Brazilian Journal of Animal and Environmental Research

Relatos do efeito cumulativo de substâncias tóxicas em bovinos

Reports of the cumulative effect of toxic substances on cattle

DOI: 10.34188/bjaerv3n2-016

Recebimento dos originais: 20/01/2020
Aceitação para publicação: 30/03/2020

Luana de Melo
Pós-graduada em Endocrinologia Veterinária pela Faculdade Venda Nova do Imigrante
Endereço: 5560 Greatpine Ln N, Zip Code 32244, Jacksonville/ Florida- United States
E-mail: melo.luana.de@gmail.com

Durinézio José de Almeida
Doutor em Biologia das Interações Orgânicas Universidade Estadual de Maringá
Instituição: Centro Universitário Campo Real
Endereço: R: Comendador Norberto, 1299 - Santa Cruz - CEP: 85015-240
E-mail: durinezio@gmail.com

RESUMO
A bovinocultura de corte no Brasil é fundamentalmente organizada por sistemas de pastagens. Estima-se que 80% dos quase 60 milhões de hectares das áreas de pastagens na região de cerrados apresentam algum estágio de degradação. Como exemplo, temos a degradação pelo manejo incorreto das pastagens que algumas vezes resulta em infestação por plantas tóxicas. As plantas ao competirem pelos fatores de crescimento, contribuem para a queda da capacidade de base da pastagem e aumentam o tempo para a formação e recuperação do pasto. Os animais ao ingerirem essas plantas podem desenvolver feridas e/ou intoxicação. O consumo dessas plantas pelos animais de produção resulta em prejuízos econômicos por intoxicações. Na pecuária, as ingestões de plantas tóxicas representam uma significativa causa de prejuízos econômicos uma vez que influenciam diretamente na produção animal. Dentre as plantas tóxicas encontradas em solos brasileiros, a *Palicourea marcgravii* St. Hil. É a mais importante de morte súbita nos bovinos. A intoxicação por plantas está entre as três causas mais comuns de mortes de bovinos adultos no Brasil. Na região Norte do país, plantas tóxicas são a principal *causa mortis* desses animais, sendo responsáveis por mais óbitos do que a raiva e o botulismo. As plantas tóxicas também podem causar morte ao homem.

Palavras-chave: Bovinocultura, Pastagens, Plantas Tóxicas, Morte súbita, Pecuária.

ABSTRACT
Beef cattle in Brazil is fundamentally organized by pasture systems. It is estimated that 80% of the almost 60 million hectares of pasture areas in the cerrados region show some stage of degradation. As an example, we have the degradation due to incorrect management of pastures that sometimes results in infestation by toxic plants. When plants compete for growth factors, they contribute to the decrease of the basic pasture capacity and increase the time for formation and recovery of pasture. Animals ingesting these plants can develop wounds and / or intoxication. The consumption of these plants by farm animals results in economic losses due to poisoning. In livestock, ingestions of toxic plants represent a significant cause of economic losses since they directly influence animal production. Among the toxic plants found in Brazilian soils, *Palicourea marcgravii* St. Hil. it is the most important of sudden death in cattle. Plant poisoning is among the three most common causes of adult cattle deaths in Brazil. In the northern region of the country, toxic plants are the main cause of

death for these animals, being responsible for more deaths than rabies and botulism. Toxic plants can also cause death to man.

Keywords: Cattle farming, Pastures, Toxic Plants, Suddendeath, Livestock.

1 INTRODUÇÃO

A bovinocultura de corte no Brasil é fundamentalmente organizada por sistemas de pastagens. Estima-se que 80% dos quase 60 milhões de hectares das áreas de pastagens na região de cerrados apresentam algum estágio de degradação (MACEDO et al., 2000). Como exemplo, temos a degradação pelo manejo incorreto das pastagens que algumas vezes resulta em infestação por plantas tóxicas. As plantas ao competirem pelos fatores de crescimento, contribuem para a queda da capacidade de base da pastagem e aumentam o tempo para a formação e recuperação do pasto. Os animais ao ingerirem essas plantas podem desenvolver feridas e/ou intoxicação. Segundo Carvalho (2009), o consumo dessas plantas pelos animais de produção resulta em prejuízos econômicos por intoxicações. Na pecuária, as ingestões de plantas tóxicas representam uma significativa causa de prejuízos econômicos uma vez que influenciam diretamente na produção animal (BARBOSA et al., 2007).

As perdas econômicas podem ser classificadas como diretas e indiretas. No caso de perdas diretas, ocorrem óbitos de animais, queda dos índices reprodutivos, abortos, infertilidade, malformações fetais, redução da produtividade nos animais sobreviventes e outras alterações ocasionadas por enfermidades subclínicas, acarretando prejuízos na produção de leite, carne ou lã e ainda, aumentando a susceptibilidade a outras doenças devido à supressão imunológica. No caso de perdas indiretas o prejuízo está entorno dos gastos para se controlar as plantas tóxicas nas pastagens (RIET-CORREA et al., 1993). Dentre as plantas tóxicas encontradas em solos brasileiros, a *Palicourea marcgravii* St. Hil. É a mais importante de morte súbita nos bovinos (TOKARNIA et al., 1979). A intoxicação por plantas está entre as três causas mais comuns de mortes de bovinos adultos no Brasil. Na região Norte do país, plantas tóxicas são a principal *causa mortis* desses animais, sendo responsáveis por mais óbitos do que a raiva e o botulismo. As plantas tóxicas também podem causar morte ao homem. Gorniaket al. (1987) afirmam ser possível encontrar o princípio tóxico de uma planta consumida por bovinos no leite consumido pelo homem. Algumas plantas são ricas em alcaloides pirrolizidínicos, podendo provocar efeitos tóxicos e carcinogênicos no fígado do homem (ALLEN et al.,1975, citado por ANDRADE, 2007).

Pode-se definir como planta tóxica de interesse pecuário, aquela que quando ingerida pelos animais domésticos, sob condições naturais, causa danos à saúde ou até a morte, ou seja, aquela que

produz quadros clínico-patológicos em condições naturais. Além disso, a toxicidade da planta deve ser comprovada experimentalmente. A grande maioria das plantas tóxicas tem ação remota, isto é, o princípio tóxico não afeta o tubo digestivo, é absorvido pela mucosa gastrintestinal, e através da circulação-porta, é levado ao fígado. Antes de chegar ao fígado, a microflora ruminal pode modificar a toxicidade do que é ingerido, por processos de degradação ou fixação de toxinas. No fígado, a estrutura da toxina pode sofrer processos de oxidação, redução e desdobramentos, e só então cai na corrente sanguínea geral, alcançando tecidos e órgãos (ROSETTI e CORSI, 2009*).* O efeito cumulativo é uma propriedade de certas substâncias não serem eliminadas do organismo dos seres vivos. Isso significa que mesmo em pequeníssimas doses, se algum ser vivo estiver em contato constante com essa substância, poderá vir a acumular uma tal quantidade em seu organismo que poderá ser intoxicado ou envenenado por essa substância e poderá ser levado à morte.

No Brasil, as plantas que causam morte-súbita em bovinos pertencem a três famílias botânicas: *Rubiaceae, Bignoniaceae e Malpighiaceae.* Os animais aparentemente sadios, de súbito caem ao solo, e morrem em questão de minutos. O quadro clínico patológico sugere que essas plantas interfiram no funcionamento cardiovascular, levando a morte por insuficiência cardíaca aguda (TOKARNIA et al., 2004). A ação tóxica de uma planta se deve a presença de constituintes químicos, ou princípios ativos tóxicos, encontrados nos vegetais. Dentre os principais metabólitos causadores de intoxicação estão as toxalbuminas (ricina e curcina), provenientes do metabolismo primário das plantas; alcalóides, terpenos e compostos fenólicos diversos, do metabolismo secundário. Deve destacar ainda, que a intoxicação vai depender da quantidade de substância tóxica absorvida, da natureza dessa substância e da via de introdução (HARAGUCHI, 2003). Fonseca e Pereira, (2004) destacam a toxicidade de plantas que causam modificações genéticas.

Estas substâncias, denominadas Genotoxinas**,** agem no organismo provocando alterações hereditárias ou letais, bem como anomalias neurológicas. Causam modificações genéticas. Segundo Varanga (2006) as genotoxinas têm propriedades químicas e físicas que permitem sua interação com os ácidos nucléicos, sobre tudo com o DNA. RIET-CORREA e MEDEIROS (2001), enfatizam o risco que a ingestão de plantas tóxicas pelos animais pode causar ao homem. O consumo de leite, carne, ovos ou outros produtos de origem animal pode conter toxinas transferíveis. Segundo os autores, o consumo de leite de vacas em pastagens invadidas por *Eupatorium rugosum*, nos Estados Unidos, é responsável por uma doença conhecida como enfermidade do leite (“milksickness”) que pode ocasionar a morte de pessoas devido à presença de alcaloides pirrolizidínicos. O presente artigo, visa destacar relatos do efeito cumulativo de substâncias tóxicas no organismo de bovinos adultos, pesquisou-se e enfatizou-se alguns casos.

Brazilian Journal of Animal and Environmental Research

2 DESENVOLVIMENTO

Senecio spp., são plantas tóxicas de importância na Região Sul do Brasil, têm sido referidas entre as principais causas de morte em bovinos nas regiões central (RISSI et al., 2007, LUCENA et al., 2010) e sul do Rio Grande do Sul (KARAM et al., 2004; SCHILD et al., 2008) e foram responsabilizadas por aproximadamente 50% das mortes de bovinos atribuídas à intoxicação por plantas no Rio Grande do Sul (RS), nos anos de 1978 a 1998 (RIET-CORREA et al., 2009). Além dos prejuízos na bovinocultura, há registros de mortalidade em equinos (GAVA e BARROS 1997), ovinos (ILHA et al., 2001) e búfalos (CORREA et al., 2008), intoxicados pela planta.

Diferentes autores destacam, que metais pesados, quando associados à suplementos alimentares, podem causar alterações orgânicas importantes, modificando a performance dos animais (LOBÃO, 1977; MALETTO, 1986; ASSOCIATION OF AMERICAN FEED CONTROL OFFICIALS INCORPORATED, 2001). Embora a comercialização do monofluoroacetato (MF) tenha sido suspensa (BRASIL, 1997), a intoxicação criminosa por essa substância ainda tem ocorrido no Brasil, sendo que esse composto seja armazenado sob condições adequadas, permanece inalterado por muitas décadas (EISLER, 1995). Outro aspecto significativo relaciona-se ao fato do MF ser considerado por alguns como o princípio tóxico das chamadas plantas brasileiras que causam morte súbita (PBCMS), responsáveis por sérios prejuízos econômicos à pecuária brasileira.

DÖBEREINER e TOKARNIA (1959) verificaram no rim de bovinos intoxicados por *Palicourea marcgravii*, uma lesão por eles designada degeneração hidrópico-vacuolar (DHV) dos túbulos uriníferos contorcidos distais, que consideram típica para essa intoxicação e de grande valor diagnóstico, em função de sua distribuição peculiar, quase única a esses túbulos e pela marcada cariopicnose. Mais tarde, verificou-se que tal lesão também aparecia no rim de grande parte dos animais intoxicados com doses únicas de todas as outras onze PBCMS e, em parte menor dos bovinos e ovinos que ingerem frações diárias da dose letal de algumas plantas desse grupo (TOKARNIA et al., 2000).

Palicourea marcgravii St. Hill. É uma planta da família *Rubiaceae* conhecida como "cafezinho", "vick" e "erva-de-rato", tem como princípio tóxico o ácido monofluoracético. Esta planta é encontrada em regiões de boa pluviosidade e terra firme, podendo ocorrer, em matas secundárias, áreas de meia-sombra como capoeiras e pastos recém-formados. Ela necessita de sombra. Em condições naturais a intoxicação por *P. marcgravii* acomete os bovinos e, em raros casos, os caprinos, sendo desconhecidos casos em ovinos. A razão segundo TOKARNIA et al. (2000), seria pelo fato de que os locais de distribuição da planta não coincidem com o local de criação dessas espécies animais.

Há a hipótese de que a planta possui boa palatabilidade, tendo em vista que os bovinos a consomem em qualquer época do ano, mesmo em pastos com forragens abundantes.

PINTO JUNIOR (2005), avaliou o efeito cumulativo da toxidez da planta no organismo do animal, e comprovou que a espécie tem seu princípio tóxico acumulado nos tecidos, quando ingerida em sub-dosagens, dia após dia, até atingir a dose letal. Em experimentos foi visto que tanto as folhas quanto os frutos são tóxicos, sendo a dose letal de folhas frescas 0,6 g/kg para bovinos, ovinos, caprinos e equinos. Sabe-se que pela dessecagem a planta não perde o princípio tóxico, mas quando guardada em sacos de pano e na sombra perde a toxidade em pelo menos cinco anos (PACHECO e CARNEIRO, 1932; TOKARNIA e DÖBEREINER, 1986; TOKARNIA et al., 1986; TOKARNIA et al., 1991; TOKARNIA et al.,1993). Segundo MARÇAL et al. (1999) suplementos minerais com restrito controle de qualidade por parte dos fabricantes, podem conter metais pesados suficientes para causar alterações clínicas importantes em bovinos, principalmente alterações reprodutivas como degeneração testicular em touros e acúmulo em ovários, causando aciclia em vacas e interferências no ciclo reprodutivo.

Do ponto de vista toxicológico o alumínio é causa comum de intoxicação em bovinos, sobretudo animais jovens, normalmente associada à ingestão de alimentos contaminados. Os efeitos tóxicos manifestam-se por encefalopatia (CRAPPER e TOMKO, 1975; ALFREY et al., 1976) e efeitos teratogênicos e carcinogênicos (SORENSON et al., 1974), podendo se acumular em tecidos dos animais e ser eliminado através de produtos e/ou subprodutos de origem animal, como a carne (JUNQUEIRA, 1993) e o leite (ANDRIGUETTO et al.,1990), o que representa riscos à saúde pública.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ação tóxica de uma planta se deve à presença de constituintes químicos, ou princípios ativos tóxicos, encontrados nos vegetais. Dentre os principais metabólitos causadores de intoxicação estão as toxalbuminas (ricina e curcina), provenientes do metabolismo primário das plantas, alcalóides, terpenos e compostos fenólicos diversos, do metabolismo secundário. A intoxicação vai depender da quantidade de substância tóxica absorvida, da natureza dessa substância e da via de introdução. A toxicidade das plantas causa modificações genéticas, perdas econômicas e podem deixar resíduos no leite e carne, que quando consumidos pelo homem, pode causar intoxicação e morte. Do ponto de vista toxicológico o alumínio é causa comum de intoxicação em bovinos, sobretudo animais jovens, normalmente associada à ingestão de alimentos contaminados.

REFERÊNCIAS

MACEDO, M. C. M.; RICHEL, A. N.; ZIMMER, A. H. Z. **Degradação e alternativas de recuperação e renovação de pastagens.** Campo Grande: EMBRAPA–MCNPGC, 4 p. (Comunicado Técnico 62), 2000.

CARVALHO, G. D.; NUNES, L. C.; Bragança, H. B. N.; Porfírio, L. C. Principais plantas toxicas causadoras de morte súbitas em bovinos no estado do Espírito Santo - Brasil. Revisão Bibliográfica. **Archivos de zootecnia** v. 58, 2009. p. 87-98

BARBOSA, R. R.; FILHO, M. R. R.; SILVA, I. P. DA; SOTO-BLANCO, B. Plantas tóxicas de interesse pecuário: importância e formas de estudo. **Acta Vet. Bras.** v.1, n.1, p.1-7, 2007.

RIET-CORREA, F.; MENDEZ, M. C.; SCHILD, A. L**. Intoxicações por plantas e micotoxicoses em animais domésticos.** Montevideo: Editorial Hemisfério Sur, 1993. 340p.

TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; FREITAS, M. **Plantas tóxicas da Amazônia a bovinos e outros herbívoros.** Manaus: INPA, 1979. 95 p.

GÓRNIAK, S.L.; PALERMO NETO, J.; SPINOSA, H.S. Plantas tóxicas de interesse agropecuário: *Palicourea marcgravii*. **A Hora Veterinária,** Ano 7, 39:40-44. 1987

ANDRADE D. A. **Caracterização morfológica e citogenética de sementes e plântulas de algumas espécies de plantas tóxicas.** Dissertação de mestrado, Jaboticabal – SP, 2007.

ROSETTI, A.C.; CORSI, M... **Plantas tóxicas de interesse pecuário.** Disponível em: <www.projetocapim.com.br>. Acesso em: 21 abr. 2020.

TOKARNIA C.H.; BARBOSA J.D.; OLIVEIRA C.M.C.; BRITO M.F.; OLIVEIRA R.B.; BARBAS L.A. Aspectos epidemiológicos e clínico-patológicos comparados da intoxicação por *Arrabidaea bilabiata* (Bignoniaceae) em búfalos e bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro, v.24, n.2, p. 74-79, 2004.

HARAGUCHI, M. **Plantas tóxicas de interesse na pecuária.** Biológico, v.65, n.1/2, p.37-39, 2003.

FONSECA, C. A.; PEREIRA, D. G. Aplicação da genética toxicológica em planta com atividade medicinal. ***Infarma*.** v.16, p.7-8, 2004.

VARANDA, E. A. Atividade mutagênica de plantas medicinais. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.,** v. 27, n.1, p.1-7, 2006.

RISSI D.R.; RECH R.R., PIEREZAN F.; GABRIEL A.L.; TROST M.E.; BRUM J.S., KOMMERS G.D. E BARROS C.S.L. Intoxicações por plantas e micotoxinas associadas a plantas em bovinos no Rio Grande do Sul: 461 casos. **Pesq. Vet. Bras.** 27:261-268, 2007.

LUCENA R.B.; RISSI D.R., MAIA L.A.; DANTAS A.F.M.; FLORES M.A.; NOBRE V.M.T.; RIET-CORREA F. E BARROS C.S.L. Intoxicação por alcaloides pirrolizidínicos em ruminantes e equinos no Brasil. **Pesq. Vet. Bras**. 30(5):447- 452, 2010.

SCHILD A.L.; FERREIRA J.L.M.; LADEIRA S.R.L.; SOARES M.P.; GRECCO F.B.; MAR-COLONGO-PEREIRA C. e FISS L. **Doenças diagnosticadas pelo Laboratório regional de Diagnóstico no ano 2007. Boletim do Laboratório Regional de Diagnóstico.** Editora Universitária, UFPel, Pelotas, p.60-63, 2008.

KARAM F.S.C.; SOARES M.P.; HARAGUCHI M.; RIET-CORREA F.; MÉNDEZ M.C. e JA-RENKOW J.A. Aspectos epidemiológicos da seneciose na região sul do Rio Grande do Sul**. Pesq. Vet. Bras**. 24(4):191-198, 2004.

RIET-CORREA F.; MEDEIROS R.M.T.; PFISTER J.; SCHILD A.L. e DANTAS A.F.M. **Poisonings by Plants, Mycotoxins and Related Substances in Brazilian Livestock.** UFCG, Campina Grande/PB. 246p, 2009.

GAVA A. e BARROS C.S.L. *Senecio* spp. poisoning of horses in southern Brazil. **Pesq. Vet. Bras.** 17(1):36-40, 1997.

ILHA M.R.; LORETTI A.P.; BARROS S.S. e BARROS C.S.L. Intoxicação espontânea por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em ovinos no Rio Grande do Sul. **Pesq. Vet. Bras**. 21:123-138, 2001.

CORRÊA A.M.R.; BEZERRA P.S.J.; PAVARINI S.P.; SANTOS A.S.; SONNE L.; ZLOTOWSKI P.; GOMES G. e DRIEMEIER D. *Senecio brasiliensis* (*Asteraceae)* poisoning in Murrahbuffaloes in Rio Grande do Sul. **Pesq. Vet. Bras**. 28(3):187-189, 2008.

LOBÃO, A.O. Mineralização de bovinos de corte. In: SIMPÓSIO SOBRE PECUÁRIA DE CORTE, 1977, Presidente Prudente. **Anais**... Jaboticabal: UNESP, 1977. p. 120-135.

MALETTO, S. Correlação da nutrição mineral e a sanidade. In: SEMINÁRIO SOBRE NUTRIÇÃO MINERAL, 1986, São Paulo. **Anais**... São Paulo: 1986. p.38.

ASSOCIATION OF AMERICAN FEED CONTROL OFFICIALS INCORPORATED. **Official guidelines for contaminant levels permitted in mineral feed ingredients**. Indiana: AOAC. 2001. 34 p.

BRASIL, 1997. **Normas Gerais para Registro de Desinfetantes Domissanitários.** Portaria nº 321, de 28 de julho de 1997. Disponível em <http://www.pragas.com.br/legislacao/bancodedados/port321-97.php> Acesso em 15 fev. 2020.

EISLER R. 1995. **Sodium monofluoroacetate (1080) hazards to fish, wildlife, and invertebrates: A synoptic review.** Biological Report 27, U.S. National Biological Service, Patuxent Environmental Science Centre. 52p.

DÖBEREINER J. e TOKARNIA C.H. Intoxicação de bovinos pela "erva-de-rato" (*Palicourea marcgravii* St. Hill.) No vale do Itapicuru, Maranhão**. Arqs Inst. Biol. Anim**., Rio de J., 2:83-91, 1959.

TOKARNIA C.H.; DÖBEREINER J. e PEIXOTO P.V. **Plantas Tóxicas do Brasil.** Editora Helianthus, Rio de Janeiro, 2000. 310p.

PINTO JÚNIOR, W. **Os perigos que rodam bovinos e bubalinos nas pastagens paraenses**. 2006. Disponível em: <https://http://www.ufpa.br/beirado rio/arquivo/beira37/noticias/noticia3.htm>. Acesso em: 12. jan. 2020.

PACHECO, G.; CARNEIRO, V. Estudos experimentais sobre plantas tóxicas. I. Intoxicação dos animais pela "erva de rato da mata". **Revta Soc. Paulista Méd. Vet**., 2(2-3):23-46. 1932.

TOKARNIA, C.H.; PEIXOTO P.V. e DOBEREINER J. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em ovinos**. Pesq. Vet. Bras.**, 6(4):121-131. 1986.

TOKARNIA C.H. e DÖBEREINER J. Intoxicação por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em bovinos no Brasil**. Pesq. Vet. Bras.** 6(3):73-78.1986.

TOKARNIA C.H.; PEIXOTO P.V. e DÖBEREINER J. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em caprinos. **Pesq. Vet. Bras**. 11(3/4): 65-70. 1991.

TOKARNIA C.H.; COSTA E.R.; BARBOSA J.D.; ARMIÉN A.G. e PEIXOTO P.V. Intoxicação experimental por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em eqüinos. **Pesq. Vet. Bras.** 13(3/4):67-72. 1993.

MARÇAL, W. S.; GASTE, L.; LIBONI, M.; PARDO, P. E.; NASCIMENTO, M. R.; HISASI, C. S. Lead Concentration in mineral salt mixtures used in beef cattle food supplementation in Brazil. **Veterinarski Arhiv,** v.69, n.6, p.349-355, 1999.

CRAPPER, D. R.; TOMKO, G. T. Neuronal correlates of an encephalopathy associated with aluminum neurofibrillary degeneration. **Brain Research**, v. 97, p. 253-264, 1975.

ALFREY, A. C.; LE Gendre, G. R.; KACHNY, W.D. *The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication.* ***New England Journal of Medicine***, v.294, p. 184-188, 1976.

SORENSON, J.R.J.; CAMPBELL, I.R.; TEPPER, L.B.; LINGG, R.D. 1974. Aluminum in the environment and human health. Environ. **Health Perspect**, v.8, p.3-95, 1974.

JUNQUEIRA, O. M. Metais pesados contaminam carne. **Avicultura e Suinocultura Industrial**, São Paulo, n.38, p. 27-29, 1993.

ANDRIGUETO, J. M.; PERLY, L.; MINARDI, I.; GEMAEL, A.; FLEMING, J. S.; SOUZA, G.A.; BONA FILHO, A. **Os princípios nutritivos e suas finalidades**. In: ANDRIGUETO, J. M.; PERLY,

L.; MINARDI, I.; GEMAEL, A.; FLEMING, J. S.; SOUZA, G.A.; BONA FILHO, A. **Nutrição animal**. 4.ed. São Paulo: Nobel, 1990. p.189-255.