



DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA

Mini-Biografia: Frederick Grant Banting

*Crésio Alves (BA)



Frederick Grant Banting (Alliston, Ontario, Canadá, 14 de novembro de 1891 – Musgrave Harbour, Newfoundland, Canadá, 21 de abril de 1941), foi um médico, militar, pesquisador e pintor canadense, internacionalmente conhecido por ser um dos descobridores da insulina e por ter sido agraciado, devido a essa descoberta, com o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 1923. Com isso, foi o primeiro canadense a ganhar o Nobel de Medicina e, até hoje, o laureado mais jovem do prêmio (32 anos).

Seu interesse pelo diabetes mellitus, teve início na adolescência, quando uma amiga dele, Jane, de 14 anos, morreu devido a doença, fazendo-o questionar por que os médicos não tinham descoberto uma maneira de tratá-la.

Até o princípio do século 20, o diabetes mellitus era uma doença praticamente fatal. Seu tratamento consistia em uma dieta isenta de carboidratos, associada a ingestão calórica mínima. O resultado, era desnutrição e inanição, fazendo com que os pacientes se tornassem quase inválidos devido a extrema fraqueza causada pela dieta restritiva. Quem não seguia a dieta, morria por cetoacidose diabética.

Banting foi o filho caçula, de quatro irmãos (Nelson, William, Alexander e Ester). Seus pais foram William Thompson Banting, fazendeiro, e Margaret Grant, dona de casa, ambos seguidores da religião metodista, que viviam em uma fazenda localizada a 60 km ao norte de Toronto.

Em relação a sua vida afetiva, o estresse e a grande carga horária dedicada a pesquisa da insulina levaram ao fim de seu relacionamento com Edith Roach, sua namorada desde adolescência. Em 4 de junho de 1924, se casou com Marion Robertson, uma técnica de radiologia, com a qual teve um filho, William. Em 2 de dezembro de 1932, Banting e Marion se divorciaram. Em 3 de junho de 1939, se casou com Henrietta Ball, estudante de ciências na *University of Toronto* e não tiveram filhos.

Em 1910, aos 19 anos, foi para o *Victoria College*, estudar no Programa de Artes e Teologia para se tornar ministro da religião metodista. Após perder o primeiro ano letivo, solicitou transferência para o curso de medicina.

Em 1912, iniciou o curso de medicina na *University of Toronto Medical School*, onde se graduou em 1916. A formatura de sua turma foi antecipada, em um ano, devido a necessidade urgente de médicos com o início da I Guerra Mundial

Em 1915, se alistou no exército canadense. Entre 1916-1918, durante a I Guerra Mundial, serviu no *Royal Canadian Army Medical Corps*. Trabalhou inicialmente, no *Granville Canadian Special Hospital*, na Inglaterra, sendo depois transferido para uma unidade de ambulâncias na França. Em 28 de setembro de 1918, foi ferido no braço direito por estilhaços de morteiro na batalha de Cambrai, recebendo a *Military Cross* por heroísmo em batalha.

Em 1919, com o fim da guerra, retornou para o Canadá, onde fez Residência em Ortopedia no *Hospital for Sick Children*, em Toronto.

Frustrado por não ter sido contratado, ao final da Residência, para permanecer no corpo clínico do hospital, se mudou, em 1920, para London, Ontario, Canadá, onde abriu consultório. Como sua clientela era pequena e seus ganhos insuficientes, para aumentar a renda, conseguiu um emprego na *University of Western Ontario*, onde passou a ensinar fisiologia e anatomia.

Em 30 de outubro de 1920, um domingo, ao preparar uma aula sobre o pâncreas, lhe chamou a atenção, a relação entre o pâncreas e o diabetes mellitus tipo 1.

O conhecimento, daquela época, sobre essa associação mostrava vários progressos. Em 1890, Joseph Freiherr von Mering e Oscar Minkowski, na Alemanha, tinham mostrado que cachorros pancreatectomizados desenvolviam sintomas semelhantes ao diabetes mellitus de humanos, fornecendo a primeira prova de que a causa do diabetes se devia a uma alteração no pâncreas.

Von Mering, Minkowski e Bernhard Naunyn, na Alemanha juntamente com Edward Albert Sharpey-Schafer, na Inglaterra, tinham postulado que o diabetes resultava da deficiência de um hormônio proteico secretado nas ilhotas de Langerhans o qual controlava o metabolismo glicídico, de modo que sua ausência levava a elevação da glicemia e a consequente excreção de glicose na urina.

Em 1900, Eugene Lindsay Opie, na *Johns Hopkins University*, relatou que o pâncreas de pessoas com diabetes mellitus tinham aparência normal, exceto pela inflamação e degeneração hialina das ilhotas de Langerhans.

Em 1901, Leonid Ssobolew, em São Petersburgo, na Rússia, mostrou que as ilhotas de Langerhans não eram destruídas após a ligadura dos ductos pancreáticos de coelhos, gatos e cães.

Em 1920, Moses Barron, na *University of Minnesota*, publicou um artigo descrevendo a autópsia de um paciente cujo ducto pancreático havia sido obstruído por cálculos. Nesse paciente as células acinares haviam sido destruídas, mas as ilhotas de Langerhans ficaram preservadas.

Após ler esse artigo de Barron, Banting concluiu que a solução para o tratamento do diabetes seria obter um extrato pancreático que não fosse destruído pelas enzimas do pâncreas exógeno, obtendo assim um preparado purificado das ilhotas de Langerhans. Para isolar esse extrato, ele postulou que a

ligadura do ducto pancreático destruiria as enzimas digestivas do tecido acinar, mas preservaria as ilhotas de Langerhans da qual ele poderia ser obtido.

Às 2 horas da manhã, de 31 de novembro de 1920, uma segunda-feira, dia em que daria a aula, ele anotou em seu caderno: “*Diabetes. Ligate pancreatic ducts of dog. Keep dogs alive till acini degenerate leaving islets. Try to isolate the internal secretion of these to relieve glycosuria*”. Nesse mesmo dia, conversou com F.R. Miller, professor de fisiologia na *University of Western Ontario*, que o aconselhou a discutir sobre seu projeto de pesquisa na *University of Toronto*.

Em 8 de novembro de 1920, Banting apresentou seu projeto de pesquisa a John James Rickard Macleod (J.J.R. Macleod), professor de fisiologia e chefe do laboratório de metabolismo dos carboidratos da *University of Toronto*. Nas primeiras conversas, Macleod estava cético em relação a capacidade de um jovem ortopedista, sem nenhuma experiência prévia em pesquisas, sem nenhuma pós-graduação acadêmica, sem publicações científicas e sem domínio do metabolismo dos carboidratos ou de bioquímica, ser capaz de desenvolver um experimento que havia falhado ao ser desenvolvido por pesquisadores mais qualificados.

Mas, após avaliar que apesar de todos esses obstáculos, a hipótese de pesquisa tinha fundamento científico, Macleod concordou em ceder os recursos de seu laboratório, bem como os cães necessários para o experimento.

Em 16 de abril de 1921, após refletir sobre a proposta de Macleod, Banting retornou para Toronto, onde lhe foi fornecido um espaço no laboratório para iniciar a pesquisa. Como Banting não tinha conhecimento técnico dos aspectos de fisiologia e química, Macleod designou dois estudantes de bioquímica: Charles Herbert Best e Edward Clark Noble para dosarem a glicemia (então um método trabalhoso, demorado) e a glicosúria, além de auxiliar nos experimentos com os animais. Ao fazerem um sorteio para saber qual dos dois começaria a pesquisa primeiro, trabalhando em turnos de 1 mês, Best foi o vencedor. Embora o plano inicial fosse que Best e Noble se alternassem na ajuda a Banting, ele, mais tarde, solicitou a Macleod que deixasse Best como seu auxiliar devido a afinidade entre ambos.

Em 14 de maio de 1921, Macleod ensinou a Banting e a Best como fazer a pancreatectomia em cães. Com isso, as etapas iniciais da investigação estavam resolvidas.

Em 17 de maio de 1921, Banting deu início as pesquisas. Na primeira fase, ela consistia em ligar os ductos pancreáticos de cachorros, que deveriam permanecer vivos, por várias semanas, até que o pâncreas exócrino atrofiasse pela ação das enzimas digestivas. Quando a atrofia estivesse quase completa, os animais seriam sacrificados e o extrato pancreático seria obtido a partir das ilhotas de Langerhans remanescentes. Esse extrato, seria então administrado a outro grupo de cães tornados diabéticos após pancreatectomia.

Dos 19 cães que tiveram seus ductos pancreáticos inicialmente ligados, 14 morreram e os outros 5 não desenvolveram atrofia pancreática completa devido a falha da ligadura ou a recanalização. Além disso, a pancreatectomia para tornar os cães diabéticos era um processo difícil e demorado e vários cães morreram de infecção.

Como Macleod estava em Edimburgo, Escócia, para um período sabático de verão (junho a agosto de 1921), e a verba da pesquisa começou a acabar, Banting teve de vender seu próprio carro, modelo Ford, para comprar mais cães para os experimentos.

Em 30 de julho de 1921, a injeção do extrato pancreático foi capaz de reduzir a glicemia de um cão pancreatectomizado e mantê-lo vivo por algum tempo. Como o extrato era preparado a partir das ilhotas de Langerhans, o primeiro nome que lhe deram foi “*isletin*”. Essa foi a primeira evidência de que o extrato por eles isolado continha o “princípio ativo” para tratar o diabetes.

Entretanto, após alguns dias, a glicosúria desses cães voltava a aumentar o que requeria a administração de mais extratos, os quais eram difíceis de serem obtidos em grande quantidade, usando-se a técnica de ligadura dos ductos pancreáticos.

Em 17 de agosto de 1921, não dispondo de cães com ductos pancreáticos ligados, eles prepararam um extrato a partir do pâncreas inteiro, conseguindo reduzir a glicemia, mas causando efeitos colaterais graves devido a presença de proteínas e enzimas do pâncreas exócrino.

Em 19 de agosto de 1921, fizeram novo experimento administrando secretina até que a secreção do pâncreas exócrino se exaurisse e então prepararam um extrato, que tinha uma ação pequena e fugaz em reduzir a glicemia.

Em 21 de setembro de 1921, Macleod retornou da Escócia. Ao constatar que os experimentos tinham progredido a passos rápidos, colocou todo o seu laboratório para auxiliar nas pesquisas. Ele também mudou o nome de “*isletin*”, para “*insulin*”, a palavra latina para “ilha”. Entretanto, alguns autores relatam que esse termo foi cunhado por Edward Sharpey-Schafer (*University of Edimburgh*, 1913) e outros, que foi por Jean de Meyer (*University of Brussels*, em 1909).

Em 14 de novembro de 1921, Banting e Best apresentaram seus achados no *Physiological Journal Club* da *University of Toronto*.

Ao avaliar os resultados preliminares, concluíram, que a obtenção do extrato pancreático, utilizando a técnica de ligadura dos ductos pancreáticos ou, estímulo com secretina, era um procedimento laboratorial trabalhoso, caro e que fornecia apenas pequenas quantidades do material desejado, tornando impossível seu uso clínico em larga escala. Era necessário, com urgência, descobrir uma maneira de solucionar esse problema.

Nessa época, Banting leu os trabalhos realizados, na França, por Gustave Edouard Lassegue (*Faculté de Médecine de Lille*) de que o pâncreas de fetos bovinos tinha uma maior proporção de ilhotas do que o pâncreas dos animais adultos. Então, sabendo os fazendeiros canadenses impregnavam as vacas para aumentar o peso e que no abate descartavam os fetos, ele conseguiu obter os fetos descartados nos açougues, conseguindo assim produzir uma maior quantidade do extrato pancreático, que para sua surpresa tinha uma ação tão eficaz quanto os preparados caninos.

Em 6 de dezembro de 1921, por sugestão de Macleod, eles usaram álcool na preparação do extrato de fetos bovinos. O resultado foi um sucesso – não era mais necessário fazer a laboriosa ligadura de ductos pancreáticos. Então, progrediram essa técnica para obter o extrato de pâncreas bovino adulto, o que também se mostrou eficaz em reduzir a glicemia. Estava descoberta, a maneira de obter extratos pancreáticos em quantidade ilimitada, bastando comprar os pâncreas que eram descartados após o abate dos animais nos açougues.

Mas, o extrato continha muitas impurezas e, nem Banting, nem Best possuíam o conhecimento técnico para purificá-lo. Foi quando Macleod, convidou James Bertram Collip (J.B. Collip), um bioquímico da *University of Alberta*, que estava em Toronto, para lhes auxiliar no processo de purificação. Além de purificar o extrato, Collip também mostrou que era possível verificar a potência desse extrato em

coelhos saudáveis, eliminando a dispendiosa e trabalhosa tarefa de testá-lo em cães pancreatectomizados. Nessa época, Edward Clark Noble, colega de Best que o auxiliaria nas pesquisas iniciais, foi chamado para fazer parte da equipe.

Em 30 de dezembro de 1921, Banting fez sua primeira apresentação pública dos resultados da pesquisa, na reunião anual da *American Physiological Society*, na *Yale University*, em New Haven, Connecticut, com o título “*The beneficial influences of certain pancreatic extracts on pancreatic diabetes*”.

Nesse período, o relacionamento entre os pesquisadores não era dos melhores. Desde o retorno de Macleod da Escócia, em setembro de 1921, Banting argumentava que ele não tinha participado das etapas iniciais da pesquisa e que estava atraindo para si mais créditos do que o devido. Além disso, se queixava de que Collip não estava lhe fornecendo as informações necessárias sobre como purificar o extrato pancreático.

Em 11 de janeiro de 1922, eles administraram o extrato pancreático em Leonard Thompson, um adolescente de 14 anos, com diabetes mellitus desde os 12 anos, que pesava apenas 29 kg e estava internado no *Toronto General Hospital*. Ele foi o primeiro ser humano a receber insulina. Após a primeira aplicação (7,5 ml, em cada glúteo), Leonard desenvolveu abscessos estéreis devido a impurezas no extrato.

Em 23 de janeiro de 1922, 12 dias após o primeiro tratamento, eles aplicaram, em Leonard, um extrato ainda mais purificado. Logo no primeiro dia, a glicemia caiu de 0,52% para 0,12% e a glicosúria reduziu de 71 gramas para 7 gramas, sem maiores efeitos adversos. Nesse dia, ficou claro que o diabetes mellitus não era mais uma sentença de morte. E, surpreendentemente tudo isso aconteceu menos de 8 meses depois de Banting e Best terem iniciado sua pesquisa. Após 20 séculos, desde que Aretu da Capadócia, no século 1, cunhou o nome “diabetes”, o tratamento havia sido descoberto.

Em fevereiro de 1922, Banting e Best, publicaram o primeiro artigo sobre as pesquisas intitulado “*The internal secretion of the pancreas*”, no *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. Nesse artigo, os únicos autores foram eles. Macleod, embora tivesse revisado o trabalho, optou por não colocar seu nome, tendo em vista que os estudos preliminares não tinham sido desenvolvidos por ele.

Em abril de 1922, o grupo de pesquisadores publicou um artigo resumizando todos os dados até então obtidos, com o título “*The effect produced on diabetes by extracts of the pancreas*”. Nesse artigo, os nomes de todos (incluindo Macleod, Collip, Noble, Campbell, Fletcher) foram incluídos. Mas, como ordem dos autores foi alfabética, Banting e Best tiveram os nomes citados primeiro.

Em 3 de maio de 1922, Macleod, representando o grupo, anunciou a comunidade médica, no congresso da *Association of American Physicians*, que eles tinham descoberto a insulina.

Como é possível constatar pelas descrições acima relatadas, essa pesquisa nunca teria ocorrido se fosse nos dias de hoje: ausência de dados preliminares, uso em humanos antes de estudos de fase 1, risco de hipoglicemia e risco de reação alérgica grave.

É importante registrar que, na mesma época, pesquisadores na Alemanha (George Ludwig Zuelzer, *University of Strasbourg*) e Hungria (Nicolas Paulesco, *University of Bucharest*) também estavam próximos de isolar a insulina. Mas, a falta de recursos e a devastação causada pela I Guerra Mundial impediram que eles pudessem dar continuidade aos seus experimentos. Nos Estados Unidos (John Murlin, *University of Rochester*; Israel Kleiner, *Rockefeller Institute*; e Ernest Lyman Scott, *Columbia University*), também estavam próximos de ter sucesso.

Em meados de maio de 1922, a insulina estava sendo produzida pelo Connagauht Laboratory. Em junho de 1922, devido à dificuldade de produzi-la em larga escala, a produção e distribuição passou a ser feita pelo Laboratório Eli Lilly, em Indianópolis, nos Estados Unidos. Várias companhias farmacêuticas ofereceram a Banting vultosas quantias para patentear a insulina. Ele recusou todas as propostas, dizendo que a insulina deveria ser livremente disponível para todos que delas precisassem e vendeu a patente, pelo preço simbólico de 1 dólar, dizendo: “*Insulin does not belong to me, it belongs to the world*”. Portanto, ela seria um presente seu para a humanidade e não comódite para o lucro de alguém.

Os pacientes com diabetes, ao começarem a receber as injeções de insulina, saíam do coma, voltavam a comer carboidratos com moderação (o que lhes era proibido até então) e passavam a ter perspectiva de vida. Mas, devido as impurezas, abscessos estéreis eram frequentes e as injeções dolorosas devido a presença de sal nas soluções.

Em junho de 1922, o *Toronto General Hospital* criou um Serviço de Diabetes, coordenado por W.R. Campbell e A.A. Fletcher.

Em agosto de 1922, Banting abriu uma clínica particular para tratar pacientes com diabetes. Uma de suas pacientes mais famosas foi Elizabeth, filha do então Secretário de Estado Norte-Americano, Charles Evans Hughes. Três meses depois de iniciar a reposição de insulina, a menina dobrou de peso e foi capaz de retornar para casa.

Em 25 de outubro de 1923, pouco mais de um ano após o uso com sucesso da insulina em humanos, Banting e MacLeod, foram laureados com o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia. Ressentido por Macleod e não Best ter sido agraciado, Banting não foi cerimônia de premiação, e dividiu seu prêmio em dinheiro com Best. Macleod, fez o mesmo e dividiu seu prêmio em dinheiro com Collip.

Embora o Dr. Llewellys Franklin Barker tenha dito que “*There is insulin glory enough for all*”, o time de pesquisa se desfez. Macleod foi morar na Escócia indo lecionar na *University of Aberdeen*; Best foi nomeado seu substituto na cátedra de Fisiologia tendo contribuído para o descobrimento da heparina; Collip prosseguiu uma carreira de sucesso isolando o paratormônio, ACTH e gonadotrofinas; e Banting foi desenvolver pesquisas em seu novo instituto, principalmente sobre câncer e silicose.

Além do Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1923, Banting recebeu inúmeras outras homenagens, títulos e comendas, com destaque para: Cavaleiro do Império Britânico (*Knight Commander of the Order of the British Empire*) pelo rei George V; “*Reeve Prize*” da *University of Toronto*; “*Cameron Lecture*”, da *University of Edimburgh*; “*Banting Lectures*”, proferida anualmente, por um especialista em diabetes, durante o congresso da *American Diabetes Association* (ADA); “*Major Sir Frederick Banting Award for Military Health Research*”; “*Canadian Forces Major Sir Frederick Banting Term Chair in Military Trauma Research*” do *Sunnybrook Health Sciences Centre*; “*Banting Postdoctoral Fellowship Program*”, administrado pelo *Canadian Institute of Health Research*; e *Fellow* da *Royal Society of London*.

Ele também recebeu título de Doutor *Honoris Causa* de importantes universidades como: *University of Toronto*, *University of Western Ontario* e *McGill University*, no Canadá; e *University of Michigan*, *Yale University*, *University of the State of New York*, nos Estados Unidos.

Em 1989, uma “Chama da Esperança”, foi acendida pela Rainha Elizabeth da Inglaterra, como um tributo a Banting e a todos que dedicaram suas vidas a cura do diabetes. Essa chama está localizada na

Sir Frederick Banting Square, em Ontário, Canadá, e só será extinta quando a cura do diabetes for descoberta.

Em 1991, uma “Cápsula do Tempo”, foi enterrada na *Sir Frederick Banting Square*, em Ontário, Canadá, em homenagem ao aniversário de 100 anos do nascimento de Banting, e só será exumada quando a cura do diabetes for descoberta.

Quando a II Guerra Mundial teve início, Banting voltou a se alistar no exército canadense, como major e coordenador de pesquisas médicas sobre medicina da aviação (uso de coletes para impedir a síncope causada pela força G, durante manobras de “mergulhos” dos aviões) e guerra biológica (uso de gás mostarda e o tratamento das queimaduras por ele causadas).

Após a repentina fama e exposição pública pela descoberta da insulina, Banting se sentiu incapaz de lidar com o novo status de celebridade. Isso é refletido num texto que ele escreveu: “*But mark you who are young and ambitious, who strive to rise above the world, the thing that made you famous, will be a curse at the end*”.

Para aliviar as pressões da vida acadêmica, a pintura era seu *hobby*. Ele dizia: “*After a day’s sketching one eats, sleeps and feels satisfied — even if the sketches are poor.*” Seus quadros eram assinados como “Frederick Grant”. Em 1927, fez parte do “*Grupo dos 7*”, artistas canadenses que gostavam de pintar paisagens, viajando para áreas remotas em busca de inspiração. Chegou a planejar a se dedicar a pintura assim que completasse 50 anos.

A descoberta da insulina é um capítulo surpreendente da história médica. Como tantos outros fatos históricos, envolveu drama, paixão, amor, determinação, inteligência, observação, oportunidade, rivalidade e controvérsia. Embora a ideia inicial da pesquisa tenha sido de Banting, a purificação e descoberta da insulina envolveu um esforço de equipe com a participação de Banting, Best, Macleod e Collip. Graças a esses pesquisadores, milhões de pessoas em todo o mundo, tem uma vida produtiva.

Banting faleceu, aos 49 anos, em 21 de abril de 1941, quando o avião *Lockheed-Hudson Bomber*, em que viajava, caiu logo após a decolagem, devido a falha dos dois motores, em *Musgrave Harbour, Newfoundland, Canadá*. O piloto ainda tentou pousar, mas o avião se chocou contra uma árvore.

Ele e sua esposa estão enterrados no *Mount Pleasant Cemetery*, em Toronto.

Referências selecionadas

1. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922;7:251–66.
2. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA, MacLeod JJR, Noble EC. The effect produced on diabetes by extracts of the pancreas. *Trans Ass Am Phys.* 1922;37:337-47.
3. Barron M. The relation of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surgery Gyne Ob.*1920;31:437.
4. Bliss, M. Banting: A Biography. Toronto, Ont.: McClelland and Stewart, 1984. Canadian Diabetes Association. Frederick Grant, Artist. Disponível em: <http://www.diabetes.ca/about-cda/banting-house/frederick-grant-artist> .
5. Katz S. A new informal glimpse at Dr. Frederick Banting. *CMAJ.* 1983;129:1229-32.
6. Loriaux DL. Frederick Grant Banting (1891-1941). *The Endocrinologist.* 1993; 3(5): 307-10.
7. MacLeod JB, Frederick G. Banting: giving prospects for life from the past to the new millennium. *Arch Surg.* 2006;141:705–7.
8. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem.* 2002;48:2270–88.

Galeria de Fotos



Foto #1



Foto #2

(Banting e Best, em 1922 e 1924)



Foto #3

(Laboratório de Banting)



Foto #4

(Banting e um dos cães da pesquisa)



Foto #5

(Primeira insulina a ser comercializada)

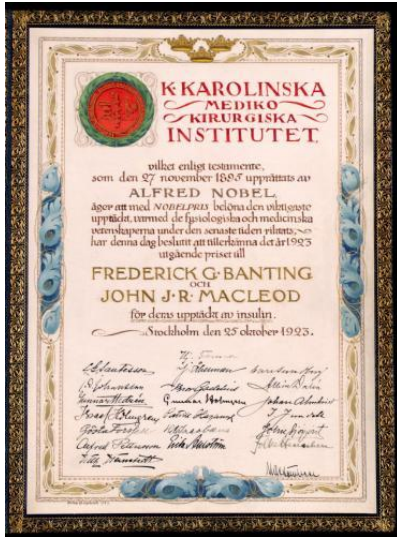


Foto # 6
(Diploma do Prêmio Nobel, 1923)



Foto #7
(Capa da Time Magazine, 1923)

Créditos das fotografias

Foto #1: en.wikipedia.org

Foto #2: sciencehistory.org

Foto #3: nobelprize.org

Foto #4: wellcomecollection.org

Foto #5: nytimes.com

Foto #6: 39114918.weebly.com

Foto #7: timecoverstory.com