

ALGUNS ASPECTOS DO QUIMISMO BACTERIANO (*)

MARIA SERPA DOS SANTOS

Laboratório de Criptogamia da Universidade de Coimbra

Coimbra - Portugal

A vida das bactérias constitui, indubitavelmente, assunto do mais alto interesse para o bioquímico. Graças à sua extraordinária actividade como agentes de degradação e síntese, — a qual transmuta um minúsculo corpo unicelular em prodigioso laboratório químico —, constituem tais seres um material de estudo verdadeiramente excepcional.

Porque as bactérias são, em geral, fáceis de manejar, pouco dispendiosa a sua manutenção e podem adaptar-se a trabalhos em larga escala, representando, em muitos casos, o único meio satisfatório de análise, a sua aplicação prática é todos os dias crescente, na síntese industrial de variadíssimos produtos, na aferição de produtos tão altamente cotados como as vitaminas, os amino-ácidos, etc., etc.

Da actividade bioquímica das bactérias depende fundamentalmente a vida nos seres superiores, e é com justa razão que elas são consideradas como os mais eficazes agentes de conservação da vida sobre a Terra.

Por outro lado, certo número de espécies bacterianas — muito restrito, aliás, quando comparado com a imensidade das restantes — exercem sobre o homem e animais uma acção nociva que as identifica como temíveis inimigos, os quais há todo o interesse em conhecer o melhor possível.

Há ainda um facto que, não menos do que qualquer outro, dá origem a que as bactérias assumam, perante o bioquímico, uma importância capital: a estreita analogia das manifestações vitais nos seres

(*) Conferência proferida no Núcleo de Coimbra da Sociedade Portuguesa de Química e Física em 28 de Junho de 1957.

uni- e pluri-celulares, nos microorganismos e nas espécies altamente diferenciadas. Há precisamente 10 anos, escreviamos, no prefácio de uma dissertação, as seguintes palavras que nos permitimos transcrever, pois traduzem ainda o nosso pensamento actual:

«Todas as aquisições tendentes a esclarecer os fenómenos de que é sede o organismo unicelular irão constituir preciosos dados para um conhecimento mais perfeito da vida nos seres superiores...», porque «...quer com existência autónoma, quer como elemento constituinte de um todo mais ou menos complexo, a célula viva apresenta-nos, com evidência crescente, uma notável uniformidade no seu funcionamento. Dotada de extrema adaptabilidade, o seu condicionalismo aos factores externos traz, de certo modo, como consequência, a diferenciação mais ou menos pronunciada, a pluralidade. Os processos vitais básicos permanecem, todavia, os mesmos, nos elementos postos em jogo, na sequência, nos resultados».

Sendo assim, compreendem-se bem as vantagens que resultam dos ensaios feitos sobre bactérias, em relação aos animais de laboratório:

- a) Em primeiro lugar, o ritmo acelerado da sua multiplicação — cerca de 20 minutos em condições favoráveis — permite efectuar ensaios metabólicos em pouco tempo, com possível e fácil repetição da experiência;
- b) Graças às suas reduzidas dimensões, podem manejar-se a concentrações muito elevadas;
- c) É possível a repetição do mesmo ensaio em espécies próximas ou afastadas, com determinação do grau de generalização do fenómeno em estudo;
- d) As actividades bioquímicas das bactérias exercem-se num campo extraordinariamente vasto, e atribui-se o grande desenvolvimento actual da Enzimologia ao facto de se utilizar, como material de estudo, os microorganismos, que elaboram milhares de fermentos pertencentes aos mais diversos sistemas;
- e) Finalmente, com as bactérias é possível obter uma geração pura de milhões e milhões de indivíduos, a partir de uma única célula, o que, em Genética, é de um largo alcance.

As bactérias têm sido consideradas como um tipo primitivo de célula. No entanto, sob o ponto de vista fisiológico, estes organismos revelam uma complexidade que excede, em muitos casos a dos seres organizados. Haja em vista o facto de que a grande maioria do compostos orgânicos podem ser oxidados por representantes do grupo das bactérias, ao passo que nenhum outro grupo de organismos revela tal flexibilidade.

Por outro lado, uma mesma espécie bacteriana é susceptível de utilizar os mais variados substractos como fontes de carbono e azoto, o que lhes confere um poder de adaptação ao meio verdadeiramente notável.

Como é possível a um ser microscópico, unicelular, realizar as complexas reacções químicas que pressupõe uma tal amplitude de aptidões?

Graças, naturalmente, ao seu riquíssimo equipamento enzimático, do qual depende toda a actividade vital.

Como se sabe, um sistema enzimático é constituído pela dispesão coloidal de uma proteína em meio líquido. Devido aos grupos polares da estrutura proteica (ligação peptídica $-CO-NH-$, carboxilo $COOH$, grupo amina NH_2) e aos que usualmente estão presentes no substracto, dá-se a fixação deste último sobre o enzima, a qual é seguida de uma «activação» ou deslocamento e reajustamento electrónico, que permite a sequência do processo fermentativo.

De um modo geral, parece poderem considerar-se, nas bactérias, dois tipos fundamentais de processos enzimáticos: a hidrólise, tal como no desdobramento do amido, etc., e um processo de oxido-redução mais complexo, também com intervenção da água.

Já se isolaram das bactérias certo número de biocatalizadores, tais como desidrogenases do tipo piridino-proteínas, flavoproteínas, particularmente a riboflavina, enzimas do tipo ferro-porfirina-proteína, como a citocromo-oxidase, a catalase, peroxidases, hidrogenase, etc. A maior parte dos fermentos elaborados é, porém, de natureza desconhecida e identifica-se apenas pelos seus efeitos.

Como é sabido, a actividade fisiológica de todo o ser vivo engloba duas fases essenciais: uma oxidativa, exotérmica, que fornece à célula a energia de que esta carece; e outra endotérmica de redução e síntese da substância protoplasmática. conjunto das reacções exotérmicas constitui o fenómeno fisiológico da respiração, no seu mais lato sentido, e nele figuram, como elementos principais, as reacções de oxido-redução.

O mecanismo da respiração nas bactérias tem sido largamente estudado, devendo salientar-se os trabalhos de Wieland, Warburg, Meyerhof, Cori, Parnas e tantos outros.

Foram Wieland e Thunberg que, pela primeira vez, evidenciaram a importância da transferência do hidrogénio nas oxidações biológicas: os átomos de hidrogénio dos substractos seriam activados pelas desidrogenases, e, depois, expontâneamente transferidos para um acceptor conveniente.

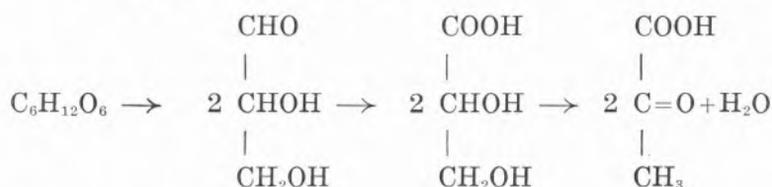
Por outro lado, Warburg demonstrou a possibilidade da activação do oxigénio, graças ao fermento respiratório ou citocromo-oxidase, de forma a aceitar expontâneamente o hidrogénio do substracto.

Assim se constituiu a teoria geralmente aceite segundo a qual as desidrogenases activam o hidrogénio, ao passo que o oxigénio molecular é activado pelo fermento de Warburg, funcionando, depois, como um aceptor de hidrogénio. Este fermento respiratório cataliza a oxidação dos citocromos pelo oxigénio molecular. É claro que o transporte dos electrões se não faz directamente do substracto para o citocromo oxidado. Entre esses dois extremos há toda uma cadeia de oxido-reduções, em que intervêm, muito especialmente as flavoproteínas.

Em anaerobiose, como se sabe, não é utilizado o oxigénio molecular mas sim outros aceptores de electrões. Deste modo, não intervêm no processo os catalizadores de núcleo ferro-porfirina, embora as flavoproteínas possam, ainda aqui, funcionar como transportadores intermédios.

Na grande maioria dos casos, os substractos utilizados pelas bactérias são compostos hidrocarbonados, que, constituem, assim, a fonte principal de energia. A degradação dos glucidos pelas bactérias tem sido objecto de aturada investigação e é conhecida em muitos dos seus aspectos. Desse conhecimento ressalta o facto notável, de que, embora sejam inúmeros os produtos finais obtidos, consante a espécie bacteriana, há uma evidente uniformidade nas primeiras fases da decomposição: Com efeito, a formação do ácido pirúvico é comum a todas as transformações anaeróbias dos glucidos, e pode resumidamente considerar-se como comportando 3 fases:

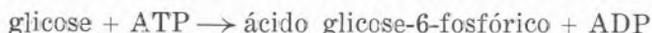
- 1 — Cisão da hexose para triose (gliceraldeido);
- 2 — Oxidação da função aldeido;
- 3 — Finalmente uma oxido-redução interna, que transforma o ácido glicerico em activo pirúvico:



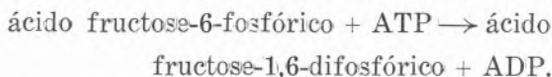
Na realidade o fenómeno é muito mais complicado, e, mau grado a quantidade enorme de trabalhos realizados, não inteiramente conhecido. De um modo geral, as observações estão de acordo com o clássico esquema de Embden-Meyerhof-Parnas, em que há a destacar, sobretudo, a fosforilação da glicose, à custa do ácido adenosino-trifosfórico — ATP, que passa a difosfórico — ADP. Esta reacção é excepcionalmente importante, devido à quantidade de energia libertada por cisão da ligação fosfórica de ATP.

O processo desenvolve-se, assim, em 5 fases essenciais:

1 — Combinação da hexose com ATP à custa de uma fosforilase:



2 — Passagem do ácido glicose-6-fosfórico a fructose-6-fosfórico à custa de uma isomerase, e fosforilação deste pelo ATP:

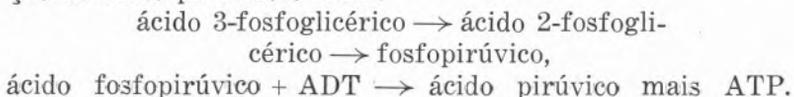


Esta reacção irreversível é catalizada pela fosfo-hexokinase.

3 — Clivagem do ácido fructose-1,6-difosfórico, com formação final de fosfogliceraldeído.

4 — Oxidação do 3-fosfogliceraldeído para ácido 3-fosfoglicérico.

5 — Uma enolase transforma o ácido fosfoglicérico em ácido fosfopirúvico, o qual é desfosforilado por ADT, com formação de ácido pirúvico e ATP:



Note-se, por cada molécula de glicose, a formação de duas moléculas de ATP, mediante ligações fosfóricas altamente energéticas, que constituem um reservatório de energia utilizável pela bactéria em outras actividades. Efectivamente, quando uma molécula de glicose se converte em ácido pirúvico, há um aproveitamento de cerca de 33 % da energia libertada, que fica armazenada nas ligações fosfóricas de ATP.

O esquema de Embden-Meyerhof-Parnas representa uma das possíveis vias da glicólise anaeróbia, e outros processos podem desenvolver-se numa cultura bacteriana, segundo mecanismos completamente diferentes.

Conforme a espécie bacteriana, é diverso o mecanismo de utilização do ácido pirúvico, dando origem aos vários tipos de fermentação, alguns dos quais de tão alto interesse industrial.

É a fermentação láctica a de tipo mais simples, em que o ácido pirúvico funciona como acceptor de electrões, cedidos pela coximase.

Na fermentação alcoólica, o ácido pirúvico é descarboxilado para acetaldeído, que funciona como acceptor de electrões e é convertido em álcool etílico.

O género *Propionibacterium* obtém o ácido láctico pela mesma via dos Lactobacilos, mas leva mais longe o seu poder redutor, transformando aquele em ácido propiónico.

A fermentação butílica é realizada por certas espécies do género *Clostridium*, que transformam o ácido pirúvico em ácido acético, duas moléculas do qual se condensam para ácido acetoacético, reduzido, depois, sucessivamente, para ácido butírico e álcool butílico.

A degradação anaeróbia dos glucidos tem um grande interesse prático pois constitui um dos principais fundamentos em que se baseia a sistemática bacteriana. O poder fermentativo varia de espécie para espécie e exerce-se quer sobre as oses (glicose, arabinose, xilose, levulose, galactose) quer sobre di-holosidos (lactose, maltose, sacarose) ou poli-holosidos (dextrina, inulina, amido).

Há também algumas espécies bacterianas que atacam a celulose (géneros *Cellulomonas*, *Celvibrio*, etc.), e são os principais agentes da digestão nos herbívoros. A celulose é previamente cindida para celobiose, e esta, depois, para glicose. Dado que se trata de um dos produtos mais baratos e espelhados na natureza, este tipo de fermentação tem sido largamente aproveitado pela indústria. O mesmo grupo de bactérias desempenha também um papel primacial na decomposição dos resíduos vegetais e retorno à atmosfera do CO_2 mobilizado na fotossíntese.

Numerosas espécies bacterianas atacam os ácidos aminados, com produção, nomeadamente, de gás sulfídrico, indol, aminas, etc., facto que se aproveita na sua caracterização. Todavia, são reduzidas as espécies bacterianas que hidrolisam as grandes moléculas proteicas, o que fazem por acção de proteases, que aparecem análogas à tripsina. Estas proteases são, geralmente, extracelulares, provocando no exterior da célula a hidrólise parcial da proteína.

A acção proteolítica sobre a gelatina, caseína, albumina do ovo, soro-albumina, etc., constitui um carácter diferencial muito importante na identificação das bactérias.

A cisão dos amino-ácidos pode fazer-se por diversas vias:

- a) hidrólise com produção de ácidos gordos e amoníaco;
- b) descarboxilação, originando a amina correspondente. É o caso das ptomainas, formadas a partir da lisina, arginina, etc., nomeadamente pelas enterobactérias, responsáveis por muitas intoxicações alimentares.
- c) desaminação com redução, dando origem a ácidos gordos saturados e amoníaco;
- d) oxido-redução mútua de pares de amino-ácidos, fonte apreciável de energia para os anaeróbios.

Quanto à degradação dos lipídios, embora estes constituam um alimento medíocre para as bactérias, conhecem-se lipases bacterianas e algumas espécies atacam os ácidos gordos superiores.

É ainda muito pouco o que se sabe sobre a forma como os micro-organismos fazem a síntese do seu protoplasma. A transformação dos alimentos nos constituintes celulares, altamente específicos, é resultado de reacções muito complexas, que a investigação vai, a pouco e pouco, revelando.

Admite-se que a síntese dos glucidos pelas bactérias se faz de modo análogo à do glicogénio pelo músculo: oxidação do ácido láctico com produção de hexose, e polimerização desta para glicogénio.

Também por fosforólise enzimática do ester glucose-fosfórico certos germes sintetizam a sacarose. Ainda se admite a síntese glucídica por condensação de aldeídos, e parece que, em certos casos, o potássio representaria um papel importante mas inteiramente desconhecido.

Sabe-se que certas bactérias fixam o CO_2 sobre uma cadeia carbonada, com conseqüente aumento do número de átomos de carbono. Efectivamente, Wood e Werkman descobriram que as bactérias propiónicas assimilavam o gás carbónico, fixando-o principalmente sob a forma de carboxilo, nos ácidos dicarboxílicos, facto confirmado posteriormente para outros germes, com o emprego de carbono rádio-activo. É necessário um suplemento externo de energia para que a reacção possa dar-se no sentido da síntese glucídica, o qual é fornecido pelas ligações fosfóricas de ATP, com produção dos ésteres fosfóricos da glicose.

A partir dos hidratos de carbono, certas bactérias, como o colibacilo, fazem também a síntese dos amino-ácidos, com fixação de amoníaco. É bem conhecido o mecanismo da formação do ácido glutâmico por redução e aminação do ácido α -cetoglutárico, intervindo como dador de hidrogénio o trifosfopiridinonucleótido, coenzima das piridino-proteínas.

Por transaminação entre os ácidos oxalacético e glutâmico, obtêm-se os ácidos aspártico e cetoglutárico.

Há numerosas informações fragmentárias sobre outras possíveis reacções, cuja integração num sistema geral de síntese dos amino-ácidos ainda se não fez.

Quanto à síntese das cadeias peptídicas e proteínas, permanece quase completamente desconhecida. O facto de o ácido glutâmico revelar tendência a condensar-se em peptidos e a combinar-se com o p-amino-benzoico, para dar o ácido pterilglutâmico (vitamina conhecida pelo nome de ácido fólico) pode estar relacionado com essa síntese. Deste modo, o clássico antagonismo ácido p-aminobenzoico — sulfamida explicar-se-ia por uma inibição das reacções de síntese das proteínas.

A par do grupo imenso das bactérias heterotróficas, que oxidam exclusivamente os substractos orgânicos, temos a considerar outro

grupo cuja importância prática e teórica não é menor: as bactérias autotróficas que fazem a oxidação dos compostos minerais do azoto, ferro e enxofre, e assimilam o carbono dos carbonatos e o azoto dos sais de amónio.

Como representantes principais deste grupo citemos as bactérias nitrificantes, que transformam o amoníaco em nitritos — Nitrosomonas e Nitrosococcus, e estes em nitratos — Nitrobacter. Como se sabe, estas bactérias constituem um factor primacial da fertilidade dos solos, fechando o ciclo do azoto na natureza e fornecendo-o às plantas em forma assimilável. O estudo termodinâmico destas oxidações mostra que cerca de 95 % da energia libertada se perde sob a forma de calor, o que justifica a afirmação de Burrows: como máquinas, as bactérias nitrificantes não são muito eficientes...

Citamos, ainda as sulfobactérias, que oxidam o enxofre e seus compostos, e se encontram largamente distribuídas na natureza, representando igualmente um importantíssimo papel, pelo que respeita ao ciclo do enxofre, que tornam assimilável para as plantas superiores. Destacaremos, de entre estas, as púrpuro-bactérias, que, devido ao seu pigmento, desenvolvem uma actividade fotossintética análoga à das plantas verdes, e em que intervem, como dador de hidrogénio, o gás sulfídrico e outros compostos.

Ainda uma referência às ferro-bactérias, que oxidam os sais ferrosos e são responsáveis pela formação de vastos depósitos de minério de ferro; e às que oxidam o hidrogénio — Hydrogenomonas, e óxido de carbono — Bacillus oligocarbophylus, de Beijerinck.

Há um grupo de bactérias que se comporta como heterotrófico em relação aos compostos carbonados, e como autotrófico quanto à utilização do azoto, que fixa directamente da atmosfera. Alguns autores chamam-lhes bacterias prototróficas, e nelas se inclui o género Rhizobium, cujas espécies, como é sabido, vivem em simbiose, localizadas nas raízes das leguminosas. Segundo os trabalhos de Virtanen e colaboradores, admite-se que o azoto é fixado sob a forma de hidroxilamina, a qual se condensa com o ácido oxalacético fornecido pela planta; a oxima formada é reduzida para ácido aspártico, que seria o ponto de partida para a síntese de outros amino-ácidos.

Para terminar esta exposição em que apenas afluímos algumas das múltiplas actividades bioquímicas das bactérias, vamos fazer uma referência a alguns dos produtos essenciais do metabolismo bacteriano.

Como é geralmente sabido, muitas espécies bacterianas elaboram pigmentos, e pode dizer-se que todas as cores do espectro estão representadas no grupo dos pigmentos bacterianos. Pouco se sabe, contudo acerca da sua formação e papel fisiológico, excepção feita para a indu-

bitável interferência da bacterioclorina na actividade fotossintética das bactérias púrpura e verdes. A maioria dos pigmentos bacterianos parece ser fisiologicamente inerte, e assim se explica que a função cromogénica não seja uma função necessária para as bactérias, as quais vivem perfeitamente, mesmo quando as condições do meio inibem a produção do pigmento.

É diversa a natureza química dos pigmentos, sendo bem conhecida a estrutura de alguns, nomeadamente a piocianina, que constitui o primeiro exemplo de um derivado natural da fenazina.

Como é fácil de compreender, muitos dos produtos do metabolismo bacteriano são, naturalmente, tóxicos para os animais de experiência, e, mesmo, para a própria bactéria. Trata-se de produtos de excreção, sem qualquer especificidade, elaborados indistintamente por variadíssimas espécies.

Mas, a par destes, há algumas bactérias — em número relativamente pequeno —, que elaboram as chamadas exotoxinas, extracelulares presentes nos caldos de cultura, as quais se não podem considerar como produtos de excreção, nomeadamente porque o ritmo da sua produção não acompanha o da multiplicação microbiana.

Consideram-se as toxinas como sendo de natureza proteica, análogas aos fermentos, e já foi possível isolar algumas sob a forma cristalina. Quase todas são destruídas pelas proteases. As toxinas diftérica, tetânica e botulínica são, de muito longe, os venenos mais violentos que se conhecem, e basta a dose de 0,045 microgramas desta última para matar o rato, ao passo que a toxina diftérica mata o cobaio na dose de 0,15 microgramas.

A verdade é que não há razão aparente para uma tal toxicidade, pois as exotoxinas não diferem muito das outras proteínas animais ou vegetais. Supoz-se que a toxicidade residia num grupo prostético ligado à molécula proteica, mas pensa-se hoje que resulta de um arranjo particular dos amino-ácidos.

Há também certas toxinas que são intracelulares e só passam para os meios de cultura por lise da célula. Distinguem-se, de um modo geral, das exotoxinas porque são pouco activas, resistem à acção dos fermentos proteolíticos, são termostáveis e a sua toxicidade não é afectada pela adição de aldeído fórmico. Algumas são de natureza proteica e, outras, glucido-lipídica.

O tempo de que razoavelmente dispomos não nos permite aflorar, sequer, outros problemas fundamentais, como o da proteína-antigénio — pilar essencial de toda a imunochimica,, os glucido-lipidos com actividade antigénica específica, as nucleoproteínas bacterianas, etc.

Finalizaremos, pois, com a citação de um último grupo de produtos elaborados por microorganismos: os antibióticos.

De há muito se reconheceu que é frequente o antagonismo bacteriano, em consequência do qual determinada espécie bacteriana não prolifera em presença de outra. Posteriormente, verificou-se que, em muitos casos, o efeito antagónico é devido à actividade de uma substância elaborada pelo germe sobrevivente, que é tóxica para o outro: um antibiótico, em suma, na designação de Waksman.

Desde a clássica descoberta de Fleming, em 1929, e, sobretudo, dos trabalhos da equipa de Oxford, a partir de 1941, o interesse por tais substâncias tem crescido de modo avassalador, e conta-se já por muitas centenas o número de antibióticos citados nas revistas de todo o mundo.

Dos antibióticos elaborados pelas bactérias podem indicar-se, entre os mais importantes, as gramícidinas, tirocidinas, polimixinas, picocianina, subtilina, bacitracina, nisinas, fungistatina, liquenforminas, e tantos outros.

As bactérias do solo são as que têm fornecido maior número de antibióticos: o grupo do *Bacillus subtilis*, o bacilo picciânico, com os seus 6 «pio-compostos», *Streptococcus lactis*, que elabora a nisina, *Bacillus polymyxus*, constituem alguns exemplos.

É muito difícil o isolamento dos antibióticos no estado puro, mau grado as técnicas modernas de extração e purificação, sendo poucos aqueles cuja estrutura se conhece e ainda menos os que se preparam por síntese química.

Quanto à composição química, podem considerar-se, em geral, dois grupos de antibióticos: os de natureza polipeptídica ou proteica, e os de composição mais simples, quase sempre cíclica, em regra menos tóxicos e mais susceptíveis de aplicação terapêutica do que os primeiros. É interessante notar que a complexidade da molécula é tanto maior quanto mais rudimentar o germe que a elabora: a penicilina, de peso molecular 320, é produzida por fungos que ocupam na escala biológica lugar muito superior ao de *Bacillus subtilis*, que elabora um polipeptico de elevado peso molecular.

Admite-se geralmente que o mecanismo de acção dos antibióticos é de natureza competitiva, como, por exemplo, o das sulfamidas, inibindo um ou mais sistemas enzimáticos do germe afectado. As inúmeras experiências realizadas sobre o assunto permitem considerar os seguintes tipos de acção:

- 1 — Inibição da multiplicação celular, possivelmente por competição com o grupo sulfidrilo — caso dos antibióticos de estrutura lactónica ou α , β -cetónica insaturada, que são inactivados pela cisteína;
- 2 — Substituição de um metabolito essencial ou factor de crescimento;

- 3 — Modificação da tensão superficial;
- 4 — Acção favorável sobre os mecanismos de autólyse.

Assinale-se, contudo, que o mecanismo da acção antibiótica é extremamente complexo e muito pouco o que dele se conhece positivamente. Um princípio geralmente verificado é o de que o poder antibiótico é muito maior sobre as bactérias em proliferação activa — na fase logarítmica, do que sobre a célula em repouso, o que parece revelar decisiva influência sobre os mecanismos da divisão celular.

Sabe-se que muitos germes são resistentes a um determinado antibiótico, e que essa resistência pode ser natural ou adquirida, principalmente por desenvolvimento do germe em meios de concentração sub-eficaz de antibiótico. Duas teorias se admitem na explicação do fenómeno: a da selecção natural de uma população heterogénea, da qual sobrevivem apenas as estirpes que melhor reagem às condições do meio, e outra, mais geralmente aceite, que considera a aquisição de resistência como o resultado de uma modificação ou mutação de certas células individuais, em consequência da qual dispensam determinados metabolitos essenciais ou alteram os seus processos metabólicos.

E resumimos a estas brevíssimas palavras as considerações sobre os antibióticos, pois o nosso intuito foi apenas salientar um novo aspecto das actividades microbianas, do qual o homem soube recolher inestimável proveito. É de desejar, somente, que, não se deixando iludir por essa autêntica lâmina de dois gumes, saiba usá-la com prudência e com inteligência.

