado pelo mesmo, reviu toda a literatura concernente ao assumpto — inclusive as notas sobre o emprego, sem resultado, das

secreções pancreaticas e, guiado pelo Prof. Macleod, estabeleceu o seu plano de investigações. O seu primeiro objectivo foi o de obter um extracto do tecido proprio das ilhotas, isento de succo pancreatico ou de outras substancias toxicas.

Foi o seguinte o methodo usado na primeira serie de experiencias:

Ligava-se o ducto pancreatico do cão por um processo que provocava — segundo foi demonstrado por Mac Callum e outros — a atrophia do tecido dos acinos, sem destruir as ilhotas. Decorrido o tempo requerido, era o cão sacrificado, retirando-se-lhe immediatamente o pancreas com as devidas precauções de asepsia, depois do que, triturado o orgão, obtinha-se um extracto aquoso, em solução salina neutra. Experimentava-se a acção de tal extracto em cães normaes e em coelhos, assim como os cães despancreatizados.

As difficuldades que tal processo offercia á obtenção do extracto — insulina — e o custo excessivo por que ficava, induziram os investigadores a procurar outros meios e condições mais praticas e vantajosas.

Com o fito de evitar a secreção do succo pancreatico, responsavel pela inefficacia do extracto, usaram o pancreas do feto bovino — do 5.º mez — verificando que o mesmo continha a substancia activa.

Emquanto, porém, só se conseguia um numero muito reduzido de fetos bovinos aproveitaveis, permaneceu insolúvel o problema da produção da insulina na desejada escala. A sua solução foi conseguida quando um dos **scientistas canadenses**, o Prof. Collip, descobriu, que a insulina, ao contrario da trypsinase — de efeitos nocivos — podia ser retirada do pancreas do boi adulto, por meio da **extracção alcoolica fraccionada**.

Avaliando as grandes vantagens que adviriam do uso do extracto, os **scientistas canadenses** solicitaram a cooperação de dois grandes manufactores de productos biológicos, um dos Estados Unidos e o outro do Canadá, que, sob a sua direcção, fabricam agora a insulina em quantidade sufficiente para o seu estudo experimental, feito em diabeticos internados em varios hospitaes do Canadá, dos Estados Unidos e da Inglaterra. Em outros paizes, inclusivé, de modo particular, a Dinamarca e a França, já se começou o estudo do extracto e se consegue, á custa de grandes esforços, a sua manufactura em larga escala.

Tem havido, muito sabiamente, certa delonga em offercer-se ao consumo a insulina. E' ella, com effeito, em primeiro lugar, uma droga excessivamente activa e toxica, e se fosse abandonada a mãos inexperientes, muitos accidentes poderiam sobrevir, resultando dahi uma insegurança capaz de retardar o uso generalizado de uma medição de tão promissores resultados.

Em segundo lugar, não parecia razoavel offercer ao consumo a insulina emquanto não houvesse certeza de produzi-la em quantidade tal que satisfizesse a provavel grande procura desse producto.

Espera-se que, em curto prazo, todas as difficuldades serão sobrepujadas e o producto se encontre, por toda a parte, á disposição dos interessados.

Feito este ligeiro historico, passemos a considerar as fontes e modos de preparação, as propriedades e os usos da insulina.

FONTES — de accôrdo com a supposição de **Banting**, ao iniciar as suas investigações, parece ser o pancreas a fonte unica da substancia activa, pelo menos nos animaes superiores, e numerosas são as provas de que ella só se encontra nas ilhotas de **Langerhans**.

Macleod demonstrou, recentemente, que em certos peixes — o **Lophinius piscatorius**, por exemplo, — em que são separadas as ilhotas do tecido dos acinos, as primeiras contêm grande quantidade de insulina, que não é encontrada no segundo.

A presumpção de que a insulina, ou um hormônio similar, fosse necessaria ao metabolismo dos hydro-carbonetos, não só dos animaes superiores mas de todas as manifestações da vida, animal ou vegetal, levou **Collip** a investigar a descobrir uma substancia semelhante em mariscos e em certas plantas de crescimento rapido.

Dale, porém, demonstrou que o pancreas dos vertebrados continúa a ser a unica fonte praticavel da extracção, **larga manu**, da insulina.

Presentemente está sendo empregado pelos industriaes norteamericanos o pancreas do boi abatido nos matadouros. Possivel é que se encontre a substancia, em quantidade apreciavel, em certos peixes de grande porte.

MODO DE PREPARAÇÃO: Nas primeiras experiencias de **Banting**, como já ficou dito, faziam-se extractos aquosos em solução salina, do pancreas de cães adultos, atrophiado pela ligadura do ducto, e do pancreas de feto bovino.

Actualmente, porém, prefere-se o pancreas fresco do boi adulto, obtendo-se a insulina livre de enzymas nocivos, pelo methodo de **Collip, da extracção alcoolica fraccionada.**

E' o seguinte o methodo de preparação actualmente usado nos laboratorios da Universidade de Toronto:

Tratam-se pedaços de pancreas bovino fresco por peso igual de alcool a 80° contendo 0.3 % de acido sulfurico concentrado. Durante tres horas agita-se constantemente a mistura, filtrando-a no fim desse tempo. Tanto o filtrato como o residuo são aproveitados. O residuo é submettido a nova extracção, durante 3 horas, pelo alcool a 60° e filtração como antes.

Ao primeiro filtrato adiciona-se o segundo e neutraliza-se a solução, servindo de indicador o tornasol. Baixa-se a 0°C a temperatura a que está submettida a solução e o liquido espesso resultante é novamente filtrado e concentrado até cerca de 1/15 do seu volume primitivo, no vacuo, em uma temperatura inferior a 30°C. O concentrado é transferido para um funil e acidificado com acido sulfurico. Adiciona-se-lhe sulfato de ammonio até meia saturação (37 grms. por 100 c. c.) Meia hora depois o liquido claro é saporado das proteinas sobrenadantes. A materia proteinica que encerra a insulina, é tratada com a quantidade de alcool a 95° sufficiente para baixar a concentração a 70 ou 80 %.

A mistura é filtrada e o filtrato alcoolico contendo insulina é precipitado adicionando-se um volume igual de ether anhydrico. Depois de seis horas a solução ethero-alcoolica é decantada do precipitado.

O precipitado é deseccado no vacuo e bem lavado em agua acidulada (p. H. 4,7 5,0) contendo 0,3 de cresol, e abandonado ao repouso durante a noite.

O fluido liquido fluctuante é então derramado e o precipitado é deseccado pelo centrifugador. O residuo é dissolvido em agua acidulada contendo 0,3% de cresol, e filtrado. O filtrato contendo insulina, é purificado pela chamada precipitação iso-electrica, isto é, ajuntando a acidez ao p. H. 4,7 e deixando ficar a solução num congelador de 10 a 24 horas.

A mistura é filtrada; o precipitado é dissolvido em agua acidulada na desejada potencia. Depois que a potencia é determinada pelas provas em animaes, a solução de insulina é diluida, si necessario, com

agua distillada e esterilizada até o ponto desejado adicionando-se-lhe 0,1% de cresol.

A solução é então passada através de um filtro esterilizado de Mandler, e a potência da ultima solução é determinada novamente pelas provas physiologicas.

(Vide Jour. Amer. Med. Ass., 1923, Vol. 80, p. 1617).

PROPRIEDADES CHIMICAS: Até hoje não foi possível obter-se a insulina em estado de pureza. As reacções da substancia, porém, indicam claramente que é derivada de uma proteina complexa. E' rapidamente destruída pela trypsinina alcalina que a desdobra em polypeptídes simples, e pela pepsina que, com rapidez, só ataca as moleculas mais complexas. Isto prova que a insulina é um corpo mais complexo que outros hormônios, como os da hypophyse, que praticamente não são atacados pela pepsina.

O facto de ser a insulina pouco efficaz quando administrada **per os**, pôde explicar-se pela sua facil digestão, tanto pela trypsinina como pela pepsina.

A insulina resiste ao calor quando a sua solução se torna ligeiramente acida. Não é destruída, sob certas condições, á temperatura de 100°C, durante 1½ hora. Em solução alcalina a sua actividade desaparece rapidamente, ainda mesmo á temperatura do corpo. Isto demonstra a sua notavel tendencia á adsorpção por qualquer precipitado formado em seu soluto, facto revelador, provavelmente, de que só pequena proporção da substancia impura, obtida pelos processo correntes, será substituída pela propria insulina.

ACÇÃO PHYSIOLOGA: A insulina é uma substancia excessivamente activa, o que se comprova pelo facto de 1¼ de mgrm. do extracto secco — contendo, provavelmente, apenas uma fracção da substancia pura — ser sufficiente para produzir no coelho, hyperglycemia acompanhada de convulsões. E' rapida a sua acção, quando administrada quer pela via intravenosa, quer pela intramuscular ou sub-cutanea. Por meio de fricções não se consegue resultado satisfactorio, por isso que a absorpção da insulina se dá em muito pequena quantidade. A administração **per os** é inefficaz por ser a insulina, como ficou dicto, destruída pela pepsina.

Estudos recentes effectuados por **Graham**, demonstram que é imperfeitamente absorvida pela via respiratoria, em virtude, provavelmente, das grandes dimensões da molecula proteinica.

O effeito mais duradouro da insulina é, sem duvida, a baixa da taxa glycemica. Uma hora depois de injectada em quantidade sufficiente, pode fazer baixar a glycose no sangue do coelho normal, de 0,12 a 0,05 % e até a menos. Si dentro de duas horas, o animal ainda sobreviver, poderá descer a 0. Quando a taxa do assucar sanguineo estiver nas proximidades de 0,04 %, o animal começará a tornar-se inquieto e excitavel e, em pouco, será presa de violentas convulsões que terminarão pelo coma. Que esses phenomenos toxicos são devidos á diminuição do açucar do sangue, prova-o o facto de fazel-os desaparecer, com rapidez, a administração de glycose em quantidade sufficiente. Um coelho em estado de coma e aparentemente agonizante, pode restabelecer-se dentro de 5 minutos.

Ha poucos mezes atraz, o autor deste artigo teve oportunidade de ver, no laboratorio do Prof. **Macleod**, em Toronto, a acção antagonica notavel da insulina e da glycose. Foram-lhe mostrados dois coelhos. Um, cujo pancreas fôra extirpado alguns dias antes estava

em estado de coma diabetico. O outro, ao qual fôra administrada uma dose macissa de insulina, estava em convulsões. O primeiro voltou a si, em seguida a uma injeção de insulina, enquanto o ultimo se restabelecia, ainda mais promptamente, graças a uma injeção intravenosa de glycose.

Com respeito ao modo de agir da insulina, foi demonstrado, de modo peremptorio, que ella substitue, de facto, a secreção interna do pancreas, isto é, substitue qualquer coisa necessaria ao metabolismo do assucar. Assim, um cão completamente diabetico, com um **quociente respiratorio igual a 0,1**, demonstrativo de que sómente as gorduras e as proteínas começam a ser queimadas, poderá ser levado a queimar o assucar em quantidade normal, mediante a administração de uma dose conveniente de insulina.

O modo exacto, porém, por que se verifica esse feliz resultado é ainda desconhecido. Estudos recentes, procedidos em animaes sãos e em diabeticos, demonstram que a insulina não age causando a combustão immediata do assucar nos tecidos.

Admittia-se, geralmente, que a acção da insulina fosse identica á de um harmonio, impossibilitando a queima do assucar pelos tecidos. Se isto fosse verdade, licito seria esperar-se, com a combustão rapida da relativamente consideravel reserva da glycose animal representada pela diminuição da taxa do assucar sanguineo de 0.12 % para 0,05 % dentro de uma hora, o augmento da temperatura do organismo e a acceleração das trocas respiratorias. Não ha, porém, elevação apreciavel da temperatura, e o pequeno augmento temporario do quociente respiratorio é devido simplesmente á acceleração na eliminação do Co_2 , e não se acompanha de maior consumo de oxygenio. Assim, quando o assucar começa a ser queimado, a sua combustão poderá associar-se a uma diminuição proporcional na queima das gorduras e proteides. Tal é a opinião de Dale que assim interpreta os phenomenos;

No diabete completo, como o resultante da extirpação total do pancreas, o organismo não póde metabolizar a glycose. Concebe-se que, em qualquer caso, quando se injectar a insulina em excesso, o resultado do metabolismo se torne inteiramente alterado, de modo que o organismo então utilizará apenas os carbohydrates, apresentando-se um quadro inteiramente opposto ao observado no diabete completo. Toda a energia será assim fornecida pela queima do assucar, enquanto existirem reservas deste. Explicam outros os efeitos da insulina pela transformação do assucar em outra substancia — glycogenio, gordura, etc. — que se armazenaria no organismo, e seria consumida aos poucos. Até o presente, porém, nenhuma prova se apresentou em apoio de tal concepção. Este ligeiro historico demonstra que a explicação do modo exacto da acção da insulina permanece, ainda, no terreno das hypotheses.

ENSAIO E DOSAGEM: A dosagem da insulina, é expressa em “**unidades**”, representando cada uma a quantidade (1) capaz de, injectada pela via sub-cutanea, fazer baixar em 4 horas, num coelho de 2 kgrms., em jejum de 16 a 24 horas, a taxa normal do assucar do sangue (0.12 % mais ou menos) a 0.045 %. Escolheu-se a taxa de 0.045 porque é nesse ponto que começam a manifestar-se os symptomas da intoxicação: excitabilidade, convulsões, etc.

(1) Presentemente toma-se o terço d'esta quantidade.

E' de grande importancia suspender a alimentação por um tempo determinado antes da injeção, uma vez que o desaparecimento da glicose depende, como licito é esperar-se, da quantidade de glicogenio accumulada nos tecidos. Apresentando, porém, variações individuais nos animaes, além de outros factores que talvez devam entrar em linha de conta, a estandardização da insulina constitue um problema difficil para o qual, até hoje, não se encontrou solução inteiramente satisfactoria.

Conseguiu-se a concentração das soluções de modo tal que se possam administrar 10 unidades de insulina em cada injeção.

As soluções preparadas pelos investigadores canadenses não são irritantes e no tratamento dos diabeticos podem ser empregadas em injeções sub-cutaneas repetidas no mesmo ponto do corpo — braço ou nadeegas — sem incommodo apreciavel.

RESULTADOS DO USO DA INSULINA NA CLINICA: Os investigadores canadenses muito sabiamente envidaram esforços para impedir o emprego empirico generalizado da insulina na clinica particular, emquanto a acção dessa substancia não estivesse completamente estudada no homem.

Com este escopo, os fabricantes de insulina, em cooperação com as autoridades scientificas da Universidade de Toronto, forneceram o seu producto **gratis** a certos hospitaes bem organizados dos Estados Unidos e do Canadá, sob a condição de que os resultados das experiencias levadas a effeito fossem cuidadosamente observados e relatados. Organização identica existe na Inglaterra, sob a direcção do "**Medical Research Council**".

Dois series de experiencias publicadas são especialmente illustrativas da acção da insulina no tratamento do diabete.

A primeira dellas é da autoria de **Banting Campbell e Fletcher**, de Toronto. Constituem esta primeira serie cincoenta casos de diabete; todos os doentes melhoraram por effeito do emprego da insulina. Os resultados mais brillhantes, porém, foram os observados em creanças e moços. Desde o primeiro ou segundo dia de tratamento começava a desaparecer o assucar da urina e, ao cabo do segundo ou terceiro dia, o mesmo se observava com a acetona. Os doentes recuperavam as forças rapidamente. Os phenomenos exaggerados de sede e fome se attenuavam, e desapareciam os edemas.

Além disso observava-se um augmento de peso, especial se á dieta se juntava uma quantidade conveniente de insulina. Um dos doentes observados, de 16 annos de idade, que perdera 18 kgrms, recuperou 16 kgrms. em menos de quatro mezes.

Quanto á segunda serie das experiencias já mencionada, devida ao "**British Medical Research Council**", refere-se a cincoenta casos, mais ou menos, de diabeticos, sete dos quaes se apresentavam em estado de coma.

Damos a seguir uma relação das observações:

"Exceptuando-se os casos de coma, os individuos submettidos ao tratamento, experimentaram melhoras evidentes, confirmando o que fôra observado pelos investigadores canadenses.

O assucar do sangue diminue rapidamente após a administração das injeções, graças ás quaes se pôde impedir o apparecimento de glycosuria, ainda nos casos em que os alimentos são ingeridos em quantidade tres ou quatro vezes maior que a tolerada pelos doentes antes do tratamento. Verifica-se, simultaneamente a um au-

mento da energia, um accrescimento de peso. O tratamento influe de modo especial sobre os phenomenos que parecem relacionar-se com o metabolismo deficiente das gorduras. A acetona desaparece da respiração e o acido acetylacético da urina; desaparece a lipemia; ao mesmo tempo corrige-se e regulariza-se o rhythmo respiratorio.

Dois casos mencionados nessa observação illustram perfeitamente os resultados obtidos.

“Caso C. — 18 annos, sexo masculino; diabete grave durante tres annos. Submettido a uma dieta em que entravam 20 grms. de hydratos de carbono e que lhe fornecia 600 calorias, excretava 30 grms. de assucar diariamente. Com o uso da insulina — cerca de 12 unidades por dia — pôde tolerar uma dieta que lhe fornecia 1.400 calorias e em cuja composição entravam 45 grams. de hydratos de carbono.

De par com essa tolerancia notou-se a diminuição gradual do assucar na urina e a baixa, a menos de 0.2 %, do assucar do sangue. O seu peso e as suas forças cresciam de dia para dia.

Caso D. — Refere-se esta observação a um caso gravissimo de diabete em um doente cuja vida era mantida (dois mezes antes do tratamento pela insulina) graças a uma dieta de 600 a 800 calorias diarias. Por esse tempo perdia grande quantidade de assucar e de corpos cetonicos e, no estado em que se achava, poucas semanas lhe restariam de vida. O emprego de insulina duas vezes por dia permitiu-lhe tal augmento na administração dos alimentos, que esse individuo recuperou 7 kilos na primeira quinzena. Com o tratamento pôde tolerar uma dieta em que entravam 70 grms. de hydratos de carbone que lhe fornecia 2500 calorias, com insignificante glycosuria. Pôde voltar ao trabalho, continuando o uso da insulina duas vezes ao dia.”

Nas observações precitadas, alguns factos interessantes e curiosos podem ser apontados.

Por exemplo: a quantidade notavel de glycose tolerada por esses individuos diabeticos, submettidos ao tratamento pela insulina. Citaremos um caso em que se administravam simultaneamente insulina e glycose, subindo a percentagem do assucar no sangue a 1 % — digamos dez vezes mais que o normal; pois apesar dessa hyperglycemia, houve cessação immediata do estado de coma em que se encontrava o doente.

O relatorio das experiencias inglezas insiste na necessidade da administração simultanea de glycose e de insulina, quando no tratamento do coma diabetico; a glycose pode ser ingerida por via oral, preferivelmente, ou por injeccão intravenosa si necessario. O uso exclusivo da insulina occasiona tal decrescimo na percentagem do assucar do sangue que pode produzir o que se denomina “collapso hypoglycemico”, comparavel ao que se passa nos animaes a que se administram doses massicas de insulina.

Tive occasião de observar recentemente nos Estados Unidos o caso de um individuo que, pela administração de insulina, se restabelecera de um coma diabetico e que se apresentava novamente no dia seguinte, em estado de coma, desta vez occasionado pelo uso exclusivo de insulina. Nesta segunda emergencia, a administração de glycose teve o mesmo effeito therapeutico que o uso de insulina na primeira.

Dada a facilidade com que podem ocorrer accidentes fataes, deverá revestir-se das maiores precauções o emprego da insulina. Ainda nos casos menos graves de diabete, certos phenomenos devidos a doses excessivas de insulina, tem sido observados. **O Comité Britânico**, supra-citado, dá destes phenomenos a descripção que segue:

“A reacção, que de ordinario se manifestava tres ou quatro horas após a injeccão de insulina, iniciava-se com frequencia por uma sensação de fraqueza, ás vezes associada a exsudação franca. A tal sensação podem adicionar-se tontura, perturbações da visão (escurecimento da vista), etc.

Os individuos observados, ora se apresentavam somnolentos como se estivessem submettidos á acção de um anesthesico, ora, pelo contrario, demonstravam ansiedade intensa, originada da sensação de fraqueza mais e mais accentuada. Os reflexos nervosos se apresentavam simplesmente diminuidos, sem outra qualquer alteração.

A taxa do assucar no sangue desses doentes descia então geralmente abaixo de 0,60 % ou 0,05 %.

Bastava a administração de 10 a 12 grms. de glycose em cerca de 100 c. c. de agua, para que taes individuos promptamente, dentro de 10 a 15 minutos, voltassem ao estado normal.

Accrescentaremos que a insulina jámais deve ser administrada durante os periodos de abstinencia de alimentação, pois a propria emissão occasional de uma refeição, após a injeccão de insulina poderá provocar phenomenos graves.

A dosagem de insulina que se requer para reduzir o assucar do sangue até as proximidades do nivel normal, deve ser determinada para cada paciente pelo exame do assucar do sangue, antes e depois da administração da insulina. Si a insulina for administrada sem o “contrôle” do assucar do sangue é mais certo, é mais seguro dar somente o sufficiente para reduzir a glycosuria ao minimo, ao envez de se dar uma dose muito grande para tornar a urina completamente livre de assucar.

Sem exame do sangue a medicação pode ser facilmente excedida.

Para terminar, algumas palavras com relação ás possibilidades therapeuticas da insulina.

A pergunta que occorre é, naturalmente, a seguinte: Encontrou-se um meio de cura para o diabete, ou tem-se na insulina apenas um meio de combate — o mais efficiente, é verdade, — aos symptomas intensos da molestia, e de prolongação da vida?

Até esta data não é licita a affirmativa peremptoria de que a cura efficaz possa ser obtida. Concebe-se, entretanto, — factó, aliás, ainda recentemente affirmado com insistencia por Dale, — que a administração da insulina simultaneamente com um regimen adequado dá margem a que o tecido insular modifique as suas funcções alteradas, approximando-se do normal.

Todas as apparencias de uma cura succedem-se ao uso da insulina nos casos em que a degeneração do tecido pancreatico não estiver muito adeantada.

Nos casos de alterações anatomicas muito accentuadas, o restabelecimentos do orgão e, consequentemente, da sua funcção, é uma utopia irrealisavel até esta data e o mais que se poderá esperar será uma attenção dos symptomas pela administração diaria dessa substancia vital deficiente.

ROBERT A. LAMBERT.

BIBLIOGRAPHIA:

- Banting, F. G., e Best, C. H. — A secreção interna do pancreas. — Jour. Lab. & Clin. Med., 1921-22, Vol. 7, p. 251.
- Banting, F. G. e Best, C. H. — Extractos pancreaticos. Extracto do pancreas fetal. — Jour. Lab & Clin. Med., 1921-22, Vol. 7, p. 464.
- Banting, F. G., Best, C. H., Collip, J. B., Macleod, J. J. R., Noble, E. G. — Efeitos do extracto pancreatico nos coelhos normaes — Amer. Jour. Physiol., 1922, Vol. 62, p. 162.
- Efeitos da insulina na hyperglycemia experimental dos coelhos. — Ame. Jour. Physiol., 1922, Vol. 62, p. 559.
- Macleod, J. J. R. — Fontes da insulina. Estudo e efeitos produzidos no assucar do sangue pelos extractos do pancreas e ilhotas de Langerhans. — Jour. Metab. Res., 1922, Vol. 2, p. 149.
- Insulina e diabete. Uma exposição geral dos efeitos physiologicos e therapeuticos da insulina. — Brit. Med. Jour., 1922, Vol. 2, p. 883.
- Banting, F. G. (com Campbell e Fletcher) — Outras experiencias clinicas pela insulina. — Brit. Med. Jour., 1923, Vol. 1, p. 8.
- Moore, H. F. — Insulina e diabete. — Lancet, 1923, Vol. 204, p. 714.
- Dale, H. H. — Physiologia da insulina. — Lancet, 1923, Vol. 204, p. 989.
- Joslim, E. H. — O tratamento routineiro do diabete pela insulina. — Jour. Amer. Med. Ass., 1923, Vol. 80, p. 1581.
- Artigo especial. — O actual conceito sobre a insulina. — Jour. Amer. Med. Ass., 1923, Vol. 80, p. 1238.
- Artigo especial. — Insulina e o tratamento do diabete. Alguns resultados clinicos. Um relatorio ao "Medical Research Council" — Lancet, 1923, Vol. 204, p. 905.
- Hugh Maclean — O estado actual do Diabete e Glycosuria. — Lancet, 1923, Vol 204, p. 1039.

Laboratorio de Chimica e Microscopia Clinicas

DO PHARMACEUTICO

MALHADO FILHO

Analyses de urina,, sangue, succo gastrico, leite, fezes, escarros falsas membranhas, reacções de Wassermann, de Ronchese e de Widal, auto-vaccinas, etc. — — — — —

O laboratorio fornece vidros espezias para a colheita de urina, acompanhados das necessarias instrucções.

— PAGAMENTO A VISTA —

ABERTO DIARIAMENTE DAS 9 A'S 18 HORAS

TELEPHONE — CENTRAL, 2572

RUA SÃO BENTO N. 24 = (2.º andar)

SÃO PAULO

ENCEPHALITE LETARGICA

PELO

DR. GARFIED DE ALMEIDA

A' venda na CASA GARRAUX