



Fleck e a construção do conhecimento sobre Diabetes Mellitus e insulina: contribuições para o ensino

Fleck and the construction of knowledge about Diabetes Mellitus and insulin: contribution for education

Denise Nogueira Heidrich

Universidade Federal de Santa Catarina
denise@ced.ufsc.br

Demétrio Delizoicov

Universidade Federal de Santa Catarina
demetrio@ced.ufsc.br

Resumo

Para subsidiar o potencial uso da História da Ciência em disciplinas das áreas das Ciências Biológicas e de pós-graduações afins, foca-se um episódio da História da Ciência e da Saúde, qual seja a relação da Diabetes Mellitus com a insulina. Diabetes Mellitus é considerada, desde 1975, um problema de saúde pública pela Organização Mundial de Saúde. Foi feita uma análise histórico-epistemológica referente à construção do conhecimento sobre o hormônio insulina tendo como referência a perspectiva epistemológica de Ludwick Fleck, médico e filósofo polonês.

Palavras-chave: História das Ciências; epistemologia, Ludwick Fleck; isolamento; insulina; Diabetes Mellitus

Abstract

To give some support for the potential use of History of Science in Biological Sciences, we discuss the relationship about Diabetes Mellitus and insulin in a historical manner. Diabetes Mellitus has been considered as a public health problem by World Health Organization since 1975, and an historical-epistemological analysis from the isolation of insulin was achieved trough Ludwick Fleck's epistemological perspective.

Key words: History of Sciences; epistemology, Ludwick Fleck; isolation; insulin; Diabetes Mellitus

Introdução

Vários autores, entre eles Auth e Angotti (2001), El-Hani (2007), Delizoicov, N. e colaboradores (2004), Martins (2006), têm insistido que é importante salientar aos estudantes, professores e pesquisadores que a Ciência não é isolada de momentos históricos, e que uma abordagem crítica das inter-relações entre ciência, tecnologia e sociedade não pode desprezar a História e a Filosofia da Ciência. Holton (1979) afirma que é preciso incluir nas aulas de Ciências pelo menos um mínimo de História da Ciência, epistemologia e avaliação do impacto gerado pela tecnologia em uma sociedade. Angotti e Auth (2001) enfatizam esta posição de Holton e destacam que estes são aspectos imprescindíveis para que aconteça uma alfabetização científica e tecnológica. El-Hani (2007), por sua vez, propõe o estudo de casos históricos para colocação e tratamento de questões epistemológicas em sala de aula ou em projetos temáticos, e relata experiências de promoção na evolução conceitual das visões dos estudantes sobre a natureza da ciência. Para Martins (2006, p. XVII) “*o estudo adequado de alguns episódios históricos permite compreender as inter-relações entre ciência, tecnologia e sociedade, mostrando que a ciência não é uma coisa isolada ...*”. Igualmente, de acordo com Delizoicov, N. e colaboradores (2004), a inclusão da História da Ciência nos currículos de cursos de formação de professores poderia auxiliar o futuro docente para uma compreensão contextualizada do conhecimento, com possíveis reflexos no ensino. Segundo estes autores, mesmo que uma abordagem de conteúdos direcionada à História e Filosofia da Ciência não venha a ser realizada, ela, de alguma forma, fornecerá subsídios para um aprofundamento temático.

O uso de análises histórico-epistemológicas de episódios da História das Ciências é uma das possibilidades que têm sido sugeridas como contribuição para o ensino de Ciências. Teixeira e Megid Neto (2006) constataram que a categoria “História e Filosofia da Ciência” (H&FC) começou a aparecer no Brasil a partir da década de 1990, correspondendo a 5,8% (16 exemplares) dos temas das dissertações e teses pesquisados no período de 1972 a 2003. Além disso, crescem as publicações que se dedicam a H&FC e ensino. Por exemplo, o periódico *Ciência e Educação* (2004) publicou vinte artigos dedicando todo o seu v. 10, n. 3 a esta temática; Silva (2006) organizou um livro sobre H&FC e ensino destinado à professores do ensino superior e médio e para alunos dos cursos de graduação. Segundo Queirós e Nardi (2008), pesquisa realizada nas atas dos ENPECs durante o período de 2002 a 2007 mostrou uma maior tendência da apropriação do referencial epistemológico de Ludwick Fleck (1986) nos trabalhos direcionados à elucidação histórica do processo de construção de fatos científicos na área da saúde, seguida por temas ligados à formação de professores.

Discípulo da Escola Polonesa de Filosofia e Medicina (LÖWY, 1990), Ludwick Fleck (1896-1961), foi um dos primeiros pesquisadores a fazer uma abordagem crítica sistematizada e a analisar o surgimento e desenvolvimento de um fato científico com base em dados históricos. Este médico e filósofo judeu, nascido na Polônia, pesquisador com cerca de uma centena de trabalhos principalmente na área da microbiologia, publicou em 1935 o livro “*Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache. Einführung in die Lehre vom Denkstil und Denkkollektiv*”. A tradução do livro de Fleck, em espanhol, foi lançada em 1986 com o título “*La Génesis y el Desarrollo de un Hecho Científico*” (FLECK, 1986). Os demais artigos deste autor, relacionados ao tema “Filosofia da Ciência”, foram compilados no livro “*Cognition and Fact - Materials on Ludwick Fleck*” (COHEN, SCHNELLE, 1986). Entretanto, em 1935, o forte sentimento anti-semita na Europa e a eclosão da Segunda Guerra Mundial, entre outros, fizeram com que o livro de Fleck passasse despercebido no meio científico, tendo sido “redescoberto” por Thomas Kuhn na década de 1950. Kuhn, na

introdução do seu livro “The Structure of Scientific Revolution” aponta Fleck como um dos pensadores que influenciou o seu trabalho (LOWY, 1994a).

Ao escrever sobre o problema da epistemologia, Fleck, em 1929, aponta que a principal dificuldade dos estudantes está ligada à compreensão das origens e significados das teorias e problemas apresentados em sala de aula, e não tanto na sua resolução. Posteriormente, em 1936, sugere que as disciplinas devem ser estudadas a partir dos seus conceitos maduros, havendo sempre a necessidade de uma introdução, que pode ser parcialmente histórica, anedótica e dogmática (COHEN, SCHNELLE, 1986). Ele salienta que a história de um campo de saber compõe-se de muitas linhas de desenvolvimento, idéias que se cruzam e se influem mutuamente em um determinado período de tempo, sendo que os aprendizes devem ser orientados por seus mestres para “aprender a ver” quais são as bases de uma determinada disciplina (FLECK, 1929).

Os fatos científicos, para Fleck, são produzidos localmente, durante as interações com fenômenos a serem conhecidos cientificamente, por um grupo relativamente pequeno de profissionais -coletivo de pensamento- que partilham um “estilo de pensamento”, que irá condicionar a forma como um fato será observado e analisado, da mesma forma como dirige o desenvolvimento da linguagem e a utilização de aparelhos e instrumentos usados por um determinado coletivo de pessoas (LÖWY, 2004). Pfüetzenreiter (2002), por sua vez, assinala que Fleck, em seu livro, aponta que a construção de um fato é algo dinâmico e mutável, ligado a um ou mais estilos de pensamento, e que deve ser analisado tanto do ponto de vista da história quanto da psicologia social e coletiva. Segundo Fleck, é impossível isolar o objeto de observação do estilo de pensamento, pois cada conhecimento trás em si um determinado estilo de pensamento, com suas formas características de conceber os problemas, de compartilhar as mesmas concepções intelectuais e os mesmos métodos como meio de obter o conhecimento (LÖWY, 2004). Portanto, um estilo de pensamento não existe individualmente, e pode ser entendido como uma percepção direcionada correspondente a uma elaboração intelectual e objetiva do que é percebido. O estilo de pensamento está presente no âmago de um determinado coletivo de pensamento, isto é, um determinado campo de saber comunitário, religioso ou científico, que constrói seu conjunto de práticas, métodos e instrumentos de trabalho (MATOS et al, 2005).

Fleck propôs a “Epistemologia Comparativa”, inovadora ao apresentar a adoção de uma perspectiva ligada às Ciências da Vida como alternativa ao empirismo lógico, colocando-a como uma oposição ao reducionismo e ao conceito de verdade científica imutável (PARREIRA, 2006) ao buscar as diferentes contribuições que as culturas, a sociedade e os diversos ramos da Ciência oferecem para a formação de um determinado saber científico. Fleck (1986) argumenta que a instauração de um novo estilo de pensamento é decorrência da consciência que determinado coletivo passa a ter sobre os problemas que não consegue solucionar com o conhecimento que possui em um dado momento histórico. A este tipo de problemas ele denomina de *complicações* para o estilo de pensamento compartilhado pelo coletivo. Ele dá exemplos históricos deste tipo de problemas ao longo da sua obra (FLECK, 1986) e, ao fazer a análise histórico-epistemológica das soluções propostas para estes, destaca dois aspectos fundamentais que caracterizam a produção que culminou com as soluções: 1 – a necessidade de interlocução com especialistas que compartilham outros estilos de pensamento, para o enfrentamento deste tipo de problemas. A esta interlocução ele denomina de *circulação intercoletiva de idéias*; 2 – o processo do enfrentamento das complicações, que passam a ser objetos de investigação de especialistas originários de vários estilos de

pensamento, pode originar transformações em estilos de pensamento, propiciando a instauração de um novo estilo.

Um exemplo contemporâneo do surgimento de novos estilos de pensamento é considerado por Slongo (2004) e Slongo e Delizoicov (2006). Esses trabalhos realizam uma análise histórico-epistemológica tendo como referências teses e dissertações produzidas em programas de pós graduação brasileiros, que se dedicam à temática da Educação em Ciências, e apontam que, no período compreendido entre 1972 a 2000, acontece uma grande interação entre pesquisadores em Ensino de Ciências com pesquisadores de outras áreas do conhecimento. Slongo (2004) e Slongo e Delizoicov (2006) caracterizam o trabalho de caráter interdisciplinar ocorrido na busca de soluções para os problemas de ensino aprendizagem de biologia investigados por grupos de pesquisadores. Ao analisarem aspectos envolvidos na produção do conhecimento, estes autores, tendo como referência Fleck (1986), destacam o papel desempenhado pela *circulação intercoletiva de idéias* entre distintos saberes. Argumentam também que a partir do surgimento de coletivos que têm como base problemas de investigação que acabam se tornando seus objetos de pesquisa, estes originam conhecimentos e práticas que propiciam a instauração de novos estilos de pensamento a partir de outros nos quais alguns dos pesquisadores inicialmente se formaram.

Reconhecendo a origem interdisciplinar como característica de temas enfocados na disciplina de Bioquímica, ministrada para cursos de graduação e pós-graduação na área das Ciências Biológicas, buscou-se apoio na epistemologia de Ludwick Fleck (1986) para a realização dos estudos relacionados ao período de construção do conhecimento atual sobre a Diabetes Mellitus e a insulina. A escolha por Fleck, neste trabalho, em detrimento de outros epistemólogos, como Kuhn, por exemplo, deve-se ao fato de que a perspectiva fleckiana analisa aspectos relativos à interdisciplinaridade, utilizando a categoria circulação intercoletiva de idéias, e oferece, com os conceitos de estilo de pensamento, coletivo de pensamento, proto-idéias e entendimento evolucionário do desenvolvimento científico, alternativas aos conceitos de, por exemplo, revolução científica, paradigma e incomensurabilidades de Kuhn (1975), cujo modelo é baseado na produção de conhecimento em Física (PARREIRA, 2006). Esta autora sustenta que Fleck e Kuhn desenvolveram teorias sob uma matriz historiográfica com especificidades diferenciadas: Fleck apresenta um fundamento evolucionário, direcionado às Ciências da Vida, enquanto Kuhn enfoca o aspecto revolucionário, tendo a Física como referencial. Além disso, o modelo epistemológico de Fleck por ter sido gerado na área médica, permite inferir, de acordo com Queirós e Nardi (2008), que os grupos de pesquisadores ligados à área biológica são caracterizados de modo mais consistente com a categoria de estilo de pensamento fleckiano do que com a categoria de paradigma proposta por Kuhn, sendo, de acordo com os autores, adequada para analisar a construção do conhecimento científico nesta área. Os trabalhos de Delizoicov, N. e colaboradores (2004), de Scheid e colaboradores (2005), e Leite e colaboradores (2001), que fazem análises histórico-epistemológicas, respectivamente, sobre o problema da circulação sanguínea humana, da estrutura do DNA, e da construção das leis de Mendel, são exemplos da potencialidade e adequação do uso da perspectiva fleckiana relativa à produção de conhecimentos na área de Ciências da Vida e ao enfrentamento de problemas complexos que exigem a participação de especialistas pertencentes a mais de uma área do conhecimento.

Assim, iremos apresentar, inicialmente, os principais conceitos vigentes sobre o tema “diabetes” e sua evolução face aos novos conhecimentos que vão sendo agregados.

Diabetes e a relação com insulina: o contexto histórico

Diabetes Mellitus e as “proto-idéias” sobre a doença até 1920

Em 1920, discutia-se a causa da diabetes, mas era sabido que seus sintomas de sede excessiva, micções freqüentes e abundantes, muita fome e emagrecimento, já haviam sido descritos na Antiguidade por egípcios e gregos. Indianos e chineses haviam observado que a urina dos doentes atraía formigas (ALI et al, 2006). A literatura apontava que no século XI o médico Avicenas havia descrito a diabetes no seu livro “Cânion de Ciência Médica”. Mas foi apenas em 1670 que o sabor adocicado na urina dos pacientes diabéticos foi percebido na Europa pelo médico inglês Thomas Willis. Entretanto, foram os dados de autópsia, realizada por Thomas Crawley em 1788, que ligaram o pâncreas à diabetes. Experimentos realizados no século XIX por Von Mering e Minkowski indicavam uma relação entre a remoção do pâncreas e o aumento do teor de açúcar no sangue e urina, seguido pelos sintomas da diabetes, culminando com a morte do animal (ROSENFELD, 2002; ALI et al., 2006). Havia controvérsia entre os pesquisadores sobre qual órgão era responsável pelo controle do açúcar do sangue, mas vários afirmavam que o pâncreas, além de produzir enzimas digestivas, deveria também produzir outra substância capaz de permitir que o alimento fosse aproveitado pelo organismo. Apesar dos esforços, nenhum resultado prático de isolamento desta substância havia sido alcançado (ROSENFELD, 2002). Em relação à Diabetes Mellitus, a identificação dos sintomas, da presença de açúcar na urina dos diabéticos e da relação do pâncreas com a etiologia da doença são conhecimentos que permanecem como verdades científicas, tendo sido interpretados de várias formas, de acordo com o conhecimento de determinado grupo ou de determinada época, podendo, portanto serem classificadas como “proto-idéias” da doença. Parreira (2006) ressalta que Fleck (1986) considera que, não raro, o conhecimento originário de “proto-idéias”, vai se especializando do geral para o particular, promovendo o surgimento de novas teorias ou conceitos.

De acordo com Fleck, conforme destaca Pfuetzenreiter (2003), há uma conexão entre o estilo de pensamento de uma época e os conceitos que são considerados pertinentes para o mesmo período. Haveria, então, um condicionamento histórico-cultural caracterizado por uma regularidade no desenvolvimento do pensamento, e o estabelecimento de linhas de conexão entre as idéias atuais e as do passado. Tal ligação possibilita a compreensão do estágio atual do conhecimento, uma vez que as relações históricas e as conexões sócio-cognoscitivas que geraram o conhecimento médico devem ser levadas em consideração para explicar a existência de uma enfermidade e o seu tratamento, como faz Fleck (1986) na sua análise sobre a sífilis. Para uma melhor percepção deste fenômeno ligado ao isolamento da insulina, seus atores serão apresentados a seguir. Ainda que contribuições individuais sejam destacadas, é preciso compreendê-las num contexto no qual a circulação de idéias (FLECK, 1986) alimentava as proposições e a criação dos envolvidos na localização e solução de problemas investigados, conforme se argumentará.

A contribuição de Frederick Banting

Frederick Banting (1891-1941), o mais moço dos cinco filhos de Margareth e William Banting, nasceu em 14 de novembro de 1891 na cidadezinha de Alliston, Ontário, distante 60 milhas ao norte de Toronto. Ele cresceu na fazenda paterna, freqüentou a escola local, e em 1912 ingressou na Faculdade de Medicina da Universidade de Toronto (MANNING, 1980; ROSENFELD, 2002). Banting graduou-se como bacharel em Medicina em dezembro de 1916

(BLISS, 1982; TIMELINE of the..., 2008) e alistou-se no Serviço Médico das Forças Armadas, tendo sido designado para o Hospital Granville na Inglaterra. Foi enviado para a linha de frente na França, em junho de 1918, onde, no serviço de atendimento aos feridos, ganhou experiência em cirurgia. Ao retornar ao Canadá, serviu como médico no Hospital para Veteranos em Toronto e, logo após, no verão de 1919, desligou-se do exército para completar sua formação em cirurgia no Hospital Infantil de Toronto (MANNING, 1980; ROSENFELD, 2002).

No verão de 1920, Banting mudou-se para London, província de Ontário, e instalou-se como médico e cirurgião especializado em ortopedia. Entretanto a falta de pacientes fez com que procurasse emprego de meio turno como professor auxiliar na Escola de Medicina da Universidade de Western Ontário (FEASBY, 1960; MANNING, 1980; BLISS, 1982). Banting buscava fortalecer seus conhecimentos para poder atuar dentro do estilo de pensamento médico do início do século XX. O profissional médico, naquela época, combinava as funções de clínico e pesquisador, fazendo estudos de casos, interagindo com colegas no meio acadêmico, nas Sociedades de Medicina, e publicando artigos em Jornais Científicos. De acordo com da Ros (2000), só era considerado bom médico aquele que contribuía para o conhecimento científico.

Na noite de 30 de outubro de 1920, Banting, preocupado em preparar uma sinopse das pesquisas mais recentes para a aula de metabolismo de carboidratos, teve sua atenção atraída pelo artigo "*Relation of the Islets of Langerhans to Diabetes with Special Reference to Cases of Pancreatic Lithiasis*", do médico Moses Baron (FEASBY, 1960; MANNING, 1980; BLISS, 1982; ROSENFELD, 2002; TIMELINE of the..., 2008). O artigo relatava a obstrução, por cálculos biliares, do canal que leva as secreções hepáticas e pancreáticas para o intestino. Apontava a similaridade entre as mudanças degenerativas ocorridas nas células acinares do pâncreas como consequência desta obstrução, e as mudanças ocorridas após ligação experimental dos ductos pancreáticos em animais. Horas mais tarde, Banting acordou, de madrugada, e anotou no caderno ao lado da cama, que talvez ligando o ducto e permitindo um tempo para a degeneração das células acinares, poderia ser possível aliviar a glicosúria (FEASBY, 1960; MANNING, 1980; BLISS, 1982; ROSENFELD, 2002).

De acordo com Fleck, esta “intuição” só pode ter suas raízes no desenvolvimento anterior da medicina. Da mesma forma, o estilo de pensamento médico, no qual Banting estava sendo introduzido, foi determinante para o surgimento da idéia que desencadeou o trabalho de pesquisa que culminou no isolamento da insulina. No outro dia, Banting apresentou sua proposta de trabalho ao Dr. Miller, professor de Fisiologia da Universidade de Western Ontário, e este lhe recomendou que procurasse um dos maiores especialistas mundiais no metabolismo de carboidratos, o Professor John James Richard Macleod (FEASBY, 1960; MANNING, 1980; ROSENFELD, 2002).

Macleod (1876-1935), nascido na Escócia, e na época com 44 anos, já havia sido professor em Aberdeen e Harvard, e desde 1918 estava trabalhando na Universidade de Toronto, onde ocupava o cargo de Diretor do Laboratório de Fisiologia da Faculdade de Medicina. Macleod era membro do corpo editorial de três jornais científicos e havia adquirido uma reputação internacional na área de metabolismo de carboidratos e diabetes devido à autoria de trinta e sete artigos sobre metabolismo de carboidratos, doze artigos sobre produção experimental de glicosúria, duas monografias sobre diabetes e um famoso livro texto de Fisiologia, "*Physiology and Biochemistry in Modern Medicine*" (BIOGRAPHY of John..., 2003;

BIOGRAPHY. John..., 1965; ROSENFELD, 2002). É de se observar que no início do século XX, a Bioquímica mantinha-se ainda estreitamente ligada à Fisiologia. Para Macleod, a deficiente formação de glicogênio (molécula armazenadora do excesso de glicose) no fígado do diabético levava ao acúmulo de glicose no sangue e sua eliminação pela urina, e ele procurava localizar no cérebro o centro do controle nervoso da síntese do glicogênio hepático (FEASBY, 1960; BLISS, 1982; ROSENFELD, 2002).

As interações entre Banting, Macleod e Best

Duas viagens a Toronto garantiram a Banting apenas uma recusa polida de Macleod. Um fator que dificultava a aceitação do pedido de Banting era o fato de que, em 1920, devido aos inúmeros fracassos na administração de extratos pancreáticos a pacientes diabéticos, grande parte da comunidade científica mundial, dentre eles, Macleod, acreditava que a utilização da glicose do sangue não era controlada por alguma secreção interna do pâncreas (FEASBY, 1960). Aceitar a proposta de pesquisa de Banting significaria para Macleod negar suas próprias convicções, já que as concepções de Banting a respeito do órgão responsável pela remoção da glicose do sangue eram incompatíveis com as suas (ROSENFELD, 2002). Destaca-se aqui o papel representado pelo estilo de pensamento com o qual Macleod se orientava para a sua pesquisa. Fleck (1986) argumenta que há uma coerção de pensamento, devida ao compartilhamento de conhecimentos e práticas que caracterizam o estilo de pensamento. Segundo interpreta, esta coerção atua no sentido de promover resistência na aceitação do que não se coaduna com o estilo. Ele enfatiza a necessidade do coletivo de pensamento, ou membros dele, estarem convencidos de que há um problema cujo estilo compartilhado não tem condições de solucionar. Ou seja, só após a consciência da existência de uma complicação é que se flexibilizaria a coerção de pensamento.

Mas Banting na sua terceira visita voltou com cartas de recomendação de professores conhecidos de Macleod, o qual finalmente concordou em ceder por oito semanas, durante o período das férias de verão, dez cães para teste e um espaço desocupado no sótão do prédio. Afinal, apesar de não haver nada de novo em produzir atrofia dos ácinos por ligação dos ductos, ninguém havia tentado administrar um extrato a partir do pâncreas parcialmente degenerado (MANNING, 1980; ROSENFELD, 2002). E assim, em carta datada de 11 de março de 1921, Macleod confirma a cedência de área no Laboratório de Fisiologia, sugere que os trabalhos iniciem após a segunda quinzena de maio, e sabendo que Banting, sendo médico, tinha poucos conhecimentos sobre os aspectos bioquímicos do problema, seleciona um voluntário, Charles Best (1899-1978), recém formado no curso de Fisiologia e Bioquímica, para auxiliar a pesquisa. Charles Best, 21 anos, filho de pais canadenses, nasceu no vilarejo de West Pembroke, Maine, Estados Unidos. Best veio a Toronto para estudar na Universidade, mas interrompeu seus estudos aos 18 anos para fazer o serviço militar, servindo como sargento durante a I Guerra Mundial na Artilharia Canadense. Após o término da Guerra, retornou ao curso de Fisiologia e Bioquímica, tendo completado seus exames finais na véspera do início do trabalho com Banting (FEASBY, 1960; MANNING, 1980; BIOGRAPHY of Charles..., 2003; ROSENFELD, 2002).

Best, recém formado no curso de Fisiologia e Bioquímica, recebera formação que o tornara capaz de “olhar o mundo” e buscar respostas em sintonia com o coletivo do pensamento bioquímico. Este estilo de pensamento tem como pressuposto que através de exames laboratoriais das secreções e fluidos produzidos pelo organismo é possível avaliar o estado de

saúde do paciente e o funcionamento de determinado órgão (HEIDRICH e DELIZOICOV, 2007). A divulgação dos métodos de determinação de biomoléculas em líquidos biológicos era possibilitada através de publicações em revistas especializadas, de grande circulação na área das ciências médicas e biológicas, como por exemplo, o “The Journal of Biological Chemistry” (FEASBY, 1960) entre outros, caracterizando um espaço de comunicação inter coletivo de conhecimentos práticos e teóricos conforme preconizado por Fleck (1986).

Os trabalhos iniciaram em 17 de maio de 1921. O padrão geral da pesquisa foi estabelecido junto com Macleod, o qual sugeriu a utilização das técnicas cirúrgicas, a preparação de extratos salinos congelados de pâncreas (e mais tarde a extração alcoólica), e assistiu ao tratamento do primeiro cão, atividades estas relacionadas ao trabalho de um fisiologista. Macleod revisou o projeto, deixou instruções e partiu em férias para a Escócia dia 14 de junho de 1921 (ROSENFELD, 2002).

A amizade instantânea de Banting e Best nasceu das afinidades pessoais entre eles. Ambos passaram suas infâncias em pequenas cidades do interior, ambos eram jovens, Banting apenas sete anos mais velho do que Best, e as duras experiências vividas nas Forças Armadas Canadenses durante a I Guerra Mundial forjaram nos dois um espírito que não se deixava abater pelo trabalho duro e pelas dificuldades, reflexo do estilo de pensamento militar, que busca alcançar o objetivo pretendido mesmo à custa de sacrifício. E, sobretudo, ambos sofreram a perda de entes queridos provocada pela diabetes (HEIDRICH e DELIZOICOV, 2007). Não obstante tivessem formações iniciais para atuarem em distintas especialidades, podemos considerar que ambos passaram a compartilhar problemas comuns em relação aos experimentos com os cães, tinham uma linguagem científica em comum pela formação na área de ciências médicas e as mesmas preocupações intelectuais de busca de um tratamento que pudesse amenizar o sofrimento e aumentar a expectativa de vida dos pacientes diabéticos, o que caracteriza, segundo Fleck, um estilo de pensamento.

Emergência de um novo estilo de pensamento

Seis semanas após o início dos experimentos, os animais foram abertos novamente para verificar se as células acinares haviam degenerado, mas isto não havia acontecido. Eles tentaram outra vez, ligando os ductos de forma diferente, mas não obtiveram êxito, e os animais começaram a desenvolver infecções e a morrer (FEASBY, 1960; ROSENFELD, 2002). Banting resolve então alterar os procedimentos cirúrgicos (MANNING, 1980).

Ao completar sete semanas, no final do mês de julho, os cães foram anestesiados com clorofórmio, e o pâncreas, fibrótico, e com cerca de 1/3 do tamanho original foi removido, macerado com solução salina, filtrado e mantido em gelo e solução de Ringer. Na noite úmida e quente do dia 30 de julho, cinco mililitros da solução de extrato pancreático foram injetados na veia de um cão diabético. O animal foi observado cuidadosamente, pois havia o risco de efeitos tóxicos, como experimentos anteriores já haviam demonstrado. Inicialmente não ocorreu alteração alguma, mas logo este começou a apresentar sinais de melhora, tornando-se mais ativo e, o que é mais importante, a glicemia diminuiu pela metade e a urina apresentou-se isenta de açúcar. Apesar da euforia natural com o resultado obtido, resolveram injetar a solução em outro cão diabético, e a confirmação dos resultados deu a eles a certeza de haverem isolado o fator anti-diabetes (MANNING, 1980; ROSENFELD, 2002). No dia 10 de agosto, encaminharam correspondência ao Professor Macleod, comunicando o fato e

informando a continuidade dos experimentos e dos testes de longevidade em animais diabéticos, com e sem administração do extrato “isletin”, conforme denominaram o fator antidiabético (FEASBY, 1960; MANNING, 1980; ROSENFELD, 2002). Este fato faz com que Banting e Best compartilhem um estilo de pensamento emergente, oriundo das práticas por eles estabelecidas e de novidades, ou seja, novos conhecimentos, relativos ao comportamento dos animais usados na experimentação, o que deverá entrar em conflito com as concepções correntes a respeito da etiologia da diabetes.

Macleod retorna da Escócia em setembro, e solicita repetição dos experimentos, o que foi entendido por Banting como descrédito ao seu trabalho (FEASBY, 1960; ROSENFELD, 2002). A animosidade de Banting em relação a Macleod, possivelmente, aconteceu devido a choques de estilos de pensamento. Para Banting, com formação médica, os resultados apresentados nos experimentos com os cães já eram prova mais do que suficiente de que o extrato possuía atividade antidiabética, e ele ansiava por iniciar os testes clínicos. Macleod estava de acordo com o estilo de pensamento do coletivo de professores, cientistas e orientadores, que postula que todo experimento deve ser repetido várias vezes e deve ser devidamente comprovado antes de ser afirmada a veracidade do fenômeno. E mais do que isto, precisava ser convencido da existência de um fator antidiabético no pâncreas, pois acreditava que o pâncreas provavelmente seria um centro de detoxificação, como havia afirmado no seu livro (FEASBY, 1960). Esta recusa de Macleod em reconhecer os resultados apresentados, entretanto, pode ser entendida no argumento de Fleck, segundo o qual ao acontecer um aumento na capacidade de observação de um fato científico, acontece uma perda na capacidade de visualização de fatos contraditórios à teoria vigente (SCHÄFFER e SCHNELLE, 1986), o que seria uma das manifestações da coerção de pensamento anteriormente referida.

Fleck aponta que as observações que contradizem uma teoria devem ser explicadas e reinterpretadas para se conciliarem com o conhecimento novo. Além disso, ele argumenta que, a toda fase onde só se observam fatos que se encaixam na teoria dominante, segue a fase do “*período das exceções*”, conforme destacado por Pfuetzenreiter (2002), marcado no caso por evidências laboratoriais apresentadas por Banting e Best, conflitantes com a teoria dominante seguida por Macleod. Fleck (1986) adverte que quando um sistema de idéias está estruturalmente formado e fechado, composto de numerosos detalhes e relações, pode persistir frente a tudo o que o contradiga. Apesar das concepções contraditórias serem por vezes legítimas, tende-se a ver somente as circunstâncias que corroboram as idéias dominantes.

Como o período de seis a oito semanas, necessário para a obtenção do extrato pancreático era muito longo, outros métodos começaram a ser testados (MANNING, 1980; ROSENFELD, 2002). O próximo passo, introduzido por Banting em novembro de 1921, foi baseado em trabalho de Edouard Laguesse, fisiologista francês, que detectou que o pâncreas de recém nascidos contém muito mais ilhotas de Langerhans do que células acinares (ROSENFELD, 2002).

Löwy (1994b) enfatiza, de acordo com Fleck, a necessidade de articulações entre o mundo da pesquisa biomédica e os “mundos sociais” externos. Tendo nascido e crescido no meio rural, podemos localizar Banting como fazendo parte também do coletivo de fazendeiros, pois, além do modo tímido e reservado, avesso a falar em público, ele detinha o saber e as noções práticas características do homem do campo, responsável pela idéia de usar pâncreas fetal

bovino para os experimentos (MANNING, 1980; ROSENFELD, 2002). Banting e Best coletaram pâncreas fetal nos abatedouros da cidade e prepararam extrato da glândula em solução salina, injetada em cães diabéticos, os quais logo apresentaram melhoras, com uma acentuada diminuição da glicemia e urina livre de açúcar. Mas mais uma vez a fonte de fornecimento de matéria prima não era muito abundante, e eles resolveram testar o pâncreas de animais adultos, facilmente encontrados nos abatedouros, e conseguiram demonstrar a eficácia destes extratos na eliminação da hiperglicemia e da glicosúria em cães diabéticos (BANTING, F. Nobel Lecture, 1965; ROSENFELD, 2002).

Após sucessivos experimentos, os extratos pancreáticos melhoraram o suficiente para apresentar resultados e dados consistentemente produzidos e que o modelo anteriormente proposto por Macleod não conseguia explicar. Macleod sugere a adoção do nome “insulina”, já adotado por Meyers em 1909 para identificar a secreção das ilhotas de Langerhans, e a apresentação dos resultados preliminares da pesquisa (ROSENFELD, 2002). Destaca-se que no momento, Macleod já estaria compartilhando do estilo de pensamento em construção, devido ao enfrentamento original do problema da diabetes.

Como Banting e Best estivessem com dificuldades de obter uma preparação mais purificada de insulina, Macleod concorda com a sugestão de Banting de convidar James Bertrand Collip (1892-1965) para juntar-se ao grupo, com o objetivo de auxiliar na purificação da insulina para aplicação em testes clínicos (BIOGRAPHY of John..., 2003; ROSENFELD, 2002). Collip, natural de Ontário, na época com 27 anos de idade, com doutorado em Bioquímica desde 1916, vinte e quatro artigos publicados, Professor Associado de Bioquímica da Universidade de Alberta, estava em licença sabática na Universidade de Toronto (BIOGRAPHY of James ..., 2003; ROSENFELD, 2002).

Em dezembro de 1921, com pressa de iniciar a aplicação em pacientes diabéticos, Banting e Best resolvem testar neles mesmos o extrato total de pâncreas bovino, e com exceção de um pequeno rubor na área injetada, não ocorreram manifestações tóxicas (BLISS, 1982). Collip inicia experimentos com coelhos, e no dia 22 de dezembro demonstra que o fígado de um animal diabético, após tratamento com a insulina, é capaz de formar glicogênio e diminuir a produção de corpos cetônicos (TIMELINE of the..., 2008; BIOGRAPHY of James..., 2003). No início do mês de janeiro Macleod começa a dirigir os trabalhos para pesquisar as ações fisiológicas da insulina, e o grupo é reforçado pelos pesquisadores J. Hepburn, J. K. Latchford, e Clark Noble (ROSENFELD, 2002). O ingresso de novos componentes neste grupo de pesquisa sugere que o novo estilo de pensamento está em instauração, sendo compartilhado por mais cientistas, mesmo que outros ainda não o estivessem compartilhando.

Conseqüência do fato científico: aplicação de insulina para tratamento de Diabetes Mellitus

Em 11 de janeiro de 1922, Leonard Thompson, um paciente diabético de quatorze anos, internado no Toronto General Hospital em estado de coma, recebeu a primeira injeção de insulina a partir do extrato pancreático preparado por Best. A concentração de açúcar no sangue do paciente diminuiu, mas como a melhora foi pouca, e ocorreram reações alérgicas, as injeções foram suspensas (FEASBY, 1960; BLISS, 1982; ROSENFELD, 2002, TIMELINE of the ..., 2008).

Collip concentra então os esforços para tentar purificar o extrato pancreático, e em 19 de janeiro de 1922, descobre que em concentrações alcoólicas acima de 90% a insulina precipita e pode ser isolada na forma de pó, ainda com algumas impurezas, mas muito mais pura do que qualquer outro extrato anterior. Para teste, injeções de insulina foram aplicadas em coelhos não diabéticos, e com a diminuição da glicemia, foram testadas as potências de várias preparações e estabelecidas as bases do efeito fisiológico. Como os animais não apresentaram abscessos, a insulina poderia então ser aplicada em humanos (ROSENFELD, 2002). Collip trabalhou com afinco para melhorar este extrato pancreático, e uma segunda dose de insulina foi injetada em Leonard Thompson no dia 23 de janeiro de 1922. Desta vez foi um sucesso, não apenas por não apresentar efeitos colaterais, mas também por eliminar completamente os sintomas relacionados à diabetes (ROSENFELD, 2002; BIOGRAPHY of James..., 2003;TIMELINE of the..., 2008). Os jornais “Toronto Star”, “Globe” e “Telegram” começam a divulgar a notícia, que se espalha rapidamente, sendo saudada por muitos como a “cura da diabetes”. A divulgação na área científica ocorreu por meio da apresentação do artigo "The effects produced on diabetes by extracts of pancreas" no encontro anual da Associação Médica Americana, em Washington D.C, realizada a 03 de maio de 1922. O referido artigo, de autoria de Banting, Best, Collip, Campbell, Fletcher, Macleod e Noble foi publicado no jornal “*Transactions of the Association of American Physicians (1922)*”. Este foi o primeiro anúncio do isolamento da insulina na área médica e a primeira vez que o extrato pancreático foi publicamente referido como insulina (TIMELINE of the ..., 2008).

Deste modo, o fato científico do isolamento da insulina, bem como o seu uso para o tratamento da Diabetes Mellitus, pode ser considerado como um constituinte fundamental para instauração e extensão de um novo estilo de pensamento. Esta mudança ocorrida pela circulação de idéias, conhecimentos e práticas entre vários estilos de pensamento é apontada por Fleck como um processo de “mutação do estilo de pensamento” quando o fato novo começa a ser compartilhado por coletivos que transitam entre distintos estilos de pensamentos.

A instauração de um novo estilo de pensamento

Banting e Macleod receberam o Prêmio Nobel de 1923 pelos estudos que culminaram com o isolamento da insulina e permitiram o tratamento da Diabete Mellitus. Banting dividiu seu prêmio com Best, e Macleod dividiu seu prêmio com Collip (FEASBY, 1960, MANNING, 1980; BLISS, 1982; ROSENFELD, 2002; TIMELINE of the...,2008).

Para Fleck, a ciência é uma atividade levada a cabo por uma comunidade de pesquisadores. A medicina tem caráter cooperativo, interdisciplinar e coletivo, e apresenta uma conexão entre aspectos teórico-experimentais e terapêutico-práticos. No caso apresentado, Fleck nos auxilia a visualizar o surgimento do fato, isto é o isolamento e a aplicação do hormônio insulina: primeiro um ver confuso, pouco desenvolvido e pouco articulado na emergência de um fato (DELIZOICOV et al. 2002), um pensamento caótico, correspondente à hipótese inicial de Banting sobre a interferência da tripsina (BLISS, 1982), mas que levou à realização de experimentos que mudaram o modo de pensar de Macleod à respeito do órgão responsável pelo controle da glicemia. Segundo, as técnicas laboratoriais usadas pelos bioquímicos Best e Collip isolaram e confirmaram a presença da insulina e a sua função de promover diminuição da glicose no sangue, confirmando então uma coerção determinada do pensamento, e finalmente uma confirmação imediatamente percebida do fato, conforme análise de Fleck (1986) e exemplificação ao longo do seu livro de algumas situações ocorridas na História da

Ciência. De modo semelhante Delizoicov, N. e colaboradores (2004) explicitam, fundamentando-se em Fleck, os conhecimentos e práticas que levaram à emergência do fato científico *circulação sanguínea humana* conforme é entendida atualmente e Scheid e colaboradores (2005) fazem o mesmo para o caso do fato científico *estrutura do DNA*.

O fato científico é, portanto, sempre um acontecimento conectado com a história do pensamento, resultado de determinado estilo de pensamento originado de um problema não resolvido em estilos de pensamentos anteriores, ou seja, de uma complicação (FLECK, 1986), e da circulação de conhecimentos teóricos e práticos entre estilos de pensamento envolvidos na busca de solução para o problema (DELIZOICOV et al., 2002).

O registro das palestras proferidas por Banting (BANTING, F., 1965) e por Macleod (MACLEOD, 1965) ao receberem o prêmio Nobel de 1923, em Estocolmo, permite apontar, além do médico Moses Baron, os autores e os diversos estilos de pensamento que possibilitaram isolar a insulina a partir dos extratos pancreáticos. Banting e Macleod reportam que não há dúvidas de que devemos aos anatomistas Edouard Laguesse e Dianiare, em 1893, a hipótese de que as ilhotas pancreáticas, observadas em 1869 por Paul Langerhans, na época estudante de medicina, são responsáveis pelo fator antidiabético. A comprovação de que a remoção do pâncreas produz diabetes severa e fatal em cães, foi feita pelo médico Oscar Minkowski e seu auxiliar Joseph von Mering, em 1889. Em 1901, Eugene Opie, anatomista, estabeleceu claramente a ligação entre as ilhotas de Langerhans e a diabetes ao afirmar que "Diabete Mellitus é causada pela destruição das ilhotas de Langerhans e ocorre apenas quando tais células são em parte ou totalmente destruídas". Em 1907, Georg Zuelzer publicou trabalho sobre a aplicação de extratos alcoólicos pancreáticos em seis pacientes diabéticos, com resultados favoráveis. Seus extratos foram então testados na clínica de Minkowski, e o aparecimento de reações tóxicas fez com que a investigação fosse abandonada. É interessante observar que apesar de Zuelzer ter obtido resultados favoráveis, a investigação não foi levada adiante (BANTING, F., 1965). Tal fato pode ser explicado por Fleck, que aponta que quando a teoria dominante está instaurada, implanta-se a "harmonia das ilusões", outra manifestação da coerção de pensamento, e nesta fase só se observa fatos que se encaixam perfeitamente nesta teoria, no caso, a de que não era possível isolar o fator antidiabético.

Ao mesmo tempo, bioquímicos como Lewis e Benedict, Folin e Wu, Schaffer e Hartman, e Ivar Bang elaboraram métodos que permitiram determinar a quantidade de açúcar presente em pequenas amostras de sangue, necessário para o controle da dose de insulina a ser aplicada a cada paciente. A determinação de corpos cetônicos no sangue e urina dos animais e dos pacientes diabéticos foi feita pelo método de Van Slyke (BANTING, F., 1965). É de se registrar, entretanto, que o problema da extração do princípio antidiabético foi conduzido também por muitos fisiologistas, entre eles Scott, Kleiner, Murlin e Paulesco. Com base nestes estudos, alguns historiadores apontam o romeno Nicolae Paulesco como o primeiro pesquisador a isolar a insulina, por ter publicado em junho de 1921, relato de experimentos com extratos pancreáticos apresentando registro de significativa diminuição da glicemia nos animais de laboratório (VELOSO, 2005).

Tecnologias envolvidas na purificação, aprimoramento,

seqüenciamento e produção da insulina

A patente para a produção de insulina foi vendida pelo valor simbólico de US\$ 1.00, em favor do Conselho de Administração da Universidade de Toronto, com o objetivo de garantir o controle da produção pelas indústrias. A passagem da preparação da insulina da fase artesanal para a industrial ocorreu rapidamente, no mesmo ano de 1922, com a criação de uma licença de exploração posta à disposição das firmas farmacêuticas (BANTING, 2007).

Todavia, o processo de purificação de uma proteína só foi possível após o surgimento de centrífugas potentes que pudessem separar os vários constituintes de uma amostra tratada com vários reagentes químicos. A insulina foi a primeira proteína a ser purificada, feito obtido pelo bioquímico americano John J. Abel em 1926, demonstrando que a insulina pura tem aspecto cristalino (SIMONI et al, 2002).

Para tentar aumentar o tempo de efeito das injeções de insulina, Hans Hagedorn e seus colaboradores desenvolvem, no ano de 1936, em Copenhagen, uma insulina associada a uma proteína chamada protamina, de absorção lenta, à qual posteriormente foi acrescentado o zinco. Em 1942, os pacientes diabéticos diagnosticados na idade adulta foram liberados do uso da insulina, ao serem descobertas as propriedades hipoglicemiantes das sulfonilurêias, medicamentos que estavam sendo desenvolvidos para combater enfermidades infecciosas (NOVONORDISK, 2008).

O bioquímico inglês Frederick Sanger, após concluir seu doutorado na Universidade de Cambridge, em 1943, escolhe a insulina como modelo de estudo para tentar determinar a seqüência de aminoácidos de compostos peptídicos, partindo das seguintes informações: a insulina parecia ter mais de uma cadeia peptídica; as cadeias tinham poucos aminoácidos e a fenilalanina era um aminoácido amino terminal. Seus estudos confirmaram que a insulina era formada por duas cadeias peptídicas, A e B. Em 1951, a seqüência completa dos aminoácidos da cadeia B foi elucidada, seguida em 1952 pela identificação da seqüência de aminoácidos da cadeia A. Em 1955 a estrutura completa da insulina, com as cadeias A e B unidas por duas pontes dissulfeto foi revelada. A insulina foi a primeira proteína a ter a sua seqüência de aminoácidos conhecida (MIRANDA e LOFFREDO, 2005). Por este feito, Frederick Sanger recebeu o prêmio Nobel em 1958, e na cerimônia de outorga agradeceu aos colegas Hans Tuppy e E. Thompson que colaboraram no trabalho (SANGER, F., 1959).

Mais um grande passo foi dado em 1972, quando Paul Berg, Stanley Cohen e Herbert Boyer utilizaram a técnica de DNA recombinante para produzir insulina humana por bactérias submetidas a um processo de modificação genética. O DNA sintético que codifica a cadeia A é inserido em plasmídeo que infecta uma colônia de bactérias de *Escherichia Coli* (E.Coli), as quais passam a sintetizar a cadeia A. Igual procedimento é feito para a síntese da cadeia B. Posteriormente as duas cadeias são misturadas para formar a insulina. A insulina “humana” produzida por bactérias não desencadeia reações alérgicas (THAYER, 2005).

Em 2000 a Biobrás (Bioquímica do Brasil) recebeu a primeira patente internacional de insulina, uma das quatro existentes no mundo, por ter desenvolvido um novo método para produzir insulina com tecnologia de DNA recombinante utilizada em bactéria *E.Coli*. O processo permite fabricar insulina em apenas 30 dias, 1/3 do tempo necessário para obtê-la pelo método tradicional e foi desenvolvido por pesquisadores do Departamento de Biologia Molecular da Universidade de Brasília em parceria com a empresa Biobrás (SOUTO, 2001), a qual foi adquirida em 2003 pela Novonordisk (NOVONORDISK, 2008).

Obviamente não se quer afirmar, com esta síntese que diz respeito à produção em grande escala da insulina, que haja linearidade, ou seja, uma seqüência causal perfeitamente determinada, no processo que culmina com o tratamento da Diabetes através do uso de insulina. O problema da Diabetes Mellitus é complexo por envolver múltiplas variáveis, haja vista a decisão da Organização Mundial de Saúde que, desde 1975, a considera um problema de saúde pública. Não é meta deste artigo abordá-lo. No entanto, cabe observar que é crescente a quantidade de estudos que têm como foco as relações Ciência, Tecnologia e Sociedade (CTS) e fazem análises críticas dessas relações, a exemplo das apresentadas em López (2004), Vaccarezza (2004) e Acevedo (1996).

Considerações finais

Na área das Ciências Biológicas, a epistemologia de Fleck realmente oferece uma visão integrada dos coletivos de pensamento envolvidos no surgimento dos fatos científicos. Como pode ser destacado, vários grupos de profissionais e pesquisadores da área da saúde contribuíram para a construção do conhecimento que levou ao isolamento, purificação e aplicação da insulina. Os diferentes estilos de pensamento de cada especialidade lançaram olhares com enfoque diferenciado para um mesmo objeto de estudo, o paciente diabético. Os anatomistas preocuparam-se em identificar aspectos patológicos nos órgãos relacionados à Diabetes; os médicos, em identificar os sintomas clínicos e buscar dietas e tratamentos para amenizar os sintomas e prolongar a vida; os fisiologistas buscaram elucidar a função dos órgãos, e os bioquímicos procuraram identificar as biomoléculas e suas alterações no sangue e na urina e o metabolismo celular relacionado com a doença.

E até hoje, após vários estudos e publicações a respeito, a polêmica persiste: a quem devemos o isolamento da insulina? À Banting, Best, Macleod, Collip, ou Paulesco? Um olhar a partir de pressupostos de Fleck pode contribuir, ao afirmar que o caráter coletivo do trabalho científico determina não somente a elaboração de novas idéias, mas também sua geração, de modo que uma nova idéia, um novo pensamento, não pode nunca ser atribuído a um único indivíduo, surgindo, ao invés, de uma cooperação coletiva cujo meio é a comunicação de pensamento (COHEN e SCHNELLE, 1986).

O contexto histórico no qual um fato científico foi gerado, ao ser abordado em situações de ensino-aprendizagem, pode servir para atrair a atenção para o que poderia passar despercebido ao estudante, e explicar a razão do ensino de determinado tópico. Por sua vez considerações de caráter histórico-epistemológico auxiliam a veicular uma visão da Ciência e da natureza do conhecimento científico mais próxima de seu processo de produção. Esperamos que este artigo possa contribuir para subsidiar o potencial uso da História da Ciência em disciplinas ligadas a programas de graduação ou pós-graduação na área das Ciências Biológicas.

Referências

- ACEVEDO DÍAZ, J. A. A. La Tecnología en las Relaciones CTS: Una Aproximación al Tema. Enseñanza de las Ciencias, Vol. 14, n. 1, p. 35-44. 1996.
- ALI, H. et al. Diabetes Mellitus from antiquity to present scenario and contribution of Greco-Arab physicians. *JISHIM* 5, p. 47-50, 2006. Disponível em: <<http://www.ishim.net/ishimj/910/JISHIM%20NO.10%20PDF/07.pdf>>. Acesso em: 18 setembro 2008.

ANGOTTI, J. A. P., AUTH, M. Ciência e Tecnologia: implicações sociais e o papel da educação. *Ciência & Educação*, vol.7, n.1, p.15-27, 2001.

AUTH, M., ANGOTTI, J. A. P. O processo de ensino-aprendizagem com aporte do desenvolvimento histórico de universais: a temática das combustões. In: PIETROCOLA, M (org.). **Ensino de Física: conteúdo, metodologia e epistemologia numa concepção integradora**. Florianópolis: Editora da UFSC, 2001.

BANTING, F. Nobel Lecture. Diabetes and Insulin. In: **Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1922-1941**, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1965. Disponível em: <http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1923/banting-lecture.html >

Acesso em: 10 julho 2008.

BANTING, P. M. Historic homestead of insulin discoverer may become housing development. **Diabetes Health**, 2007. Disponível em: <<http://www.diabeteshealth.com/read/2007/02/01/4955.htm>> Acesso em: 12 outubro 2008

BLISS, M. **The Discovery of Insulin**. Chicago: The University of Chicago Press, 1982.

BIOGRAPHY John Macleod – The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1923. In: **Physiology or Medicine 1922-1941**, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1965. Disponível em: <http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1923/macleod-bio.html> Acesso em: 16 outubro 2008.

BIOGRAPHY of Charles Herbert Best **University of Toronto Libraries Fisher Library Digital Collection**, 2003. Disponível em:

<<http://link.library.utoronto.ca/insulin/about.cfm?page=best>> Acesso em: 11 agosto 2008

BIOGRAPHY of James Bertrand Collip. **University of Toronto Libraries Fisher Library Digital Collection**, 2003. Disponível em:

<<http://link.library.utoronto.ca/insulin/about.cfm?page=collip> > Acesso em: 13 agosto 2008.

BIOGRAPHY of John James Richard Macleod. **University of Toronto Libraries Fisher Library Digital Collection**, 2003. Disponível em:

<<http://link.library.utoronto.ca/insulin/about.cfm?page=macleod>> Acesso em: 12 agosto 2008.

CIÊNCIA & EDUCAÇÃO. Bauru: PPGEC/UNESP.1995-2008. Quadrimestral. vol. 10, n.3, 2004. ISSN 1516-7313.

COHEN, R. S., SCHNELLE, T. Introduction. In: COHEN, R.S., SCHNELLE, T. (orgs). **Cognition and Fact: Materials on Ludwik Fleck**. Dordrecht: Reidel, 1986.

DA ROS, M. A. **Fleck e os estilos de pensamento em saúde pública- um estudo da produção científica da FSP/USP e ENSP/FIOCRUZ entre 1948 e 1994**. Tese de doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina, 2000.

DELIZOICOV, D., et al. Sociogênese do conhecimento e pesquisa em ensino: contribuições a partir do referencial fleckiano. **Cad. Bras. Ensino de Física**, vol. 19, nº. especial, p.52-69, 2002.

DELIZOICOV, N., CARNEIRO, M. H. S., DELIZOICOV, D. O movimento do sangue no corpo humano: do contexto da produção do conhecimento para o seu ensino. **Ciência & Educação**, v.10, nº 3, p. 443-460, 2004.

EL-HANI, C. N. Notas sobre o ensino de História e Filosofia da Biologia na Educação Superior. In: NARDI, R. (org.). **A pesquisa em Ensino de Ciências no Brasil: alguns recortes**. São Paulo: Escrituras Editora, 2007.

FEASBY, W. The Discovery of Insulin. **Bulletin of Medical Library Association**. v.48 (1) p.11-20, 1960. Disponível em:

<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=200435>> Acesso em: 01setembro 2008.

FLECK, L. On the crisis of “reality”. (1929). In: COHEN, R.S., SCHNELLE, T. (orgs). **Cognition and Fact: Materials on Ludwik Fleck**. Dordrecht: Reidel,1986.

FLECK, L. **La Genesis y el Desarrollo de un Hecho Científico**. Alianza Universidad. Madrid, 1986.

HEIDRICH, D. N., DELIZOICOV, D. Perspectiva fleckiana para um estudo do isolamento da insulina: subsídios para o seu ensino. In: **V Encontro Nacional de Pesquisa em Educação em Ciências**. Atas. Florianópolis: Abrapec, CD-ROM, 2007.

HOLTON, G. A imaginação científica. Rio de Janeiro: Zahar, 1979.

KUHN, T. **A Estrutura das Revoluções Científicas**. São Paulo: Perspectiva, 1975.

LEITE R., FERRARI, N., DELIZOICOV, D. (2001). A história das leis de Mendel na perspectiva fleckiana. **Revista Brasileira de Pesquisa em Educação em Ciências**, v.1, n.2, p. 97- 108.

LÓPEZ, J. Ciência, Tecnologia e Sociedade: o Estado da Arte na Europa e nos Estados Unidos. In: Santos, L. et al. (orgs.) **Ciência, Tecnologia e Sociedade: o Desafio da Interação**. Londrina: IAPAR, 2004.

LÖWY, I. **The Polish School of Philosophy of Medicine: from Tytus Chalubinski (1820-1889) to Ludwik Fleck (1896-1961)**. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1990.

LÖWY, I. Ludwig Fleck e a presente História das Ciências. **História, Ciências, Saúde**. Manguinhos, Vol.I (1), 1994a. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59701994000100003> Acesso em: 20 março 2009.

_____, I. Fleck e a historiografia recente da pesquisa biomédica. In: PORTOCARRERO, V. **Filosofia, História e Sociologia das Ciências**. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 1994b.

_____, I. Introduction: Ludwik Fleck’s epistemology of medicine and biomedical sciences. **Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences**. Ed. Elsevier, 2004.

MACLEOD, J.R. Nobel Lecture. The Physiology of insulin and its source in animal body. In: **Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1922-1941**, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1965. Disponível em:

<http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1923/macleod-lecture.html> Acesso em:13 agosto 2008.

MANNING, G.W. Experiments. **Banting Memorial High School**. Alliston, 1980.

Disponível em: <http://www.discoveryofinsulin.com/Experiments.htm>. Acesso em: 12/09/2008

MARTINS, R. A. A História das Ciências e seus usos na Educação. In: SILVA, C.C. (org.) **Estudos de história e filosofia das ciências: subsídios para aplicação no ensino**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2006.

MATOS, E., GONÇALVES, J. R., RAMOS, F. R. S. A epistemologia de Ludwick Fleck: subsídios para a prática interdisciplinar em saúde. **Texto & Contexto-Enfermagem**, vol.14, (3) p.383-390, 2005. Disponível em: < www.scielo.br/pdf/tce/v14n3/v14n3a09.pdf > Acesso em: 12 março 2009.

MIRANDA, M. T. M., LOFFREDO, C. Um marco na bioquímica e na medicina. Instituto Ciência Hoje. **Revista Ciência Hoje**, vol.36, p. 75-77, 2005.

NOVONORDISK. **História. A história da Novo Nordisk®**, 2008. Disponível em: <http://www.novonordisk.com.br/documents/article_page/document/historia_sobrenovonordisk> Acesso em: 02 outubro 2008.

PARREIRA, M. M. M. **Ludwik Fleck e a Historiografia da Ciência. Diagnóstico de um estilo de pensamento segundo as Ciências da Vida**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Minas Gerais, 2006. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/1843/VCSA-6XTGF7/1/disserta_ao_m_rcia_maria_martins_parreiras.pdf> Acesso em: 19 março 2009.

PFUETZENREITER, M. R. A epistemologia de Ludwick Fleck como referencial para a pesquisa no ensino na área de saúde. **Ciência & Educação**. Vol.8, n.2. p.147-159, 2002. Disponível em: <<http://www2.fc.unesp.br/cienciaeducacao/viewarticle.php?id=193>> Acesso em: 19 março 2009.

_____, M. R. Epistemologia de Ludwick Fleck como referencial para a pesquisa nas ciências aplicadas. **Episteme**, Porto Alegre, nº. 16, p.111-135, 2003.

QUEIRÓS, W.P., NARDI, R. Um panorama da epistemologia de Ludwick Fleck na Pesquisa em Ensino de Ciências. **XI Encontro de Pesquisa em Ensino de Física**. Curitiba, 2008. Disponível em: < <http://www.sbf1.sbfisica.org.br/eventos/epf/xi/sys/resumos/T0243-1.pdf> > Acesso em: 25 março 2009.

ROSENFELD, L. Insulin: Discovery and Controversy. **Clinical Chemistry**, vol. 48: 2270-2288, 2002. Disponível em: <<http://www.clinchem.org/cgi/content/full/48/12/2270> > Acesso em: 02 agosto 2008.

SANGER, F. Banquet Speech, 1958. In: **Les Prix Nobel en 1958**. Editor Göran Liljestrand, [Nobel Foundation], Stockholm, 1959. Disponível em:

<http://www.geocities.com/french_555hot/sanger-speech.html > Acesso em: 16 agosto 2008.

SCHÄEFER, L., SCHNELLE, T. Los fundamentos de la visión sociológica de Ludwik Fleck de la teoría de la ciencia. In: **Ludwik Fleck, La gènesis y el desarrollo de un hecho científico**. Madrid: Alianza Universidad, 1986.

SCHEID, N. M.; FERRAFI, N.; DELIZOICOV, D. A construção coletiva do conhecimento científico sobre a estrutura do DNA. **Ciência & Educação**, Baurú, v. 11, n. 2, p. 223-133, 2005.

SILVA, C.C. (org.). **Estudos de história e filosofia das ciências: subsídios para aplicação no ensino**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2006.

SLONGO, I.I.P. **A produção acadêmica em ensino de Biologia: um estudo a partir de teses e dissertações.** Tese (Doutorado). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2004.

SLONGO, I.I.P., DELIZOICOV, D. Um panorama da produção acadêmica em ensino de Biologia desenvolvida em programas de Pós-Graduação. **Investigações em Ensino de Ciências** – V11(3), p.323-341, 2006. Disponível em: <http://www.if.ufrgs.br/ienci/artigos/Artigo_ID156/v11_n3_a2006.pdf> Acesso em: 20 março 2009.

SIMONI, R.D., HILL, R.L., VAUGHAN, M. The Discovery of Insulin: the work of Frederick Banting and Charles Best. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, 31-32, 2002. Disponível em: <<http://www.jbc.org/cgi/content/full/277/26/e15>> Acesso em: 16 outubro 2008.

SOUTO, C. Novo método para produzir insulina artificial. **Ciência Hoje** (online), 2001. Disponível em: <<http://cienciahoje.uol.com.br/controlPanel/materia/view/3106>> Acesso em: 24 setembro 2008.

TEIXEIRA, P.M.M.; MEGID NETO, J. Investigando a pesquisa educacional. Um estudo enfocando dissertações e teses sobre o ensino de Biologia no Brasil. **Investigações em Ensino de Ciências** – V11(2), pp. 261-282, 2006. Disponível em: <http://www.if.ufrgs.br/ienci/artigos/Artigo_ID153/v11_n2_a2006.pdf> Acesso em: 20 março 2009.

THAYER, A. Insulin. **Chemical and Engineering News**, 2005. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/cen/coverstory/83/8325/8325insulin.html>> Acesso em: 12 outubro 2008.

TIMELINE OF THE DISCOVERY AND EARLY DEVELOPMENT OF INSULIN, 2008.

Disponível em: <<http://www.worldwide-discoveries.com/medical-discoveries/timeline-of-the-discovery-and-early-development-of-insulin.htm>> Acesso em: 16 outubro 2008.

VACCAREZZA, L. S. Ciência, Tecnologia e Sociedade: o Estado da Arte na América Latina. In: Santos, L. et al. (orgs.) **Ciência, Tecnologia e Sociedade: o Desafio da Interação.** Londrina: IAPAR, 2004.

VELOSO, A. J. B. Descobertas simultâneas e a Medicina do século XX. **Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**, v.12, p. 42-47, 2005. Disponível em: <http://www.spmi.pt/revista/vol12/vol12_n1_2005_42-47.pdf> Acesso em: 12 outubro 2008.

Recebido em outubro de 2008 aceito em junho de 2009