

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS GERAIS DAS PLANTAS MEDICINAIS

PAULO JOSÉ SIXEL¹

NEY RONER PECINALLI²

1. Farmacêutico-Bioquímico, Professor Adjunto de Farmacologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Instituto Biomédico, UFF. 24.210-130 - Rua Prof. Hernani de Melo, 101, Centro, Niterói, RJ.

2. Prof. Assistente de Farmacologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Instituto Biomédico, UFF.

Autor responsável (P.J. Pixel) E-mail: sixelprof@compuland.com.br

POR QUE ESTUDAR CHÁS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS?

O estudo farmacológico das drogas vegetais – planta inteira ou partes -, além de constituir um campo inesgotável de novos conhecimentos científicos e geradores de riquezas, pode contribuir notavelmente para o aprimoramento da medicina tradicional (SIXEL, 1998). Quanto a este último aspecto, as vantagens no desenvolvimento das pesquisas farmacológica e clínico-farmacológica com as plantas, segundo o preparo tradicional, são de grande alcance social, permitindo que as informações sejam retornadas à população, através de folhetos educacionais, que relatem a identificação da espécie, melhor época de colheita, parte empregada e modo de preparo (CARLINI, 1983).

Além disso, mesmo sem a devida identificação do princípio ativo, mas com a segurança e a eficácia asseguradas, a espécie poderia ser comercializada na forma de fitoterápicos ou “in natura”, acompanhada de melhores informações de uso do que as tradicionalmente conhecidas. (CARLINI, 1983). O estudo simultâneo dos chás medicinais em experimentos farmacológicos e clínicos seria justificado com o uso centenário pela população, que já teria verificado alguma toxicidade grave, ao passo que, com o uso da planta concentrada, os estudos clínicos não poderiam ser feitos até que os pré-clínicos fossem concluídos (ELIZABETSKY, 1987).

Quanto ao desenvolvimento dos fitoterápicos, tal fato é bastante significativo, notadamente, nos países em desenvolvimento, que poderiam substituir princípios ativos importados por tinturas padronizadas de espécie de fácil cultivo, e com equivalência terapêutica, permitindo assim menos gastos com doenças (FARNSWORTH et al., 1989).

Caso o Brasil adotasse uma política de investimentos na indústria de fitofármacos – em face da imensa biodiversidade e da tradição no uso das plantas medicinais - poderia disputar uma parcela significativa dos muitos bilhões de dólares movimentados anualmente neste tipo de negócio (CALIXTO, 1996; CALIXTO, 2003).

Dados científicos mostraram também que existe uma maior probabilidade de encontrar um fármaco com grande valor terapêutico nos países em desenvolvimento pelo estudo de fitoterápicos e plantas medicinais do que pela obtenção sintética, verificada nas nações que dispõem de tecnologia em química fina farmacêutica (LAPA, 1995). Vale lembrar que, de 119 medicamentos derivados de plantas, 74% foram desenvolvidos de pesquisas com drogas usadas na medicina tradicional (FARNSWORTH, 1993).

FARMACOLOGIA DOS PRODUTOS NATURAIS X ETNOFARMACOLOGIA

As pesquisas com plantas podem ser efetuadas no modelo clássico da Farmacologia dos Produtos Naturais ou pela Etnofar-

macologia. Enquanto a primeira aborda inespecificamente as características químicas e farmacológicas das substâncias naturais, o segundo enfoque visa particularmente às plantas empregadas na medicina popular, valorizando, sobretudo, conjuntamente os aspectos étnicos e culturais.

Tal diferenciação é crucial, pois, com relação às plantas usadas na medicina tradicional, o planejamento de um modelo experimental para comprovar uma propriedade terapêutica deve considerar o contexto no qual elas são tidas como medicinais, já que os próprios conceitos de saúde e doença variam em cada cultura, havendo, assim, pouca probabilidade que tenham princípios ativos aproveitáveis mundialmente como medicamentos (ELIZABETSKY, 1987; ELIZABETSKY, 2003).

Deste modo, na conduta etnofarmacológica para interpretar corretamente uma propriedade terapêutica de uma planta usada na medicina tradicional, é fundamental conhecer suas formas específicas de cultivo, coleta, preparo e administração (LIPP, 1989; COX & BALICK, 1994)

A INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Com relação a certas espécies tidas como medicinais, várias pesquisas podem não demonstrar efeitos significativos de suas supostas propriedades “in vivo”. Com o emprego de placebo em condições duplo-cego, não foram observadas diferenças estatísticas em voluntários sadios tratados com chás de ramos verdes de *Aloysia triphylla* (L'HERIT.) BRITT. (erva cidreira) na avaliação de efeitos ansiolíticos e sedativos, e com chá de folhas secas de *Syzygium jambos* (L.) ALST. (jambolão) para efeito hipoglicemiante (WANNMACHER et al., 1989).

Entretanto, o fato destes resultados haverem sido obtidos com dose única em voluntários hígidos e não, a longo prazo, em enfermos, poderia evidenciar aspectos parciais e relativos às condições empregadas, e que evidentemente, não se relacionam com o uso tradicional. No caso específico do jambolão, esta planta é a mais empregada no tratamento popular do *diabetes mellitus*, no Rio Grande do Sul, e seu efeito hipoglicemiante aparece somente durante o uso crônico nos paciente diabéticos (TEIXEIRA et al., 1991).

Com outros chás e extratos, também, foram observados tempos de latência prolongados, havendo os efeitos sidos evidenciados apenas pela administração prolongada de pequenas doses diárias. Com a *Bauhinia forficata* (pata-de-vaca), o efeito hipoglicemiante só foi comprovado em diabéticos após a ingestão crônica de quarenta e cinco dias de chá, tal como usado popularmente, enquanto na forma de outros extratos aquosos e alcoólicos, tal propriedade não foi detectada (ELIZABETSKY, 1987).

De modo semelhante, redução significativa de 35% da glicemia e 50% da glicosúria, em relação ao controle, pelo uso de *Achyrocline satureioides* (marcela), só foram observadas, após o

décimo quinto dia de tratamento (PASCHOALINI et al., 1990). Também, o extrato hidroalcoólico da casca do caule da *Bowdichia virgillioides* K. (sucupira) só reduziu a glicemia em ratos, após um tratamento oral crônico por dezoito dias, com doses de 250 mg/Kg, enquanto que, com dose única de 500mg/Kg, não houve qualquer efeito hipoglicemiante (LEÔNCIO, et al. 1994).

Este fenômeno é observado, com frequência, para muitos outros efeitos, como, por exemplo, o vasodilatador em ratos, pela administração crônica do extrato de *Stevia rebaudiana*, possivelmente, envolvendo vários compostos (MELIS, 1996). Em humanos, o efeito antiagregante plaquetário com *Allium sativum* (alho) só foi alcançado com tratamento contínuo, por duas a quatro semanas, em relação ao uso agudo, no qual tal efeito não foi comprovado (KIESEWETTER et al., 1993).

Assim sendo, a inobservância de um efeito farmacológico agudo em modelos experimentais com dose única de um extrato bruto, pode levar o pesquisador a duvidar das informações populares e rotular a espécie como placebo. Portanto, se, de um lado, a pesquisa confirma o uso popular da planta, e contribui com subsídios de caráter científico naquele sentido, a obtenção de alguns resultados negativos preliminares não assegura de modo absoluto sua ineficácia.

DIFICULDADES NA AVALIAÇÃO E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Dados como os anteriores corroboram, no sentido de que as pesquisas com produtos naturais e particularmente extratos brutos de plantas são, certamente, de maior complexidade das que empregam monodrogas, quer naturais ou sintéticas (SIXEL, 1996). Enquanto estas podem ser analisadas com alto grau de pureza e ter suas propriedades biológicas estabelecidas, através de relações quantitativas bem específicas, o mesmo nem sempre pode ser observado com tanta exatidão com uma amostra de um vegetal, em face não apenas de sua complexidade química, mas também por estar sujeita a variações diversas como a circadiana, dos locais de origem, solo, clima e época do ano. Alguns fatores como estes foram por exemplo tidos como os responsáveis pelas propriedades químicas e farmacológicas de extratos etanólicos de *Bumelia sartorum* (MODESTO FILHO, 1989).

Diante de situações como essas é que pode haver a necessidade de identificar e isolar o princípio ativo. Esta tarefa, entretanto, é bastante árdua e, de certa forma, comparada ao trabalho de um detetive em busca de uma pista, mas que nem sempre conduz ao verdadeiro culpado, pois algumas substâncias surgem e somem subitamente na planta, como num truque de mágica (SIXEL, 1996).

Assim, foi constatado que nenhum alcalóide indólico era encontrado nas sementes de *Catharanthus roseus* G. DON. (boanoite), sendo, entretanto detectados, durante a fase de germinação, onde permaneceram três semanas, desaparecendo a seguir quase completamente, e reaparecendo finalmente em torno de oito semanas (MOTHES et al., 1965).

A QUANTIDADE DO PRINCÍPIO ATIVO

Um fato significativo é quando o princípio ativo está em pequena proporção, sendo a quantidade obtida insuficiente para atender as necessidades mínimas, que possibilitem efetuar os ensaios farmacológicos. Impedimentos técnicos podem também contribuir para sua pouca extração, como inativações térmicas ou por solvólise (GOTTLIEB, 1968; BONATI, 1980).

Desse modo, é otimismo supor encontrar um composto farmacologicamente ativo num extrato vegetal na proporção de 1% (10mg/mL), tornando-se, assim, difícil registrar um efeito “in vivo”

de um extrato bruto administrado por via oral e compará-lo com padrões conhecidos, em face destes serem normalmente ativos naquelas condições, em torno de 100 a 200 mg/Kg; para que tal concentração fosse alcançada, o princípio ativo deveria estar entre 10 a 20 % (WALRANT, 1990).

É oportuno acentuar, entretanto, que uma substância em maior proporção na droga não é obrigatoriamente o princípio ativo. Assim é que, apesar do ácido gálico ser o componente majoritário do *Limonium brasiliense* (BOSS.) KUNTZE não provou ter efeito antiinflamatório significativo em comparação com o extrato etanólico desta espécie (MOURA et al., 1985). Da mesma forma o flavonóide naringina não é o inibidor do CYP3A como atribuído anteriormente (EDWARDS & BERNIER, 1996).

Fica assim evidente que, embora o conhecimento fitoquímico seja importante, do ponto de vista farmacológico, somente quando acompanhado de ensaios que determinem a eficácia das frações isoladas, nas extrações com solventes, e que, dessa forma, colaboram na identificação da substância ativa. Assim sendo, um ensaio seqüencial farmacológico é o procedimento correto, que deverá orientar as etapas de esgotamento da droga de modo ordenado, até o isolamento do(s) princípio(s) ativo(s).

Segundo este procedimento, foi possível demonstrar a existência de pelo menos dois tipos de substâncias hipoglicemiantes no fruto da *Momordica charantia* (melão-de-são-caetano). Com o extrato aquoso administrado pelas vias oral e intraperitoneal em camundongos normoglicêmicos foi observada hipoglicemia.

Já o produto da extração clorofórmica do resíduo, reduziu a hiperglicemia de animais diabéticos, após uma hora de administração, enquanto que o material recuperado por lavagem aquosa provocou efeito hipoglicemiante mais lentamente (DAY et al., 1990). Estas substâncias foram identificadas como charantina – mistura homogênea de glicosídeos- e polipeptídeo-p (IVORRA, et al 1989). Também, por intermédio da purificação de diversas frações das folhas de *Cecropia glaziovii* SNETH (embaúba), os dados obtidos fizeram supor a existência de várias substâncias hipotensoras com ações inibidoras do influxo de cálcio em canais voltagem-dependentes (CYSNEIROS et al., 1993).

INTERAÇÕES SINÉRGICAS: VANTAGENS DO EXTRATO BRUTO

O fato de uma droga vegetal poder apresentar vários princípios ativos com o mesmo efeito pode possibilitar interações sinérgicas e, desse modo, ser superior em eficácia com relação aos componentes isolados. Adotando a máxima filosófica de que o todo representa mais que a soma das partes, já foi salientado em analogia com as plantas medicinais que caracterizar cada uma das partes isoladas não basta para seu conhecimento completo: “Uma planta inteira tem efeitos diversos de seus componentes” (PELT, 1979).

Em alusão a isso, tem-se a alcachofra, que, embora apresente substâncias que se mostram inativas, quando analisadas isoladamente, quanto mais presentes em misturas com o princípio ativo, aumentam sua atividade em doses equipotentes (PELT, 1979). Alguns extratos totais de plantas contêm saponinas, polifenóis e outros considerados inativos “per se”, que podem influenciar decisivamente na absorção do verdadeiro princípio ativo, propiciando aumento de sua biodisponibilidade (BONATI, 1980). Estes compostos, aparentemente sem efeitos, foram denominados, no passado, de “substâncias de lastro” (PETKOV, 1979).

Foi demonstrado com o *Hypericum perforatum* a superioridade do efeito antidepressivo com frações totais em relação a outras menos compostas, sendo o sinergismo atribuído a substâncias que aumentam a biodisponibilidade das hipericinas (BUTTERWECK et al., 1997).

Diante de evidências desta natureza, existem inúmeras possibilidades de interações farmacológicas envolvendo os mais variados mecanismos, possibilitando um vasto campo de pesquisas. A própria indústria farmacêutica já reconheceu a vantagem de certas misturas naturais, como a dos valepotriatos da valeriana (SAMPAIO et al., 1993).

PRESENÇA NA DROGA DE PRINCÍPIOS ATIVOS ANTAGÔNICOS

Muito interessante é a ocorrência, na mesma planta, de substâncias com propriedades antagônicas entre si e que, virtualmente, dificultam a interpretação dos resultados, por mascaramento de efeitos. Assim sendo, ações histamínicas e anti-histamínicas foram observadas no mesmo extrato aquoso das folhas de *Ageratum conyzoides* (SILVA et al., 1990).

Outras variações qualitativas foram demonstradas em diferentes frações de *Cróton zehntneri* (canela-de-cheiro), enquanto um extrato demonstrou atividade espasmogênica e contrátil "in situ" sobre duodeno de coelho e músculo retoabdominal de sapo, o hidrolato propiciou efeito espasmolítico e inibidor das contrações provocadas por acetilcolina; por outro lado, o óleo essencial mostrou-se diurético, exatamente o oposto do extrato hidroalcoólico, sendo sugerido que estas diferenças estariam relacionadas à composição química de cada fração, sendo o extrato mais complexo, por incluir íons inorgânicos, normalmente ausentes nos óleos essenciais e hidrolatos (FERNANDES et al., 1978).

Efeitos semelhantes também foram demonstrados em plantas adaptógenas. Desse modo, efeitos estimulantes e depressores dose-dependentes foram observados em extratos da casca do caule de *Ptychopetalum uncinatum Anselmino* (muirapuama do Nordeste) e da raiz de *Pfaffia irsinoides Spr.* (ginseng brasileiro). (GALVÃO et al., 1996).

PRESENÇA DE ÍONS INORGÂNICOS

A presença de sódio, potássio, cálcio e outros íons inorgânicos num extrato vegetal, de alguma forma, pode ser o fator responsável por certas propriedades farmacológicas e que, portanto, não necessariamente estão relacionadas aos princípios ativos de natureza orgânica.

Deste modo, foi constatado que os efeitos cardíacos do extrato de folhas de *Ruelia sanguinea* GISELE, são devidos possivelmente à presença de potássio (FERIGOLO et al., 1989). Há, também, certa possibilidade de que o efeito hipoglicemiante de várias plantas antidiabéticas tenha alguma relação com o cromo, já que apresentam alto teor deste elemento em relação a outros vegetais. Tal hipótese foi formulada a partir de informações de que o efeito hipoglicemiante da *Atriplex halimus* persiste, após sua queima, sugerindo princípio ativo de natureza inorgânica encontrado nas cinzas (BRAGANÇA, 1996).

CONCLUSÕES

O planejamento do estudo farmacológico com plantas tidas como medicinais na forma de chás e extratos exige investigações minuciosas, em face de inúmeros fatores que comumente dificultam a comprovação em modelos animais e humanos, já que são misturas complexas e indefinidas de princípios ativos e outros secundários que, além de variarem constantemente sua composição, podem se potencializar ou antagonizar mutuamente, bem como, com certa frequência, não produzem efeitos agudos, em face de períodos de latência que podem alcançar várias semanas.

O conhecimento destes fatos contribui fundamentalmente

para a utilização racional das plantas medicinais e seus preparados com base na medicina tradicional, cabendo ao farmacêutico, em particular, estar atento quanto à orientação de utilização de chás medicinais, bem como na prática de farmacovigilância.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BONATI, A. Problems relating to the preparation and use of extracts from medicinal plants. *Fitoterapia.*, v.11, p.5-12, 1980.
- BRAGANÇA, L.A.R. Fitoquímica das plantas antidiabéticas, in BRAGANÇA, L.A.R et al. *Plantas Mediciniais Antidiabéticas*, EDUFF, Niterói. 1996, p. 10-25.
- BUTTERWECK, V. et al. Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry*, v.30, n.Suppl., p.117-124, 1997.
- CALIXTO, J.B. Fitofármacos no Brasil: agora ou nunca. *Ciência Hoje*, v.21, n.123, p.26-30, 1996.
- CALIXTO, J.B. Biodiversidade como fonte de medicamentos. *Cienc. Cult.*, v.55, n.3, p.37-39, 2003.
- CARLINI, E.A. Pesquisas com plantas brasileiras usadas em medicina popular. *Rev. Assoc. Méd. Brasil.*, v.29, n.5/6, p.109-110, 1983.
- COX, P.L.; BALICK, M.J. The ethnobotanical approach to drug discovery. *Sc. Amer.*, v.270, n.6, p.60-65, 1994.
- CYSNEIROS, R.M. et al. Purificação e atividade do(s) princípio(s) da *Cecropia glaziui*, Sneth. Responsáveis pela inibição da contração produzida por cálcio no útero despolarizado de rato. *VIII Reunião Anual da Feder. das Soc. Brasil. Biol. Experim.*, Caxambu (MG). Resumos, p.187, 1993.
- DAY, C. et al. Hypoglycaemia effect of *Momordica charantia* extracts. *Planta Medica*, v.56, n.5, p.426-29, 1990.
- EDWARDS, D.J.; BERNIER, S.M. Naringin and naringenin are not the primary CYP3A inhibitor in grapefruit juice. *Life Science*, v.59, n.13, p.1025-1030, 1996.
- ELIZABETSKY, E. Pesquisas em plantas medicinais. *Cienc. Cult.*, v.39, n.8, p.697-702, 1987.
- ELIZABETSKY, E. Etnofarmacologia. *Cienc. Cult.*, v.55, n.3, p.35-36, 2003.
- FARNSWORTH, N.R. Ethnopharmacology and future drug development: The North American Experience. *J. Ethnopharmacol.*, v.38, p.145-152, 1993.
- FARNSWORTH, N.R. et al. Las plantas medicinales em la terapéutica. *Bol. of Sanit. Panam.*, v.107, n.4, p.314-329, 1989.
- FERIGOLO, M. et al. Effect of *Ruelia sanguinea* Gisele on cardiac musculature in comparison with sodium chloride, magnesium chloride and potassium chloride, In *Simposio Br-China de química e Farmacol. de PN*, Rio de Jan., Programa e Resumos p.183, 1989.
- FERNANDES, A.A. et al. Canelas silvestres nordestinas: aspectos botânicos, químicos e farmacológicos. V Simpósio Plantas Mediciniais do Brasil. *Supl. Cienc. Cult.*, v.32, p.26-36, 1978.
- ALVÃO, S.M.P. et al. Avaliação farmacológica de plantas medicinais brasileiras com possível efeito adaptógeno I: estudos preliminares. *XIV Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil*, Florianópolis (SC) Programas e Resumos p.135, 1996.
- GOTTLIEB, O.R. Problemas relacionados com o isolamento e caracterização química dos princípios ativos das plantas medicinais do Brasil. *Arg. Inst. Biol.*, v.35, n.2, p.15-22, 1968.
- IVORRA, M.D.; PAYA, M.; VILLA, A. A review of natural products and plants on potential antidiabetic drugs. *J. Ethnopharmacol.*, v.27, p.243-75, 1989.
- KIESEWETTER, H. et al. Effect of Garlic on platelet aggregation in patients with increased risk of grivenile ischaemic attack. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v.45, p.333-36, 1993.

- LAPA, A.J. Importância da farmacologia tradicional e novas descobertas no estudo das plantas medicinais. *ARS Cvrandi*, v.6, p.46-52, 1995.
- LEÔNICIO, M.P. et al. Estudo da ação hipoglicemiante de extratos hidroalcoólicos da *Bowdichia virgillioides*, Kunth (EHA) em ratos. *IX Reunião Anual da Feder. das Soc. Brasil. Biol. Experi- m.*, Caxambu (MG). Resumos, p.208, 1994.
- LIPP, F.J. Methods for Ethnopharmacological field work. *J. Eth- nopharmacol.*, v.25, p.139-150, 1989.
- MELIS, M.J. A crude extract of *Stevia rebaudiana* increases the renal plasma flow of normal and hypertensive rats. *Braz. J. Méd. Biol. Res.*, v.29, p.5, n.669-675, 1996.
- MODESTO FILHO, J. Estudos a curto e a médio prazo da ativi- dade Hipoglicemiante da *Bumelia sartorium* Mart. (quixaba) em diabéticos não insulino dependentes. *Relatório Depto. Méd. Interna*, Centro de Cienc. Saúde, Univ. Fed. Paraíba, p.19, 1989.
- MOTHES, K. et al. *Catharanthus roseus* G. DON. *Naturwissen- schaften*, v.52, p.431, 1965.
- MOURA, T.F.A.L. et al. Estudos farmacológicos preliminares das raízes do *Limonium brasiliense* (Boiss) Kuntze, Plumbagi- naceae (baicuru). *Supl. Ciêc. Cult.*, v.37, n.7, p.815, 1985.
- PASCHOALINI, M.A. et al. Efeitos do EB aquoso de *Achyrocli- ne satureioides* (Lam) sobre o diabetes experimental. *V Reu- nião Anual da Federação das Sociedades Brasileiras Biologia Experimental*, Caxambu (MG). Resumos, p.289, 1990.
- PELT, J.M. A “revolução verde” da medicina. *O Correio da Unes- co*, v.7, n.9, p.8-16, 1979.
- PETKOV, V. Bulgária: a tradição vence o tempo. *O Correio da Unesco*, v.7, n.9, p.39-41, 1979.
- SAMPAIO, M.I.R.; CASTILHO, R.O.; KAPLAN, M.A.C. Va- lerianaceae: etnofarmacologia, farmacologia e química. *Rev. Bras. Farm.*, v.74, n.3, p.54-56, 1993.
- SILVA, M.J.M.; MELO, C.L.; VALE, M.R. Efeitos Farmacológi- cos do *Ageratum conizoides* na musculatura lisa, possivelmen- te relacionados com sistema gerador de AMPcíclico. *V Reunião Anual da Feder. das Soc. Brasil. Biol. Experi- m.*, Caxambu (MG). Resumos, p.279, 1990.
- SIXEL, P.J. Aspectos gerais no preparo e no controle de qualidade de plantas e fitoterápicos hipoglicemiantes. in BRAGANÇA, L.A.R et al. *Plantas Mediciniais Antidiabéticas*, EDUFF, Nite- ró. 1996. p.210-216.
- SIXEL, P.J. O resgate das plantas medicinais e da fitoterapia. *Rev. Centro de Ciências Médicas da UFF*, v.2, n.2, p.49-54, 1998.
- TEIXEIRA, C.C. et al. Plants employed in the treatment of diabe- tes mellitus: results of an ethnopharmacological survey in Por- to Alegre, Brazil. *Fitoterapia*, v.63, n.4, p.320-323, 1991.
- WALRANT, P.V.F. Como detectar ações farmacológicas de extratos vegetais em modelos experimentais “in vivo”? *XI Simpósio Plantas Mediciniais do Brasil*. J. Pessoa (PB). Programa e Resumos. 1990.
- WANNMACHER, L.; TEIXEIRA, C.C.; FUCHS, F.D. Plants with putative hypoglycemic and sedative effects: evaluation through clinical trials in normal volunteers. In *Simposio Brasil China de Química e farmacologia de Produtos Naturais*, Rio de Janeiro, Programa e Resumos, p.62, 1989.