

“Pense por um instante, num guepardo, um animal bonito, liso...Em seu habitat natural, é um animal magnífico, quase uma obra de arte...Agora pense num guepardo que foi capturado e jogado numa mísera uma jaula de um zoológico. Ele perdeu sua graça e beleza originais e é exibido para nossa diversão. Vemos na jaula apenas o espírito alquebrado de guepardo, não sua força e elegância originais. O guepardo pode ser comparado às leis da Física, que são belas em seu cenário natural...o espaço-tempo multidimensional. No entanto, só podemos medir as leis da Física depois de quebradas e postas em exibição numa jaula que é nosso laboratório tridimensional. Só vemos o guepardo quando despido de sua graça e beleza.”

Peter Freund

Capítulo 4

4.1- Introdução

Conforme exposto no capítulo anterior, é reconhecido hoje que os metabólitos secundários desempenham papéis fundamentais para a sobrevivência das espécies que os produzem.

Apesar dessa importância, quase que a totalidade das referências consultadas para a elaboração desse trabalho abordavam os produtos naturais apenas do ponto de vista da prospecção de novas moléculas para a elaboração de novos fármacos para o arsenal terapêutico. As exceções a essa tendência citavam, apenas a título de curiosidade, o papel de poucos compostos dos quais se conhece o papel ecológico (MANN *et alii*, 1993; UNIVERSITY OF BRISTOL, 2002).

Haja vista a pouca importância dada ao assunto e a possibilidade de interpretação do papel ecológico de alguns dos alcalóides identificados no trabalho, seguem nas próximas linhas algumas considerações e reflexões sobre quais seriam as possíveis funções ecológicas dos alcalóides presentes nas duas espécies estudadas.

Far-se-á ao final do capítulo a discussão e proposição sobre a possível origem da utilização dos produtos naturais pelo homem primitivo.

4.2 - Possíveis Papéis Ecológicos dos Alcalóides de *A. ramiflorum* e de *A. tomentosum* e a Gênese da Utilização de Produtos Naturais pelo Homem

Apesar da fraca atividade antibacteriana observada para o extrato de folhas e de ramos de *A. tomentosum*, CORRADO *et alii* (2004), demonstraram que os extratos obtidos a partir da cultura de fungos filamentosos isolados das folhas de *A. tomentosum* são ativos contra bactérias Gram-negativas; em nosso estudo, observamos que os extratos de alcalóides das folhas dessa mesma planta apresentaram fraca atividade contra bactérias Gram-positivas. Essa complementariedade de atividades antibacterianas pode estar ligada a interação ecológica interespecífica do tipo protocooperação, na qual os fungos que vivem nas folhas protegem a planta de ataques de bactérias Gram-negativas enquanto a mesma, oferece aos fungos simbiossiontes nutrientes e defesa contra bactérias Gram-positivas. Assim, considerando essas possibilidades de interação ecológica, podemos entender o reino vegetal tanto como fonte direta de produtos naturais, obtidos a partir de diferentes materiais vegetais, como também fonte indireta, uma vez que a própria “flora microbiana” presente numa espécie pode produzir metabólitos biologicamente ativos.

Dessa forma teríamos que a flora de uma determinada região apresenta relevância não apenas pelas espécies que a constitui, como também por toda a microbiota que a habita. A partir dessas informações, teríamos uma justificativa a mais para o desenvolvimento de políticas públicas em prol da preservação das espécies vegetais como garantia da conservação de fontes em potencial para a obtenção de novas moléculas biologicamente ativas.

Embora não tenha sido encontrado nenhum trabalho que explicasse ou sugerisse o motivo da alta concentração de alcalóides nos pericarpos de *A. ramiflorum*, a análise dos dados da literatura a respeito da ação farmacológica da ioimbina (DEF 2002/03) e dos resultados da extração dos pericarpos das sementes de *A. ramiflorum* obtidos no presente trabalho leva-nos à proposição sobre esse papel. Sabe-se que no homem a dose de ioimbina indicada está na faixa de 15 até 20 mg diários e que em doses acima de 40 mg, que corresponde a aproximadamente 0,6 mg/kg, podem ocorrer aumento da pressão, taquicardia, perda da coordenação motora, paralisia da musculatura esquelética dores de cabeça e agitação, sendo essa última oriunda do antagonismo adrenérgico desse alcalóide. Supondo que efeitos semelhantes aos observados no homem ocorram em pássaros ou pequenos mamíferos que se alimentem das sementes de *A. ramiflorum*, podemos supor que estes animais se tornem mais vulneráveis aos seus predadores, devido a menor resposta diante de situações de perigo e também a uma maior exposição devido à agitação promovida pelo antagonismo α -adrenérgico da ioimbina (DEF 2002/03). Assim, teríamos um mecanismo de defesa particular, no qual o composto utilizado na proteção não leva a morte direta do predador, mas mata-o através de uma maior exposição à predadores naturais. Logo, a partir dessa inferência, pode-se identificar o papel da ioimbina nas sementes de *A. ramiflorum*.

Sabendo que a quebrachamina apresenta propriedades antagonistas semelhantes à da ioimbina (DEUTSCH *et alii*, 1994) pode-se supor que o mesmo mecanismo de defesa das sementes de *A. ramiflorum* ocorra também naquelas de *A. tomentosum*. Além disso, a possibilidade de conversão da quebrachamina em razinilama (Capítulo 2), alcalóide sabidamente citotóxico, através de reações promovidas principalmente pelo citocromo P450, pode também estar relacionada à

defesa dessas sementes. Assim, um consumidor de sementes dessa espécie que, de alguma forma, suprimisse os efeitos causados pela quebrachamina no sistema nervoso periférico, converteria esse alcalóide em razinilama através de seu sistema de detoxificação (citocromo P450), sendo por isso, acometido principalmente por citopenia e por distúrbios de ordem gastrointestinal (vômito e diarreia) decorrentes da inibição da renovação do epitélio do tubo digestório pela razinilama, que seriam semelhantes aos efeitos adversos sofridos por pacientes submetidos à quimioterapia (BERKOW *et alii*, 2002). Tal inibição causaria no animal perda de água além de dificuldades de alimentação e anemia, debilitando-o e aumentando sua vulnerabilidade a predadores naturais.

Essa proposta associada ao fato de que tanto no animal quanto no processo de extração dos alcalóides das sementes de *A. tomentosum* estas são expostas a condições bastantes semelhantes (Tabela 23) dá margem à seguinte inferência: mesmo que todo a razinilama isolado a partir das sementes de *A. tomentosum* tivesse sido formado ao longo do processo de extração, ainda assim não poderia ser atribuído àquela (razinilama) a denominação de artefato, já que, *in vivo* sua formação ocorreria em condições semelhantes àsquelas proporcionadas ao longo do processo extrativo.

Tabela 23 - Comparação entre as condições de exposição *in vivo* e *in vitro* das sementes de *A. tomentosum*

Processo de extração	Animal
Extração em Soxhlet (pH ≅ 9,0)	Boca (pH ≅ 7,0)
Acidificação do extrato bruto da planta com H ₃ PO ₄ (pH ≅ 3,0)	Acidificação da semente pelo suco gástrico (pH ≅ 3,0)
Basificação com NH ₄ OH da fase ácida extraída (pH ≅ 9,0)	Basificação da semente pelo suco entérico (pH ≅ 9,0)
Reações do alcalóide com as espécies reativas do solvente (fosgênio)	Reações do alcalóide da semente com o Citocromo P 450

O mecanismo de defesa proposto pode também, a princípio, ocorrer em outras sementes aladas encontradas em *Aspidosperma*, fazendo com que não apenas as espécies em questão, mas de todo o gênero, importante fonte de estudo fitoquímico e ecológico.

Se extrapolarmos agora a suposição do significado ecológico da conversão da quebrachamina em razinilama para outros produtos naturais, podemos considerar a degradação destes (produtos naturais) como sendo, na verdade, a mimetização *in vitro* do curso natural para a produção de compostos “ecologicamente ativos”, ou seja, substâncias que tenham alguma função nas relações interespecíficas na natureza. Assim, o aparecimento de artefatos ao longo do processo de purificação dos metabólitos secundários ocorreria devido a semelhança entre o processo de purificação e a passagem desses metabólitos pelo sistema digestório do consumidor que, na natureza, se alimenta do portador destes metabólitos.

A introdução dessa componente ecológica na interpretação de dados químicos, constituindo assim um espaço bidimensional composto por uma dimensão química e outra ecológica pode ser comparada ao problema da aranha e da mosca, que apresenta o seguinte enunciado:

“Sejam uma aranha e uma mosca localizadas em faces opostas de uma caixa de dimensões 12 cm x 12 cm x 30 cm. Qual é o caminho de menor distância possível que a aranha irá percorrer para capturar a mosca (WOLFRAM MATHWORLD, 2006)?”

Se analisarmos o problema do ponto de vista mais intuitivo que é o da Geometria Euclidiana, bidimensional, temos que o menor caminho a ser percorrido é uma linha reta. Porém, fazendo com que a aranha se movesse ao longo das três dimensões Dudeney mostrou que esta consegue alcançar a mosca percorrendo um

caminho menor (40 cm) do que aquele feito em duas dimensões (42 cm) conforme a Figura 98 (WOLFRAM MATHWORLD, 2006).

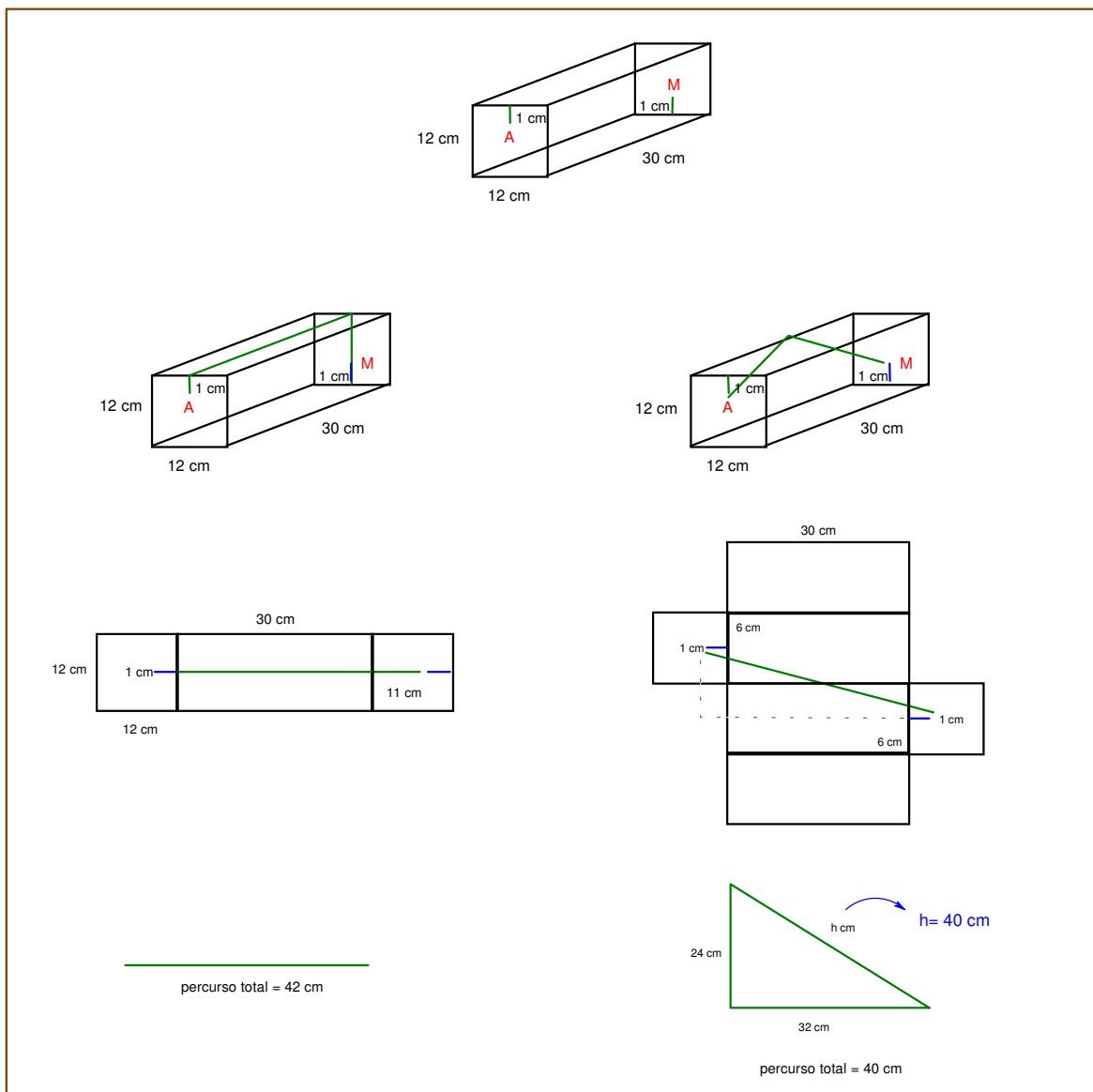


Figura 98 - Representação do deslocamento da aranha em espaços bi e tridimensionais

Do ponto de vista prático esse resultado mostra que a introdução de um maior número de dimensões acarreta na melhor compreensão da natureza, como afirmava Peter Freund ao se referir a importância de se pensar num universo de cinco

dimensões para explicar a propagação da luz no vácuo (Teoria Kaluza-Klein) de maneira coerente (KAKU, 2000).

Assim, se pensarmos nos produtos naturais dentro de um espaço bidimensional formado por uma dimensão química e outra ecológica encontraremos informações que do ponto de vista puramente químico (monodimensional) geram interpretações duvidosas (ex.: mecanismo de defesa associado a sabor amargo dos alcalóides) e ainda lacunas que não são passíveis de interpretação como a alta concentração de alcalóides nas sementes as espécies estudadas ou até mesmo qual a vantagem do acúmulo de metabólitos que são facilmente convertidos nos então chamados artefatos. Evidencia-se dessa forma a necessidade de uma abordagem interdisciplinar para a compreensão de questões relativas à pesquisa de produtos naturais.

Conclui-se que as espécies em questão apresentam importância não só do ponto de vista da pesquisa de novos fármacos, como também à respeito do estudo de mecanismos de relações interespecíficas, objetos de fundamental importância para a ecologia, justificando a preservação das duas espécies em questão, principalmente de *A. ramiflorum* que, atualmente, encontra-se ameaçada de extinção.

A última questão a ser discutida, está ligada aos primórdios do uso de plantas medicinais pelo homem, que embora não esteja diretamente relacionada às propostas do presente trabalho, mostrou-se importante não só pela falta de especulações satisfatórias, como também por se tratar de uma das chaves para a compreensão da relação entre o homem e o mundo a sua volta, e do processo de desenvolvimento de conhecimento humano, que certamente é uma questão que apresenta relevância em qualquer que seja a ciência estudada.

Embora algumas referências associem o início do uso de plantas medicinais ao instinto ou até mesmo à observação do consumo de plantas com poder terapêutico por animais (PLANT drugs, 2006; LUENGO, 2005), tais premissas aparecem pouco embasadas e por isso podem ser facilmente refutadas. Associar o fato de estar doente ao consumo de planta de forma subjetiva e instintiva como se fosse ato reflexo, apesar de possível é improvável.

Já a segunda possibilidade é discutível, uma vez que parte do princípio de que o homem primitivo possuía plena consciência de que uma febre ou dor de cabeça eram decorrentes de uma doença; além disso, esse homem deveria necessariamente reconhecer doenças em outros animais e ainda identificar o processo de cura utilizados pelos mesmos, para que pudesse se valer destes.

Diante do exposto, levanta-se uma outra possibilidade, na qual o homem não se valeu de instinto ou inspiração em outros animais, mas em si mesmo, através de uma das sensações que foi e continua sendo um dos maiores flagelos da humanidade: a fome, cujas dimensões podem ser vistas na descrição feita pelo poeta brasileiro Álvares de Azevedo ao narrar a luta pela sobrevivência de um casal de náufragos no mar:

“... Eu vos dizia que ia passar-se uma coisa horrível: não havia mais alimentos, e no homem despertava a voz do instinto, das entranhas que tinham fome, que pediam seu cevo como o cão do matadouro, fosse embora sangue... A fome! a sede!... tudo quanto há de mais horrível!... Não dormi, não podia dormir. Uma modorra ardente me fervia as pálpebras, o hálito de meu peito parecia fogo, meus lábios secos e estalados apenas se orvalhavam de sangue. Tinha febre no cérebro... e meu estômago tinha fome. Tinha fome como a fera...” (AZEVEDO, 2005).

Assim como a sensação desagradável causada pela fome intensa algumas enfermidades comuns no período pré-histórico como infecções e hemorragias, produzem estados muito semelhantes com episódios de febre, tontura, mal estar, delírios e desmaios. Dessa forma, é razoável que num primeiro momento o homem primitivo não soubesse distinguir exatamente entre as sensações causadas ora pela fome, ora pela doença. Logo, quando sentia mal estar associado a doença, procurava comer, com o intuito de “matar sua fome”. Porém, com o passar do tempo, o homem primitivo, através de um processo lógico, desenvolveu a capacidade de reconhecer as diferentes sensações desagradáveis, distinguindo a fome da doença. A partir daí, por tentativa e erro, selecionou as plantas adequadas para cada situação.

Com base nos temas discutidos, vemos que os estudos realizados dentro da Química não se encerram nessa grande área do conhecimento mas podem ser utilizados para enxergar novas abordagens para problemas pertinentes a outros campos do conhecimento como a ecologia e a antropologia e com isso aumentar o conhecimento do homem em relação à natureza e a si mesmo.