

PRÊMIO UNIFESO DE INCENTIVO À PRODUÇÃO ACADÊMICA

2024



FUNDAÇÃO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS – FESO

Antônio Luiz da Silva Laginestra
Presidente

Jorge Farah
Vice-Presidente

Luiz Fernando da Silva
Secretário

Carlos Alberto Oliveira Ramos da Rocha
José Luiz da Rosa Ponte
Paulo Cezar Wiertz Cordeiro
Wilson José Fernando Vianna Pedrosa
Vogais

Luis Eduardo Possidente Tostes
Direção Geral

Michele Mendes Hiath Silva
Direção de Planejamento

Solange Soares Diaz Horta
Direção Administrativa

Fillipe Ponciano Ferreira
Direção Jurídica

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS – UNIFESO

Verônica Santos Albuquerque
Reitora

Roberta Montello Amaral
Direção de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão

Mariana Beatriz Arcuri
Direção Acadêmica de Ciências da Saúde

Vivian Telles Paim
Direção Acadêmica de Ciências e Humanas e Tecnológicas

Marcelo Siqueira Maia Vinagre Mocarzel
Direção de Educação a Distância

HOSPITAL DAS CLÍNICAS COSTANTINO OTTAVIANO – HCTCO

Rosane Rodrigues Costa
Direção Geral

CENTRO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS – CESO

Roberta Franco de Moura Monteiro
Direção

CENTRO CULTURAL FESO PROARTE – CCFP

Edenise da Silva Antas
Direção

Copyright© 2024
Direitos adquiridos para esta edição pela Editora UNIFESO

EDITORA UNIFESO

Comitê Executivo

Roberta Montello Amaral (Presidente)
Anderson Marques Duarte (Coordenador Editorial)
Jucimar André Secchin (Coordenador de Pesquisa)

Conselho Editorial e Deliberativo

Roberta Montello Amaral
Mariana Beatriz Arcuri
Verônica dos Santos Albuquerque
Vivian Telles Paim

Assistente Editorial

Matheus Moreira Nogueira

Revisor

Anderson Marques Duarte

Formatação

Matheus Moreira Nogueira

Capa

Gerência de Comunicação

C389 Centro Universitário Serra dos Órgãos.
Prêmio Unifeso de incentivo à produção acadêmica 2024 / Centro
Universitário Serra dos Órgãos. – Teresópolis: Editora UNIFESO, 2024.
108 f. : il. color.

ISBN 978-65-87357-70-6

1. Ensino Superior. 2. Produção Acadêmica. 3. Unifeso. I. Título.

CDD 378.007

EDITORA UNIFESO

Avenida Alberto Torres, nº 111

Alto - Teresópolis - RJ - CEP: 25.964-004

Telefone: (21) 2641-7184

E-mail: editora@unifeso.edu.br

Endereço Eletrônico: <http://www.unifeso.edu.br/editora/index.php>

SUMÁRIO

PREFÁCIO	5
A CORREÇÃO MONETÁRIA DAS MULTAS DO CADE EM ATOS DE CONCENTRAÇÃO NA PERSPECTIVA DA ANÁLISE ECONÔMICA DO DIREITO.....	6
Fernando Rangel Alvarez dos Santos	
DA AGRICULTURA À PANDEMIA: A EVOLUÇÃO DOS TERMOS BIOSSEGURANÇA, BIOPROTEÇÃO E BIODEFESA.	19
Daniel Vidal Perez, Samira Scoton, Claudio Rodrigues Corrêa	
UM ESTADO DA ARTE SOBRE O ENSINO MÉDIO INTEGRADO À EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA: TENSIONAMENTOS E PROPOSITURAS NOS INSTITUTOS FEDERAIS	37
Arthur Rezende da Silva, Marcelo Siqueira Maia Vinagre Mocarze	
ASSOCIATION BETWEEN PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS IN HUMAN MILK AND THE INFANT GROWTH AND DEVELOPMENT THROUGHOUT THE FIRST YEAR POSTPARTUM IN A COHORT FROM RIO DE JANEIRO, BRAZIL	50
Ana Lorena Lima Ferreira, Nathalia Freitas-Costa, Samary da Silva Rosa Freire, Amanda Caroline Cunha Figueiredo, Marina Padilha, Nadya Helena Alves-Santos and Gilberto Kac	
FIRST MICROSCOPIC AND MOLECULAR PARASITOLOGICAL SURVEY OF <i>STRONGYLUS VULGARIS</i> IN BRAZILIAN PONIES	72
André Vianna Martins, Aline de Lima Coelho, Laís Lisboa Corrêa, Mariana Santos Ribeiro, Lucas Fernandes Lobão, João Pedro Siqueira Palmer, Lucas Cavalcante de Moura, Marcelo Beltrão Molento, Alynne da Silva Barbosa	
THERAPEUTIC POTENTIAL OF BIOACTIVE COMPOUNDS FROM <i>BRUGMANSIA SUAVEOLENS</i>.....	82
Sandro Pinheiro da Costa, Raphaela Aparecida Schuenck-Rodrigues, Verônica da Silva Cardoso, Simone Sacramento Valverde, Alane Beatriz Vermelho, Eduardo Ricci-Júnior	

PREFÁCIO

É com imenso prazer que apresentamos esta coletânea de artigos vencedores do Prêmio de Produção Acadêmica do Unifeso. Este prêmio, que reconhece a excelência em pesquisa, reflete o compromisso de nossa instituição com a construção e disseminação do conhecimento. Os trabalhos aqui reunidos são fruto de um esforço contínuo de nossos professores e pesquisadores em buscar soluções para os desafios contemporâneos, além de contribuir de maneira significativa para suas respectivas áreas de estudo.

A diversidade dos temas abordados reflete a amplitude do pensamento crítico e a capacidade de nossos acadêmicos em dialogar com questões de relevância local e global, promovendo um impacto positivo tanto na academia quanto na sociedade.

O ano de 2023 foi especialmente significativo para a pesquisa no Unifeso, marcado por avanços notáveis e conquistas que elevaram o padrão de produção acadêmica em nossa instituição. Neste contexto, cabe destacar o trabalho do Conselho Deliberativo e da Direção Geral da Feso que apoiam e incentivam a pesquisa. Com uma visão clara de futuro e um comprometimento inabalável com a qualidade acadêmica, a Reitoria tem implementado políticas e ações que fortalecem o ambiente de pesquisa, proporcionando as condições necessárias para que nossos pesquisadores possam desenvolver suas atividades com excelência e rigor científico. Este suporte tem sido crucial para consolidar o Unifeso como uma referência em produção acadêmica.

Ao folhear as páginas deste livro, o leitor encontrará um rico panorama de investigações que não apenas ilustram a excelência acadêmica, mas também inspiram futuras gerações de pesquisadores. Esta obra é um tributo ao espírito investigativo e ao compromisso com a educação de qualidade, que são marcas indelévels da nossa instituição.

Boa leitura!

Verônica Santos Albuquerque

Reitora

A CORREÇÃO MONETÁRIA DAS MULTAS DO CADE EM ATOS DE CONCENTRAÇÃO NA PERSPECTIVA DA ANÁLISE ECONÔMICA DO DIREITO

Fernando Rangel Alvarez dos Santos¹

INTRODUÇÃO

A correção monetária, oficialmente instituída em 1964 pela Lei nº 4357, tornou-se um instituto presente em praticamente todas as relações jurídicas em que se estipulava quantia em moeda para pagamento de determinada obrigação. O contexto inflacionário, e posteriormente, hiperinflacionário, foi determinante para que tal mecanismo permanecesse no arcabouço jurídico nacional. Após o Plano Real, ocorreu o inverso na legislação com o firme propósito de se retirar do ordenamento jurídico nacional, a correção monetária, com o advento da Lei nº 10.192, de 2001, todavia o que se observa é que, até os dias atuais, a correção monetária instituída em diversas leis para diferentes relações jurídicas, ainda existe.

Em tal contexto, surge a seguinte indagação: em nome da defesa da concorrência e da proteção da livre iniciativa, é admissível a aplicação de correção monetária em multas aplicadas pelo Conselho Administrativo de Defesa Econômica (CADE) para atos de concentração? Tal penalidade se configura nos limites dos princípios do direito administrativo sancionador? A pesquisa situou-se em tal problemática, investigando a hipótese mencionada, utilizando como fontes, não somente a doutrina jurídica nacional, como também os conhecimentos da ciência econômica para explicar as origens da correção monetária, como as funções da moeda.

A investigação iniciou-se nas origens históricas da correção monetária e, em paralelo, buscou a explicar como ocorre a penalidade de multa aplicada para atos de concentração, e suas limitações jurídicas. A pesquisa teve como suporte metodológico a análise econômica do direito para verificar o possível excesso na aplicação da correção monetária.

Em que pese a defesa da concorrência ser fundamento da ordem econômica, os resultados apontam para uma excessiva penalização no mecanismo de aplicação da correção monetária para as multas aplicadas pelo CADE em processos de atos de concentração.

1. CORREÇÃO MONETÁRIA – TEORIA E CARACTERÍSTICAS

A correção monetária e seus consectários não têm origem nacional, como também o seu uso e prática também estão presentes em outros países, a exemplo da França.² Para compreensão do seu mecanismo, se faz necessária a descrição da sua trajetória e das suas origens.

1 Estágio Pós-doutoral UFF (2020-2021). Doutor em Direito pela Universidade Veiga de Almeida (2019). Mestre em Direito (2007) pela UNESA. Advogado. Pesquisador do Research Group on Global Comparative Law: Governance, Innovation and Sustainability – GGINNS. Professor no CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS (UNIFESO)

2 Na França existe uma legislação específica para a matéria monetária, o *Code monétaire et financier* (Código monetário e financeiro) que não regulamenta a correção monetária em si, mas traz regras sobre os limites e possibilidades da indexação das relações jurídicas:

“Section 1 : L’indexation - Article L112-1 Modifié par Ordonnance n°2009-15 du 8 janvier 2009 - art. 6 - Sous réserve des dispositions du premier alinéa de l’article L. 112-2 et des articles L. 112-3, L. 112-3-1 et L. 112-4, l’indexation automatique des prix de biens ou de services est interdite. Est réputée non écrite toute clause d’un contrat à exécution successive, et notamment des baux et locations de toute nature, prévoyant la prise en compte d’une période de variation de l’indice supérieure à la durée

1.1 Correção monetária – histórico e origens

À norma do “Act for maintenance of the Colleges in the Universities, and of Winchester and Eaton” é atribuída a origem da correção monetária, tendo sido instituída no sistema inglês do século XVI.³ Tal norma foi editada pela rainha Elizabeth I em 1575 e pretendia criar fontes de recursos para a manutenção das instituições de ensino superior de Cambridge, Winchester e Eaton. Tal ideia é expressa no que se poderia apelidar de ‘exposição de motivos’ da norma catalogada no compêndio legislativo “*The Statutes at large from the Firth year of Q. Mary to the Thirty-fifth year of Q. Elizabeth*”: *That all grants, immunities, and liberties given to the universities of Cambridge and Oxford, or to any colleges of Eaton and Winchester, and unto every or any of them... [...].* Em tradução livre: ‘Que todos os subsídios ou concessões, imunidades e liberdades concedidas às universidades de Cambridge e Oxford, ou a quaisquer faculdades de Eaton e Winchester e a todas ou quaisquer delas...’. Já no texto da norma, o que se concebe com ‘embrião’ da ideia de ‘correção monetária’ seria a parte que determina como seria parte do pagamento:

For the better maintenance of Learning and the better Relief of Scholars in the University of Cambridge and Oxford, and the Colleges of Winchester and Eaton, be it enacted [...] shall make any lease for life, lives or years of any farm, or any lands..., except that the one third part at the least of the old rent be reserved and paid in Corn for the said Colleges, Cathedral Church, Halls and Houses; that is to say, in good Wheat after six shillings and eight pence the quarter or under, and good Malt at five shillings the quarter or under, to be delivered yearly, upon days prefixed, at the said Colleges, Cathedral Church, Halls or Houses in ready money at the election of the said leases, their executors, administrators and assigns after the rate of the best wheat and malt in the market of Cambridge [...] And that all leases otherwise hereafter to be made, and all collateral bonds and assurance to the contrary, by any of the said corporations, shall be void in Law to all intents and purposes: the same wheat, malt, or the money coming of the same to be expended [...]⁴

No que tange ao ‘valor atualizado’, expressão explicada por Caldas (1996) como origem do instituto da correção monetária, discorda-se, pelos seguintes motivos: 1) o que foi criado seria uma rudimentar ‘moeda’, que expressasse a função meio de pagamento, e não a atualização do padrão monetário; 2) a ideia de se pagar sempre na ‘melhor safra’ não induz à ‘atualização’, mas sim a um padrão de troca,

s'écoulant entre chaque révision.

Est interdite toute clause d'une convention portant sur un local d'habitation prévoyant une indexation fondée sur l'indice « loyers et charges » servant à la détermination des indices généraux des prix de détail. Il en est de même de toute clause prévoyant une indexation fondée sur le taux des majorations légales fixées en application de la loi n° 48-1360 du 1er septembre 1948, à moins que le montant initial n'ait lui-même été fixé conformément aux dispositions de la dite loi et des textes pris pour son application.”

- 3 Neste sentido (Caldas, 1996, p. 101) Outros autores, citando Caldas (1996) atribuem a mesma origem à correção monetária: “A origem da correção monetária data de 1575, na Inglaterra, em virtude do *Act for maintenance of the Colleges in the Universities, and of Winchester and Eaton*, norma segundo a qual as referidas escolas deveriam pagar o arrendamento conforme valor atualizado pela melhor cotação do trigo e do malte no mercado de Cambridge (CALDAS, 1996).” (FRANCO, ADVOCEF, 2014, p. 91). No mesmo sentido: Scavone (2003, p. 278): “Segundo Pedro Frederico Caldas, a origem da correção monetária data de 1575, na Inglaterra, em virtude do *Act for maintenance of the Colleges in the Universities, and of Winchester and Eaton*, norma segundo a qual. [...].”
- 4 Em tradução livre: “Para melhor manutenção do aprendizado e melhor assistência de acadêmicos na Universidade de Cambridge e Oxford, e nas faculdades de Winchester e Eaton, seja promulgada, [...] fará qualquer aluguel/arrendamento por pessoa, pessoas ou anos de qualquer fazenda, ou qualquer terras..., exceto que a parte de um terço ao menos da renda antiga seja reservada e paga em milho para as Faculdades, Igreja Catedral, Salões e Casas citadas; isto é, no trigo bom acima de seis xelins e oito centavos o quarto ou abaixo, e bom Malte em cinco xelins o quarto ou abaixo, e ser entregue anualmente, em dias prefixados, nos ditos Colégios, Igreja Catedral, Salões ou Casas em dinheiro pronto para a eleição dos referidos arrendamentos, seus executores, administradores e cessionários após a cotação do melhor trigo e malte no mercado de Cambridge [...] E que todos os contratos de outra forma a partir de agora, e todos os títulos colaterais e garantia ao contrário, por qualquer das referidas corporações, será nulo na Lei para todos os fins e propósitos: o mesmo trigo, malte, ou o dinheiro que vem do mesmo a ser dispensado [...].”

prestigiando assim o valor contido no objeto de troca em detrimento de qualquer outro instituto; 3) a correção monetária, na função de instituto que tenta preservar o valor embutido em padrões monetários só pode ser considerada como tal, se houver perda do valor da moeda, o que não é o caso, pois a determinação legal do ‘Act’ é que seja pago na cotação do ‘melhor trigo ou malte’, e não que a ‘cotação’ seja corrigida. A situação, talvez seja identificada pelos pesquisadores como ‘origem’ da correção monetária, pois a caso fosse possível comparar, seria a possibilidade de utilizar no pagamento a função de moeda de conta⁵, e não a correção monetária em si.

1.2 Valor e correção monetária – teorias

No âmbito da interseção de Direito e Economia, ou seja, por meio dos instrumentos de análise econômica do Direito, destacam-se duas teorias para sustentar o valor na expressão monetária, quais sejam: 1) a teoria nominalista defendida por Charles Du Moulin em que se procura preservar na expressão nominal da moeda o valor nela contido, e, por consequência a sua expressão no valor nominal.

Em tal sentido, se posiciona Letácio Jansen, tentando afastar qualquer aspecto moral envolvido na concepção de ideia de moeda:

Creio que busco encontrar uma nova forma de aplicação da moeda. O desafio é fugir da tentação de afirmar que as normas monetárias devem ter como base normas morais, porque isso seria desconsiderar a proposição de que as normas jurídicas não podem ter como fundamento normas éticas. Acredito, porém, que essa dificuldade fica superada se nos referirmos ao dever moral e político das autoridades no momento da criação e da distribuição do dinheiro, de empregar a moeda como um valor nominal – entendido este como uma norma de organização da sociedade – e não como um valor de troca. (Jansen, 2013, p. 6)

2) Por outro lado, por influência de Escolas econômicas que pretendem associar o valor aos padrões monetários (destacando-se em tal aspecto, uma das funções da moeda), aparece a teoria valorista da moeda, defendida, por exemplo, por Bulhões Pedreira:

Por analogia com as unidades de medidas físicas podemos dizer que o nível geral de preços é o padrão primário do valor financeiro, enquanto que a unidade monetária serve como padrão secundário - usado, na prática, para exprimir o valor financeiro, mas que deve ser aferido pelo padrão primário porque sujeito a modificações.”

Em tal contexto nasce a correção monetária, oficialmente em julho de 1964, por meio da Lei nº 4357, de 1964, impulsionada pela equipe econômica que havia assumido pela chegada ao Poder do Marechal Castelo Branco, destacando-se Octavio Gouvêa de Bulhões e Roberto Campos. A equipe tinha o enfoque no equilíbrio fiscal. Na citada norma, permitia-se a emissão de títulos da dívida pública (Obrigações do Tesouro Nacional, posteriormente nominadas “Obrigações Reajustáveis do Tesouro Nacional”) e se destacam os seguintes dispositivos:

5 A clássica distinção entre as funções ‘moeda de conta’ e ‘moeda de pagamento’ é explicada por Franco (2017): “Também era claro para os economistas que a correção monetária consistia na desagregação das funções da moeda, ou em uma estipulação de moeda de conta diferente da moeda de pagamento, decorrente de acordo entre as partes contratantes acerca de uma obrigação, e conscientes da incerteza sobre seu “valor real”. Essa “diferença” não quer dizer que a obrigação envolvesse moedas efetivamente diversas: na maior parte dos casos, tratava-se da mesma moeda em diferentes momentos do tempo, apenas ajustada conforme a variação de algum padrão de valor estável, ou de índice de custo de vida. Não deve haver dúvida de que estão envolvidas aqui as três faces da moeda. A moeda de conta é apartada, tal qual fosse de outro país, a fim de capturar os efeitos da incapacidade da moeda de pagamento para preservar o poder de compra no tempo, ou de cumprir adequadamente sua função de armazenar valor.

1) Art. 1º (...)

§ 1º O valor nominal das Obrigações será atualizado periodicamente em função das variações do poder aquisitivo da moeda nacional, de acordo com o que estabelece o § 1º do art. 7º desta Lei.

§ 2º O valor nominal unitário, em moeda corrente, resultante da atualização referida no parágrafo anterior, será declarado trimestralmente, mediante portaria do Ministro da Fazenda.

2) Art. 3º A correção monetária, de valor original dos bens do ativo imobilizado das pessoas jurídicas, prevista no art. 57 da Lei nº 3.470, de 28 de novembro de 1958, será obrigatória a partir da data desta Lei, segundo os coeficientes fixados anualmente pelo Conselho Nacional de Economia de modo que traduzam a variação do poder aquisitivo da moeda nacional, entre o mês de dezembro do último ano e a média anual de cada um dos anos anteriores.

3) Art. 7º Os débitos fiscais, decorrentes de não-recolhimento, na data devida, de tributos, adicionais ou penalidades, que não forem efetivamente liquidados no trimestre civil em que deveriam ter sido pagos, terão o seu valor atualizado monetariamente em função das variações no poder aquisitivo da moeda nacional.

§ 1º O Ministério do Planejamento e Coordenação Geral, de acordo com o artigo 7º, da Lei nº 5.334, de 12 de outubro de 1967, fará publicar, mensalmente, no Diário Oficial, a atualização dos coeficientes de variação do poder aquisitivo da moeda nacional, e a **correção prevista neste artigo será feita com base no coeficiente em vigor na data em que for efetivamente liquidado e crédito fiscal. (sem grifos no original)**

A correção monetária, que a princípio tinha um enfoque maior na arrecadação, haja vista o crédito fiscal mencionado, como se pode perceber nos dispositivos acima relacionados, passou a permear todas as relações jurídicas que envolviam valores, perfazendo uma conturbada simbiose entre a reposição de poder aquisitivo e a previsão de aumento de preços, em uma profecia auto cumprida, ou seja, a cada início de mês (período inicial de verificação de aumento de preços)⁶, os preços eram reajustados prevendo um aumento naquele mês que se iniciava. Sem maiores digressões, pois o tema é espinhoso, o fenômeno chegou aos patamares da hiperinflação nos anos 1990 e, por fim, o Plano de estabilização econômica de 1994 (Plano Real) pôs fim ao “tigre inflacionário”, ou seja, manteve tais índices em patamares passíveis de aceitação.

O arcabouço jurídico de normas (leis e normativos infralegais) também cercou a inflação com mecanismos de injeção de valores nos preços e estipulações contatuais de valores expressos em moeda com o objetivo claro de repor o poder aquisitivo assumindo a feição da teoria valorista da moeda. Em tal sentido Letácio Jansen em 1984, ou seja, em pleno período inflacionário já criticava a inserção do ‘valorismo’ nas relações jurídicas de cunho econômico:

O valorismo ‘correção monetária’, embora, como ‘cláusula econômica’ tenha as mesmas finalidades das ‘cláusulas monetárias’ (ouro, valor-ouro, moeda estrangeira e valor moeda estrangeiras), delas se distingue não só por ser mais ampla de uma simples cláusula (aplicando-se não apenas aos negócios jurídicos), como às sentenças aos tributos, aos atos administrativos e à contabilidade das empresas), com por se apoiar no poder aquisitivo interno da moeda, e repousar na separação também interna do dinheiro. (JANSEN, 1984, p. 295)

6 Em recente artigo, Gustavo Franco distingue as espécies inflacionárias e comenta o fenômeno: “Esses dois tipos de inflação eram incuráveis. A “estrutural” nos levava a discutir a identidade nacional e defeitos de fabricação sobre os quais não há o que fazer. A “inercial” levava ao desafio de alterar o passado, eis que as determinações deste, através da indexação, eram inexoráveis. Nenhum desses dois tipos de inflação era fenômeno monetário, segundo se dizia. Em 1994, não obstante, acabamos com as duas com uma reforma monetária.” (OGLOBO, 2021)

Podem ser destacadas as seguintes normas que determinavam a correção monetária nas relações jurídicas dessa época:

1) Lei nº 5.670, de 02 de julho de 1971 – em que pese a ementa da Lei apenas dispor sobre o cálculo da correção monetária, em verdade a norma apenas estabelece o momento em que a correção deverá ser aplicada em processos judiciais- se antes ou depois da liquidação, bem como antes ou depois do trânsito em julgado.

2) Lei nº 6.205, de 29 de abril de 1975 – determina a “descaracterização” do salário-mínimo como fator de correção monetária. Ou seja, já passados quase 10 anos do surgimento da correção monetária, a lei vem substituir o que o mercado já praticava como padrão para o reajuste, ou seja, os valores do salário-mínimo para determinar que o Poder Executivo estabeleceria um sistema especial de atualização monetária. A inserção da correção monetária já era de tal relevância nas relações jurídicas que a lei excluiu alguns benefícios ligados à previdência social, que continuariam vinculados ao salário-mínimo.

3) Lei nº 6.423, de 17 de junho de 1977, que determina o seguinte: “em virtude de disposição legal ou estipulação de negócio jurídico, da expressão monetária de obrigação pecuniária somente poderá ter por base a variação nominal da Obrigação Reajustável do Tesouro Nacional (ORTN).” Por outro lado, a mesma lei criou exceções (reajustes salariais e de alguns benefícios da Previdência Social), mas ainda estabeleceu que: “Respeitadas as exceções indicadas no parágrafo anterior, quaisquer outros índices ou critérios de correção monetária previstos nas leis em vigor ficam substituídos pela variação nominal da ORTN.” Ou seja, o legislador foi específico ao não atacar o plano da validade dos negócios jurídicos anteriormente à lei, mas fulminou a sua eficácia ao determinar: “Considerar-se-á de nenhum efeito a estipulação, na vigência desta Lei, de correção monetária com base em índice diverso da variação nominal da ORTN.” O que se constata, a partir da edição de tal norma é que o Poder Executivo estaria generalizando, não somente a correção monetária para as relações jurídicas, como também tentando uniformizar a indexação.

4) Lei nº 6.899, de 8 de abril de 1981, que determina a aplicação da correção monetária nos débitos oriundos de decisão judicial e dá outras providências. Esta lei, até hoje em vigência, mas o Decreto que a regulamentava está totalmente desatualizado é a que instituiu a correção monetária para os débitos judiciais. Cabe destacar que a sua inserção no mundo jurídico após 17 anos de vigência da correção monetária pressupõe o seguinte: a) a consolidada existência da correção monetária, tanto nas relações jurídicas, quanto nas leis; b) a lentidão processual já poderia estar prejudicando os credores que buscassem o seu crédito em Juízo, uma vez que o valorismo, como acima descrito já alcançava patamares consideráveis, não havendo espaço para a defesa do nominalismo, considerada a rotina de reposição de valores por meio da correção monetária. Ou seja, o valorismo assumiu uma institucionalização nos três Poderes – no Executivo, por meio da política econômica que visava combater a inflação, mas ao mesmo tempo preservava os meios de correção monetária; no Legislativo – pelas leis que instituíam e regulamentavam as hipóteses legais de correção; e por fim, no Judiciário, pela determinação da correção monetária de débitos judiciais.⁷

Por fim, é relevante destacar que a correção monetária teve sua inserção tão profunda no cotidiano brasileiro, que não é demais mencionar alguns artigos da Constituição de 1988 que inserem tal instituto no plano da Lei maior:

7 Letácio Jansen critica a Lei nº 6.899, de 1981, citando a extensão da correção monetária a grupos não beneficiados: “Por outro lado, à medida que o governo militar deixava de ter um rígido controle centralizado sobre a correção monetária, esta passou a estender-se a grupos que até então dela não se haviam beneficiado. Exemplo disso foi a lei n. 6.899, de 1981, oriunda do projeto de lei n. 1996, de 1976, do obscuro deputado JOSÉ CARLOS TEIXEIRA, e que, depois de cinco anos de difícil tramitação, conseguiu superar a obstrução da bancada governista, e pôde converter-se em lei.”

Art. 201 nos seus parágrafos 2º e 3º na sua redação original:

2º É assegurado o reajustamento dos benefícios para preservá-los, em caráter permanente, o valor real, conforme critérios definidos em lei.

§ 3º Todos os salários de contribuição considerados no cálculo de benefício serão corrigidos monetariamente. (grifos nossos) (BRASIL, 1988)

A sua presença ainda é tão expressiva, que na recente alteração do texto pela Emenda Constitucional nº 95, inserindo no art. 107 nas disposições transitórias que trata do “Novo Regime Fiscal”, volta a ser mencionada:

Art. 107. Ficam estabelecidos, para cada exercício, limites individualizados para as despesas primárias:

[...]

§ 1º Cada um dos limites a que se refere o caput deste artigo equivalerá:

I - para o exercício de 2017, à despesa primária paga no exercício de 2016, incluídos os restos a pagar pagos e demais operações que afetam o resultado primário, corrigida em 7,2% (sete inteiros e dois décimos por cento); e

II - para os exercícios posteriores, ao valor do limite referente ao exercício imediatamente anterior, corrigido pela variação do Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo - IPCA, publicado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, ou de outro índice que vier a substituí-lo, para o período de doze meses encerrado em junho do exercício anterior a que se refere a lei orçamentária. (grifos nossos)

Em tal contexto, não é surpreendente que exista previsão legal de correção monetária para as penalidades impostas por infração à concorrência. Para analisar tais fatos e sua repercussão no ambiente da concorrência, tratar-se-á em seguida dos aspectos jurídicos da concorrência e a implicação da correção monetária no ambiente concorrencial.

2. DEFESA DA CONCORRÊNCIA

Ultrapassadas as questões teóricas acerca da correção monetária, sua natureza jurídica, é relevante desdobrar a defesa da concorrência em seus parâmetros constitucionais, e, em momento posterior, associar a correção monetária na aplicação de penalidades por infrações à defesa da concorrência e seu abuso de direito. Para tanto, seguem os parâmetros da pesquisa que delimitam o escopo do Direito econômico, segundo Aguilar (2019):

Direito Econômico é o direito das políticas públicas na economia. É o conjunto de normas e institutos jurídicos que permitem ao Estado exercer influência, orientar, direcionar, estimular, proibir ou reprimir comportamentos dos agentes econômicos num dado país ou conjunto de países. Direito Econômico é também a expressão que designa o estudo dessas normas e institutos jurídicos.

O campo de abrangência da presente investigação compreende o Direito Econômico como tal conjunto de normas, em especial o direito concorrencial.

O Direito Econômico normativo (conjunto de normas de Direito Econômico) é o termômetro sensível da organização capitalista da economia, cujas oscilações se refletem sobre o conteúdo da disciplina e, por vezes, sobre sua forma. Já a disciplina universitária Direito Econômico se incumbe de estudar o papel do Estado na organização jurídica do modo capitalista de produção econômica, notadamente na implementação de políticas públicas. Por meio das normas de Direito Econômico, o Estado introduz variáveis compulsórias ou facultativas ao cálculo do agente econômico, destinadas a influenciar sua tomada de decisões no exercício de sua liberdade de empreender. As regulações de Direito Econômico se destinam, assim, a estimular, reprimir ou alterar o rumo que a economia livremente adotaria na sua ausência.

No que tange à implementação das políticas públicas e suas normas correlatas, no âmbito do direito econômico, concentrar-se-á na fixação das penalidades estabelecidas no plano anticoncorrencial e os impactos da correção monetária na sua quantificação.

A posição doutrinária predominante é a de que o Direito Econômico não é um ramo do Direito. Para a maior parte dos autores da disciplina, o Direito Econômico é apenas uma maneira nova de visualizar o fenômeno jurídico. **Há pelo menos duas formas de tratar o assunto segundo esta ideia do Direito Econômico como método.** Num primeiro enfoque, o Direito Econômico inauguraria em cada disciplina tradicional uma perspectiva nova, de caráter teleológico, que afetaria todo o saber jurídico, em face das transformações socioeconômicas decorrentes do fenômeno interventivo do Estado. (AGUILAR, 2019)

Não menos importante é o destaque para analisar o Direito, em especial o Econômico como um método para a presente investigação, ou seja, no que se refere a aplicação da correção monetária nas penalidades advindas de infrações da ordem econômica e os impactos econômicos dela advindos.

Interessante perceber que a presença da correção monetária e da inflação é tão marcante na economia brasileira, que existem conexões em vários setores, tanto da atividade econômica, quanto jurídico, e em tal contexto, descreve Aguilar (2019, p. 331) o fortalecimento do direito concorrencial relacionado ao combate à inflação:

De fato, o direito concorrencial no Brasil somente veio a se fortalecer com a mudança do perfil regulatório, na década de 1990, que passou a privilegiar a competição como instrumento de controle de preços e de qualidade de bens e serviços. **Assim, embora se critique com razão a associação indevida entre a política de combate à inflação e a ideia de repressão ao abuso do poder econômico**, no Brasil foi a mudança de conceitos sobre como combater o descontrole dos preços que marcou o incremento da aplicabilidade da legislação antitruste. (sem grifos no original)

Passa-se a trajetória do Direito concorrencial no Brasil e seus vieses até os dias atuais.

2.1 Defesa da Concorrência – evolução histórica

Antes mesmo de ingressar na trajetória normativa do Direito da concorrência, cabe destacar o protagonismo do Direito da Concorrência no âmbito do Direito Econômico. Nesse sentido, Leopoldino da Fonseca (2017):

Pode-se dizer que o Direito da Concorrência é hoje o centro de preocupação do Direito Econômico. Garantindo-se, e ao mesmo tempo impondo-se, às empresas o direito e o dever de concorrer, haverá um benefício geral para toda a sociedade. Se têm o direito e o dever de concorrer, estará assegurado o direito à livre iniciativa. Estará assegurado o direito de ingressar no mercado e garantida a sua permanência. Se se garante a livre concorrência, impõe-se aos concorrentes o dever de ofertar sempre pelo melhor preço, pela melhor qualidade. Estimula-se a inovação.

Em seu mais recente livro, **Pour un droit économique**, FARJAT reafirma seu ponto de vista expresso no artigo acima mencionado. A concorrência está no coração da economia das sociedades desenvolvidas. Endossa o ponto de vista de A. PIROVANO, segundo o qual “*A economia de mercado é antes de tudo uma ordem concorrencial, e os itens da lei de concorrência podem ser vistos como o ‘direito constitucional’ de um mercado que transcende as fronteiras nacionais*”.

O Direito Econômico veio adquirindo relevância no ordenamento jurídico brasileiro, desde a década de 1930, mas sem os matizes e a configuração constitucional que existe atualmente. Veja-se:

1. Constituição de 1946 - o art. 148 da tratava do seguinte: “a lei reprimirá toda e qualquer forma de abuso do poder econômico”. Não havia tratamento da concorrência especificadamente.

2. Constituição de 1967 - A ordem econômica tem por fim realizar a justiça social, com base nos seguintes princípios: I - liberdade de iniciativa; II - valorização do trabalho como condição da dignidade humana; III - função social da propriedade; IV - harmonia e solidariedade entre os fatores de produção; V - desenvolvimento econômico; **VI - repressão ao abuso do poder econômico, caracterizado pelo domínio dos mercados, a eliminação da concorrência e o aumento arbitrário dos lucros. (grifos nossos)**. Percebe-se que não havia a previsão da responsabilização da pessoa jurídica, como veio a ser tratado na Constituição de 1988.

3. Constituição de 1988 – matéria disciplinada no art. 173: “A lei reprimirá o abuso do poder econômico que vise à dominação dos mercados, à eliminação da concorrência e ao aumento arbitrário dos lucros”. A livre concorrência aparece como princípio da atividade econômica. Ainda estatui que a lei estabelecerá a responsabilidade da pessoa jurídica, sujeitando-a às punições compatíveis com sua natureza, nos atos praticados contra a ordem econômica e financeira e contra a economia popular.

2.2 Análise econômica do Direito⁸ – impactos da correção monetária na concorrência

No escopo de se alcançar a livre concorrência constitucional, o sistema de defesa da concorrência foi regulamentado desde a década de 1960, tendo sido alterado, primeiramente em 1994 pela Lei nº 8.884, de 1994, e em 2012 pela norma vigente, a Lei nº 12.529, de 2011.

Em tal diploma são instituídas as infrações da ordem econômica e as sanções para tais infrações. Ocorre que, o impacto de tais infrações pode ser contundente na atividade econômica daquele que é punido, e, por consequência na concorrência. Em tal sentido, se faz relevante a análise econômica de tais impactos, seja pela eficácia da norma vigente para o enfrentamento da concorrência e seus efeitos indelévels para o consumidor e o mercado, seja para aquele que foi punido e a medida da sua punição venha a ser, até mesmo devastador para a atividade econômica por ele desenvolvida.

Dentre as punições previstas no direito administrativo sancionador, a escolhida pelo legislador para conferir maior efetividade ao enfrentamento da concentração econômica foi a multa pecuniária previstas no art. 37 e seguintes da Lei nº 12.529, de 2011.

8 Acerca da relação entre Direito e Economia, Figueiredo (2019, passim) traz uma relevante abordagem da Análise econômica do Direito como instrumental, tanto da micro, quanto da macroeconomia: “Assim, a Análise Econômica do Direito nada mais é que a aplicação do instrumental analítico e empírico da Economia, em especial da microeconomia e da economia do bem-estar social, para se tentar compreender, explicar e prever as implicações fáticas, bem como a lógica (racionalidade) do próprio ordenamento jurídico.

Seu campo de aplicação se estende a todas as áreas do direito, de Direito dos Contratos a Direito Constitucional, de Regulação a Processo Civil e Corporativo, e é justamente essa amplitude de eficácia que distingue uma abordagem da Análise Econômica do Direito **da simples aplicação de conhecimentos econômicos em áreas do Direito tradicionalmente associadas à economia, como Direito Comercial, Regulador, Concorrencial ou Defesa Comercial, onde sua aplicabilidade é mais óbvia.**

(...)

Por fim, vale destacar que, enquanto o Direito Econômico permeia-se na macroeconomia para tomada de decisões transindividuais, a Análise Econômica do Direito é influenciada pela economia clássica ou microeconomia, servindo de base para verificação de condução individual no meio em que se vive. Como ponto de interseção, tanto o Direito Econômico, quanto a Análise Econômica do Direito, são correntes de pensamento jurídico, nas quais os processos legais, sejam oriundos de relações públicas entre o Estado e os indivíduos, seja as relações privadas entre os particulares, muito mais do que meramente assegurar direitos, devem produzir resultados que levem e primem pela mais eficiente alocação de recursos no meio em que se vive.

2.3 Multas aplicadas pelo Conselho Administrativo de Defesa Econômica – CADE em atos de concentração

A penalidade da multa aplicada pelo CADE para a infração da Ordem Econômica, por si só, já tem uma base de cálculo que gera uma elevada quantia a ser paga pelo sancionado. Todavia, em face da lentidão processual e do atingimento do tempo na multa, considerando a inflação do período decorrido ainda podem sofrer os acréscimos de correção monetária.

O recolhimento de tais multas é regulamentado pelo Regimento Interno do CADE e pela Resolução nº 24, de 2019 para os casos de atos de concentração previstos no art. 88 da Lei nº 12.529, de 2011.

2.4 Princípios do Direito Administrativo Sancionador

Antes mesmo de se tratar dos princípios do direito administrativo sancionador, é relevante trazer o sentido e alcance da sanção administrativa. Alice Voronoff (2018, p. 104) explica a função da sanção, explicitando a sua justificativa:

Como instrumento que opera de modo primariamente prospectivo, com vista a assegurar e promover a conformação da conduta dos particulares em prol da satisfação de interesses e necessidades sociais, a sanção administrativa é uma ferramenta *sui generis*. (...) só se justifica se tiver aptidão para produzir os resultados dela esperados, o que pressupõe um conjunto específico de incentivos necessários para direcionar a conduta dos particulares numa ou noutra direção (VORONOFF, 2018, p. 104).

Ao se configurar como uma “ferramenta” e, ainda, “pressupondo direcionar a conduta”, já se percebe que as limitações da sanção administrativa não podem permitir que mecanismos de ordem econômica, no caso em estudo da correção monetária, possam atingir os administrados de forma a prejudicar suas atividades econômicas.

Diversos são os princípios que norteiam o *ius puniendi* estatal, também presentes no âmbito administrativo, destacando-se o princípio da legalidade administrativa⁹, mais precisamente a reserva legal administrativa, entretanto, para fins do presente estudo, analisar-se-á o princípio da proporcionalidade e seus consectários. Em tal sentido, disserta De Araújo (2020, p. 754), citando como exemplo uma hipótese de concorrência na atividade econômica:

O comando da vedação ao excesso tem especial aplicação ao Direito Administrativo Sancionador. Sob o aspecto da necessidade, é preciso aferir se a medida punitiva prevista em lei é aquela que acarreta menos sacrifícios para os destinatários e para a sociedade dentre as alternativas existentes para se alcançar o objetivo da sanção. O subprincípio da adequação, por sua vez, impede que a escolha da sanção administrativa e a fixação do seu quantum se realize sem uma preocupação com os fins que a medida deve alcançar. No que diz respeito à proporcionalidade em sentido estrito, deve se ter em mente a relação de custo-benefício entre os resultados positivos que a medida punitiva produz e os seus efeitos deletérios. Isso pode ser fundamental, por exemplo, em matéria de concorrência quando, pelo excesso, a sanção puder eliminar um dos concorrentes em uma atividade econômica específica. O fundamento da vedação do excesso na seara da atividade sancionatória do Estado não é o mesmo, portanto, daquele aplicável às demais áreas do direito administrativo. A aplicação de sanções importa restrições mais gravosas a direitos e a patrimônio de parti-

9 Voronoff (2018, p. 217) a extensão da reserva legal no Direito Administrativo sancionador, sem o rigor de outros ramos: “Esse padrão rigoroso de legalidade não se estende ao direito administrativo sancionador. Em primeiro lugar, porque não há na Constituição a previsão de reserva legal específica, nos moldes da penal, para a instituição de infrações e sanções administrativas. E não se pode interpretar de modo extensivo a reserva absoluta do art. 5º, XXXIX, para sustentar uma limitação implicitamente pretendida pelo constituinte. As hipóteses reservadas pela Constituição à lei em caráter absoluto são restrições severas ao exercício do poder normativo pelo Poder Executivo. Não há como interpretá-las de modo expansivo, sem incorrer em violação ao específico arranjo instituído pelo constituinte em matéria de separação de poderes.

culares específicos. As atividades administrativas em geral são prestadas a toda a coletividade, que suporta danos normais e inespecíficos. A coletivização dos riscos sociais exige que os particulares suportem os ônus gerados pela atividade administrativa, a fim de resguardar o interesse da coletividade.

Diante de tais princípios, levanta-se, minimamente, uma dúvida, estaria a aplicação da correção monetária, na metodologia que é feita, se limitando ao direito de punir ou estaria ultrapassando tais limites interferindo assim na livre concorrência?

2.4.1 Índices de correção monetária na aplicação de multas

Antes mesmo de se descrever qual o índice aplicado, há que se destacar que a Lei nº 12.529, de 2011 estabelece valores para a fixação da multa, especificamente no § 3º art. 88 da citada lei:

§ 3º Os atos que se subsumirem ao disposto no caput deste artigo não podem ser consumados antes de apreciados, nos termos deste artigo e do procedimento previsto no Capítulo II do Título VI desta Lei, sob pena de nulidade, sendo ainda imposta multa pecuniária, de valor não inferior a R\$ 60.000,00 (sessenta mil reais) nem superior a R\$ 60.000.000,00 (sessenta milhões de reais), a ser aplicada nos termos da regulamentação, sem prejuízo da abertura de processo administrativo, nos termos do art. 69 desta Lei.

Ocorre que a Resolução CADE nº 24, de 2019 ainda se aplica aos atos de concentração notificados ou não e consumados antes de apreciados pelo CADE e, ainda na sua regulamentação prevê que “caso reste configurado que houve consumação da operação em desacordo com o art. 88, § 3º, da Lei nº 12.529/2011, a fixação de eventual sanção pecuniária ficará sobrestada até que haja decisão de mérito do Ato de Concentração e ainda que a instauração do processo administrativo não suspenderá o trâmite regular do ato de concentração.”¹⁰

2.4.2 Metodologia aplicada nas multas do CADE

A metodologia de cálculo é minuciosamente detalhada no artigo 20 da Resolução CADE nº 24, de 2019, da qual é possível se inferir o seguinte:

Art. 20. Em caso de condenação nas hipóteses do art. 1º, incisos I e II, será fixada pena de multa pecuniária em valor entre R\$ 60.000,00 (sessenta mil reais) e R\$ 60.000.000,00 (sessenta milhões de reais).

Art. 21. O Tribunal Administrativo do Cade adotará a seguinte metodologia para o cálculo da multa pecuniária:

I - Pena base no valor de R\$ 60.000,00 (sessenta mil reais);

II – Majorantes:

a) pelo decurso do prazo, no valor equivalente a 0,01% do valor da operação por dia de atraso, contados a partir da data da consumação até a notificação do ato de concentração ou da emenda, caso houver;

b) pela gravidade da conduta, de até 4% do valor da operação, a depender da natureza da decisão do Cade;

c) pela intencionalidade, até 0,4% do faturamento médio dos grupos econômicos ou conglomerados, no ano anterior à consumação da operação, conforme a boa-fé do infrator, nos termos do inciso II do art. 45 da Lei nº 12.529/2011.

(...)

¹⁰ Art. 6º da Resolução CADE nº 24, de 2019.

§ 1º Em caso de reincidência, na hipótese do art. 1º, inciso I, será calculada em dobro a pena base e, na hipótese do art. 1º, inciso II, serão calculadas em dobro a pena base e a majorante por decurso do prazo.

§ 2º Para fins de cálculo da multa pecuniária, haverá atualização monetária até o mês da instauração do APAC, sendo utilizada a taxa SELIC aplicada a juros simples:

I - do valor do faturamento médio dos grupos econômicos ou conglomerados, desde o início do ano subsequente ao qual o faturamento se referir;

II - do valor da operação, desde o mês de sua consumação.

Em que pese os valores pretendidos pela preservação da livre iniciativa e de livre concorrência tenham status de princípios constitucionais, há que se questionar a metodologia de cálculo apresentada:

1. já existem majorantes que podem ultrapassar a proporcionalidade, razoabilidade e adequação. Veja-se a majorante da alínea I – caso a data entre a consumação e a notificação ultrapasse 15 dias, tem-se a majoração em 0,15% do valor da operação acrescida aos R\$ 60 mil de pena-base. Caso a operação seja de R\$ 430 milhões (concentração de dois grupos – um de R\$ 400 milhões e outro de R\$ 30 milhões) em 15 dias seriam acrescentados R\$ 645 mil à pena-base. Em que pese parecer uma pena desproporcional, face ao faturamento bruto dos empreendimentos envolvidos, a pena se eleva em progressão exponencial em relação à pena-base. Não se está criticando a imposição de pena, mas o exponencial crescimento face ao estabelecimento da pena-base;

2. existem as outras majorantes dos incisos II e III que tem relação com a gravidade da conduta e com um elemento subjetivo no caso do inciso III (intencionalidade) que podem perfazer uma quantia que pode significar um descompasso com os princípios do direito administrativo sancionador;

3. existe a previsão da atualização monetária pela taxa SELIC a juros simples.

Neste ponto, há um paralelo com o que já foi decidido pelo Supremo Tribunal Federal no RE 870.947/SE decidido em 2017, a decisão de se remunerar o contribuinte pelo mesmo critério de correção monetária cobrado pela Fazenda Pública federal, conferiu à SELIC a possibilidade de se utilizar como correção monetária. A fundamentação, no entanto, foi relacionada ao direito de propriedade:

O direito fundamental de propriedade (CRFB, art. 5º, XXII) repugna o disposto no art. 1º-F da Lei nº 9.494/97, com a redação dada pela Lei nº 11.960/09, porquanto a atualização monetária das condenações impostas à Fazenda Pública segundo a remuneração oficial da caderneta de poupança não se qualifica como medida adequada a capturar a variação de preços da economia, sendo inidônea a promover os fins a que se destina. (BRASIL, 2017)

Não há como se justificar a correção monetária da multa, qual seja o seu total. A imposição de multa, que tem natureza jurídica de sanção, não visa recuperar direito de propriedade. E ainda, se o Estado, por meio de seus órgãos reguladores, não tem a agilidade necessária, até mesmo para punir o infrator da ordem econômica, e com isso, coibir a predação na concorrência não tem que exigir mais do que o efeito da sanção desejado, ou seja, o retorno ao ambiente de livre concorrência.

Vale destacar a origem e natureza da “taxa SELIC” e seu uso como indexador. Fortuna (2010, p. 114) explica: “Foi criado em 1980, sob a responsabilidade do Banco Central e da Andima. O Selic, na verdade, é um grande sistema computadorizado on-line, ao qual tem acesso apenas as instituições credenciadas no mercado financeiro.” Atualmente, vige a Resolução BCB nº 48 de 2020 que regulamenta a taxa SELIC que é de competência do Conselho de Política Monetária nos termos da Circular nº 3.868, de 19 de dezembro de 2017:

Art. 1º O Comitê de Política Monetária (Copom), constituído no âmbito do Banco Central do Brasil, tem como competências definir a meta da Taxa Selic e divulgar o Relatório de Inflação a que se refere o Decreto nº 3.088, de 21 de junho de 1999.

§ 1º Define-se como Taxa Selic a **taxa média ajustada dos financiamentos diários apurados no Sistema Especial de Liquidação e de Custódia (Selic) para títulos públicos federais.**

Ou seja, a norma ainda considera os sistemas de financiamentos de títulos federais, não se prestando especificamente a aferição de poder aquisitivo, ainda mais para servir de correção monetária de uma penalidade.

Outra questão a se destacar é a metodologia de cálculo para a aplicação da SELIC na multa, a Resolução estabelece juros simples. O CADE, em seu Termo de Compromisso de Cessação, para casos de cartel produzido pela Superintendência-Geral, menciona expressamente que o cálculo seja feito pela calculadora da Receita Federal que não aplica os juros compostos, destacando ao final, que tal critério pode vir a ser alterado pelo CADE:

Para facilitar, portanto, a Receita Federal tem uma calculadora: <http://idg.receita.fazenda.gov.br/orientacao/tributaria/pagamentos-e-parcelamentos/taxa-de-juros-selic> que calcula com juros simples. Como a lei anterior determinava que o uso do mesmo cálculo de atualização dos tributos federais, utilizamos em TCC's, normalmente, a calculadora da Receita Federal do Brasil. Cabe salientar que, diante da Lei 12.529/11, o Cade pode vir a adequar esta regra à legislação vigente e a sua lógica de atuação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A questão da aplicação da correção monetária nas multas do CADE por ato de concentração, perpassam por diversas hipóteses, das quais, infere-se o seguinte:

1. A preservação da livre iniciativa e de livre concorrência não pode ser atingida, ainda que indiretamente pela metodologia de cálculo aplicada pelo CADE;
2. Em relação aos cálculos, as majorantes podem ultrapassar a proporcionalidade, razoabilidade e adequação, provocando o efeito contrário à defesa da concorrência, pois tal penalidade pode vir a causar sérios prejuízos nas empresas apenadas.
3. O caráter exponencial da pena descrito no item 2.4.1 pode, e não será incomum, a desproporcionalidade da pena
4. A aplicação de majorantes das penas pela gravidade das condutas, como já afirmado, representam um descompasso com os princípios do direito administrativo sancionador;
5. Em relação à taxa SELIC, no que tange à sua metodologia a juros simples caracteriza-se pelo respeito à fundamentalidade do direito de propriedade. Todavia, a possibilidade de alteração pelo CADE causa insegurança jurídica.

O resultado da pesquisa que mais se destaca, além dos pormenores da correção monetária é a concentração de poder no órgão do Poder Executivo, principalmente em relação a questões, que são de ordem técnica, mas que podem decidir, a sobrevivência financeira das empresa, ou seja, a aparente 'técnica monetária' contém poder que deveria passar pelo crivo do Poder Legislativo, e não somente do Poder Executivo.

REFERÊNCIAS

- AGUILLAR, Fernando Herren. **Direito econômico: do direito nacional ao direito supranacional** / Fernando Herren Aguillar. – 6. ed. – São Paulo: Atlas, 2019.
- BRASIL. Poder Executivo. Lei nº 4.357 de 16 de julho de 1964. **Diário Oficial da União** - Seção 1 – 17 jul. 1964, vol. 5, p. 33.
- _____. BRASIL. Poder Executivo. Resolução nº 24 de 08 de julho de 2019. **Diário Oficial da União** - Seção 1 – 10 jul. 2019, p. 41.
- _____. Emenda Constitucional nº 95 de 15 de dezembro de 2016. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Legislativo, Brasília, DF, 16 dez. 2016. Seção 1, p. 2.
- _____. Poder Executivo. Lei nº 12.529 de 30 de novembro de 2011. **Diário Oficial da União** - Seção 1 – 01 dez. 2011, p. 1.
- _____. Poder Judiciário. Supremo Tribunal Federal. RE nº 870.947, rel. min. Luiz Fux, j. 20 set. 2017, plenário, **Diário de Justiça Eletrônico** de 17 nov. 2017.
- _____. Poder Executivo. Ministério da Justiça e Segurança Pública. Guia: Termo de Compromisso de Cessação para casos de cartel. Acesso em 25 jul. 2021. Disponível em <https://www.gov.br/cade/pt-br>
- BULHÕES PEDREIRA. Correção Monetária; Indexação Cambial, Obrigação Pecuniária”, **Revista de Direito Administrativo**, n 193 p 353 a 372 Jul/Set 1993.
- CALDAS, Pedro Frederico. As instituições financeiras e a taxa de juros. **Revista de Direito Mercantil**, São Paulo, n.º 101, p. 76-96, jan.-mar. 1996.
- DE ARAUJO, Valter Shuenquener; BRANCO, Thaís Ramos Estrella; DO NASCIMENTO COSTA, Vítor. Transposição de institutos do direito penal para o direito administrativo sancionador. **REVISTA QU-ESTIO IURIS**, v. 13, n. 02, p. 738-764, 2020.
- FIGUEIREDO, Leonardo Vizeu. **Direito econômico**. – 10. ed. – Rio de Janeiro: Forense, 2019.
- FORTUNA, Eduardo. **Mercado Financeiro – produtos e serviços**. 17ª edição. Rio de Janeiro: Qualitymark, 2008.
- FRANCE. **Code monétaire et financier**. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr. Accès le 09 déc. 2018.
- FRANCO, Gustavo. Antes que esqueçam da inflação. Disponível em <https://oglobo.globo.com/economia/antes-que-esquecam-da-inflacao-24944892>. Acesso em 28 mar. 2021.
- JANSEN, Letacio. **A Moeda na fronteira da Economia e do Direito**. Rio de Janeiro, 2013.
- _____. Por uma nova ordem monetária. **Revista de Informação Legislativa**. Brasília, ano 21, nº 83 jul./set. 1984.
- JANTALIA, Fabiano. **Juros Bancários**. São Paulo: Atlas, 2012.
- LEOPOLDINO DA FONSECA, João Bosco. **Direito Econômico**. 9. ed. rev., atual., e ampl. – Rio de Janeiro: Forense, 2017.
- VORONOFF, Alice. **Direito Administrativo Sancionador no Brasil**. Belo Horizonte: Fórum, 2018.

DA AGRICULTURA À PANDEMIA: A EVOLUÇÃO DOS TERMOS BIOSSEGURANÇA, BIOPROTEÇÃO E BIODEFESA.

FROM AGRICULTURE TO THE PANDEMICS: THE EVOLUTION OF THE TERMS BIOSAFETY, BIOSECURITY AND BIODEFENSE.

Daniel Vidal Perez, Samira Scoton, Claudio Rodrigues Corrêa

RESUMO

Os eventos de 11 de setembro de 2001, seguidos pelos ataques com antraz nos Estados Unidos, e pela epidemia da COVID-19, evidenciaram a vulnerabilidade da sociedade a organismos naturalmente gerados ou liberados com intenção de causar danos e até morte. O uso de tecnologias “duais” nos estudos de biologia sintética também alertou para a questão da manipulação genética e da possibilidade de seu uso para criação de armas biológicas. Ademais, o mundo globalizado favorece disseminação não intencional de patógenos naturais com graves prejuízos para a vida animal, vegetal e humana. Neste contexto, criaram-se terminologias que, por serem oriundas, basicamente, dos Estados Unidos, enfrentam, principalmente, barreiras linguísticas ao serem traduzidas para diversos idiomas mundo afora. Nesse artigo, objetiva-se apresentar as definições dos principais conceitos relacionados ao tema: biossegurança (“biosafety”), bioproteção (“biosecurity”) e biodefesa (“biodefense”). Este trabalho inova ao apresentar um panorama da evolução cronológica desses termos, feito por extensa revisão bibliográfica e análise bibliométrica, no recorte temporal da década de 1990 até 2020. Espera-se que a correta definição desses termos auxilie na formulação de uma Estratégia Nacional mais robusta, visto que a área de Biossegurança e Bioproteção foi elencada como uma das seis áreas prioritárias de infraestruturas críticas brasileiras.

Palavras-chave: defesa biológica; segurança biológica; bioterrorismo.

ABSTRACT

The events of September 11, 2001, followed by anthrax attacks in the United States, and the COVID-19 epidemic, evidenced society's vulnerability to natural or released organisms with intent to cause harm and even death. The use of “dual” technologies in synthetic biology studies also sparked the sign of danger of genetic manipulation and its possible misuse in the development of bioweapons. Moreover, the globalized world favors unintentional spread of natural pathogens with serious damage to the animal, plant, and human life. In this context, a framework of terminologies was created. Since they come from the United States, it faces barriers when translated into other languages. Therefore, the objective of this article is to present the definitions of the main concepts related to this subject: biosafety, biosecurity, and biodefense. This article innovates by presenting an overview of the chronological evolution of these terms, made by extensive bibliographic review and bibliometric analysis, in the time frame from the 1990s to 2020. It is expected that the correct definition of these terms will help in the formulation of a National Strategy, since the Biosafety and Bioprotection area has been listed as one of the six priority areas of Critical Brazilian Infrastructures.

Keywords: biological defense; biological security; bioterrorism.

1. INTRODUÇÃO

Entre as 1415 espécies de organismos infecciosos conhecidas por serem patogênicas para humanos, 61% são zoonóticas, ou seja, podem ser transmitidas entre humanos e animais (Taylor; Latham; Woolhouse, 2001). Nossa crescente interdependência com os animais e seus produtos pode muito bem ser o fator de risco mais crítico para a saúde e bem-estar humanos em relação às doenças infecciosas (National Research Council, 2013)

Diferentes fatores podem contribuir para o surgimento de novos patógenos, destacando-se o aumento das viagens de longa distância e o transporte de animais, o que facilita, sobremaneira, o movimento de vetores exóticos e dos patógenos que eles carregam ao redor do mundo (Murphy, 1999; Waage; Mumford, 2008; Heikkilä, 2011).

Os eventos de 11 de setembro de 2001 e os subsequentes ataques com antraz através do serviço postal norte americano tornaram os formuladores de políticas dos EUA e o público, mais conscientes da vulnerabilidade a que somos submetidos quando organismos são liberados com a intenção de causar danos significativos (Meyerson; Reaser, 2002; Matishak, 2009; Franco; Bouri, 2010; National Research Council, 2010).

Muitas nações estavam, inicialmente, céticas sobre a ameaça biológica, o que pode ter contribuído para uma má definição e implementação do termo biossegurança desde 2001 (Malakoff, 2004). Uma possível explicação se encontra no fato de que as questões de biossegurança não constavam da grade curricular universitária (Whitby; Dando, 2010). Pesquisas realizadas em cursos de ciências da vida em universidades da Europa, Japão, Israel, Austrália, China, Índia, Indonésia, Malásia, Nova Zelândia, Filipinas, Coreia do Sul, Cingapura, Tailândia e Taiwan mostraram que menos de 3% das universidades pesquisadas ofereciam algum tipo de módulo específico de biossegurança e, em todos os casos, isso era opcional para os alunos (Whitby; Dando, 2010).

Os Estados Unidos da América (EUA), recentemente, apresentaram seu plano estratégico de Biodefesa (The White House, 2018). Brasil (2020), entre outras disposições, elenca Biossegurança e Bioproteção como uma das 06 áreas prioritárias de Infraestruturas Críticas do governo brasileiro, determinando a elaboração da Política Nacional de Biossegurança e Bioproteção.

O objetivo deste artigo é, portanto, oferecer um panorama da evolução conceitual de Biossegurança, Bioproteção e Biodefesa no mundo como forma de contribuir para as futuras pesquisas nessa área.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Não é objeto do presente trabalho buscar à exaustão as definições de biossegurança, bioproteção e biodefesa. O que se pretende é estabelecer uma evolução cronológica dos termos. Assim, o recorte desta pesquisa é da década de 1990 até 2020. Neste contexto, só são considerados os materiais bibliográficos obtidos a partir da integração das palavras-chave: *biosecurity*; *biosafety*; *biodefense* e das respectivas traduções ao português.

A pesquisa é exploratória, já que não se verificou estudo nacional que aborde a importância da definição correta dos termos biossegurança, bioproteção e biodefesa para a Segurança Nacional. A discussão a respeito de tais definições mostra-se relevante visto que somente se pode pensar na construção de uma Estratégia Nacional se os termos estiverem consolidados. Para isso, foi realizada análise bibliográfica nas bases da Web of Science, Scopus, Scielo, Pergamon e Google Acadêmico. Todas essas bases estão disponíveis via: CAPES, no caso da Web of Science e Scopus; Escola Superior de Guerra (ESG) e Escola de Guerra Naval (EGN), no caso da Pergamon; ou são gratuitas (livres), no caso da Scielo e do Google Acadêmico.

Também se realizou uma análise bibliométrica com o programa Dimensions (<https://app.dimensions.ai>) para os 3 principais termos (palavras-chave) que são alvo deste artigo, a saber: “biosecurity”, “biosafety” e “biodefense”. Outros termos podem ser incorporados *a posteriori* nessa análise, se demonstrarem importantes para o presente trabalho.

Com base no material bibliográfico levantado, foram identificados estudos que trazem real contribuição para a melhor definição dos termos biossegurança, bioproteção e biodefesa no contexto da Segurança Nacional.

3. DISCUSSÃO

Até recentemente, o termo “biosecurity” era usado nos Estados Unidos, principalmente, para descrever uma abordagem relacionada à prevenção ou diminuição da transmissão de doenças infecciosas nas culturas agrícolas e na pecuária (Horn; Breeze, 1999; Meyerson; Reaser, 2002; Malakoff, 2004).

Doenças Infecciosas Emergentes (EID)¹ são produtos tanto da globalização quanto das mudanças no uso da terra e do clima (Wilson, 1995; Cowl et al., 2008; Wu et al., 2017; Essl et al., 2020) e representam um desafio particular para a “biosecurity” (Chyba 1998, Daszak et al. 2000; Kumar et al., 2019; Black; Bartlett, 2020).

Os termos “biosecurity” e “biosafety” passaram a ser amplamente discutidos após o atentado às Torres Gêmeas, nos EUA, em 11 de setembro de 2001. Isto porque, logo após esse acontecimento, foram identificados casos de incidentes com Antraz em seis estados dos EUA (Missouri, Indiana, Nova Iorque, Nova Jersey, Washington e Florida), resultando na contaminação de 22 pessoas, das quais, 5 morreram. Outras 30 mil pessoas tiveram que ser tratadas com antibióticos e prédios tiveram que ser descontaminados, gerando o gasto estimado de 320 milhões de dólares (Gerstein, 2017, p. 4). Além do elevado investimento para conter os efeitos desse ataque, o governo dos EUA também precisou conter o sentimento de medo causado à população.

Esses atentados terroristas culminaram na iniciativa norte-americana de criar o *Department of Homeland Security* (DHS) que, dentre outras funções, seria responsável por prevenir e reduzir as vulnerabilidades a ataques terroristas, bem como minimizar os danos advindos de possíveis ataques (United States of America, 2002). Com isso, a partir de 2001, os EUA passaram a preocupar-se com ataques envolvendo material biológico, desenvolvendo uma estrutura governamental com a finalidade de evitar novos casos e capaz de enfrentar os que viessem a acontecer.

Desde a criação do DHS, uma série de diretivas também foi criada, a maioria relacionada à palavra bioterrorismo e associada a assuntos de “biosecurity” e “biosafety”. Um exemplo foi o *BioShield Act*, criado em 2004 (United States of America, 2004), um documento aditivo ao *Public Health Service Act*, que prevê medidas de flexibilização e melhoria de infraestrutura dos Institutos Nacionais de Saúde, a fim de prevenir e proteger a população em caso de ataques químicos, radiológicos ou nucleares. O *BioShield Act* prevê a Estratégia Nacional de Estoque (*Strategic National Stockpile*), cujo objetivo seria manter um estoque de medicamentos, vacinas e outros produtos biológicos que visassem atender a população em caso de emergências advindas de ataques bioterroristas; e o Fundo Especial de Reserva (*Special Reserve Fund*) para contramedidas de biodefesa (*biodefense countermeasures*) (Estados Unidos da América, 2004). Observa-se que, embora esse documento esteja associado a casos envolvendo “biosecurity”, esse termo não é citado, mantendo-se o enfoque em “biodefense”.

1 Abreviatura em inglês.

Desde 2001, “biosecurity” é um termo que ainda está evoluindo na medida que seu uso vai variando entre países que utilizam diferentes grupos temáticos na sua aplicação (FAO, 2003; Hinchliffe; Bingham, 2008; Maye et al., 2012; Miley, 2020). Além disso, nota-se que o termo se traduz mal em algumas línguas (FAO, 2003; Nações Unidas, 2003; Koblenz, 2010) ou, que em certas línguas, só há uma palavra que denote tanto “biosecurity” quanto “biosafety” (FAO, 2003; Koblenz, 2010; Nordmann, 2010). Na verdade, em várias referências bibliográficas a palavra “biosecurity” é usada de forma intercambiável com a palavra “ biosafety “ (Nordmann, 2010; Burnette et al., 2013).

De fato, há pelo menos quatro áreas onde o termo está sendo usado atualmente:

- *A área agrícola e ambiental*: Inicialmente, a “biosecurity” foi utilizada para descrever uma abordagem para prevenir ou diminuir a transmissão de doenças infecciosas e pragas que ocorrem, naturalmente, nas lavouras e na pecuária. A definição foi posteriormente expandida para incluir ameaças à economia e ao meio ambiente por organismos exóticos invasores (Horn; Breeze, 1999; Meyerson E Reaser, 2002; Koblenz, 2010);

- *Terrorismo*: Uma resposta à ameaça do terrorismo biológico no final da década de 1990 (Hinchliffe; Bingham, 2008; Koblenz, 2010);

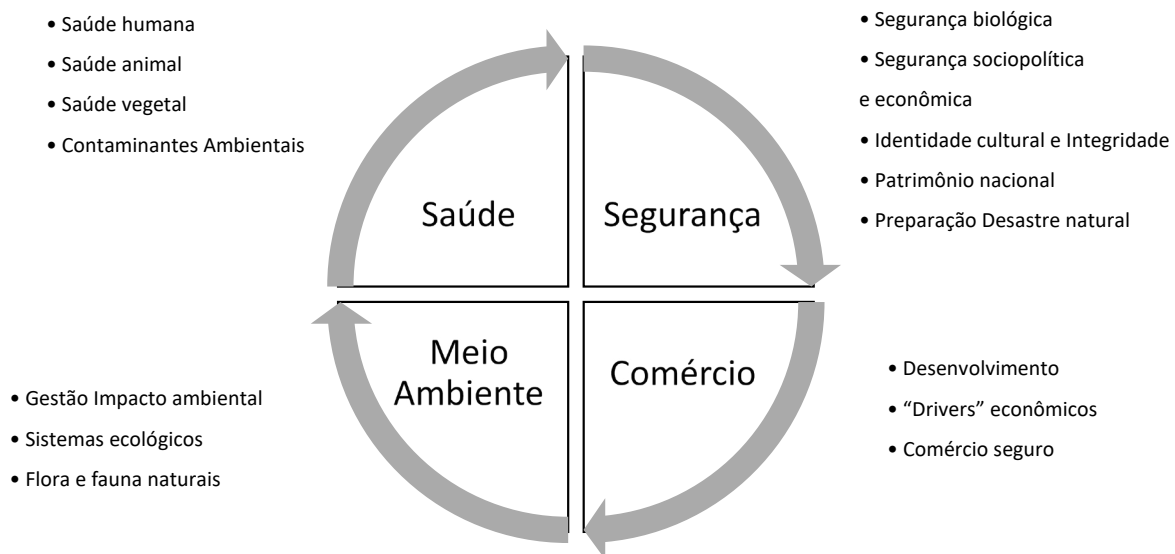
- *Laboratório*: “Pesquisa de uso duplo ou dual” que reflete a preocupação com os resultados mal aplicados da pesquisa científica, principalmente na biotecnologia, o que poderia representar uma ameaça à saúde pública, segurança, culturas agrícolas e outras plantas, animais, meio ambiente ou material (Matishak, 2009; National Research Council, 2010; Gómez-Tatay, Hernández-Andreu, 2019);

- *Campo científico*: que define a “biosecurity” como “segurança contra o uso inadvertido, inadequado ou intencional malicioso ou malévolo de agentes biológicos ou biotecnologia potencialmente perigosos, incluindo o desenvolvimento, produção, estocagem ou uso de armas biológicas, bem como surtos de doenças recém-emergentes e epidêmicas”² (National Research Council, 2006).

Koblenz (2010) sugere que a questão da definição poderia ser amenizada pelo uso adequado de adjetivos para descrever as definições mais específicas de “biosecurity”, como “biosecurity” agrícola e “biosecurity” laboratorial. Ou definindo claramente o contexto em que o termo é usado (Burnette et al., 2013). A FAO (2016) tentou representar a maioria dos princípios primários incluídos na abordagem da biossegurança (Figura 1).

2 Tradução nossa.

Figura 1³. Esquema de interligação de componentes da “biosecurity” (bioproteção) a partir das diversas perspectivas de saúde, meio ambiente, comércio e segurança, com diversos subcomponentes.



Fonte: FAO, 2016, p. 7.

No entanto, uma gama diversificada de definições pode dificultar a priorização dos formuladores de políticas entre as distintas ameaças representadas pelos riscos biológicos e, por conseguinte, a alocação de recursos em conformidade com os temas (Koblentz, 2010; Ravi et al., 2019).

Heikkilä (2011) corrobora essa suposição quando observa que a economia pode estar relacionada à “biosecurity” de muitas maneiras, uma vez que vários tipos de impactos poderiam ser, pelo menos, medidos em termos econômicos. Além do mais, as próprias políticas de “biosecurity” têm implicações econômicas. E a priorização ocorre em vários níveis hierárquicos (Heikkilä, 2011).

Nenhuma das políticas de “biosecurity” e “biosafety”, até agora, foi projetada para lidar com uma fronteira emergente e intrincada entre fluxos de trabalho experimentais computacionais e biotecnologia, ou seja, “ciberbiosecurity” (Peccoud et al., 2017; Murch et al., 2018). Ou seja, as políticas atuais não protegem os países contra danos criados quando sistemas computacionais e dependentes de tecnologia da informação são ameaçados ou corrompidos (Duncan et al., 2019; Millet, dos Santos, Millett, 2019). Peccoud et al. (2017) mostraram exemplos em que computadores foram comprometidos pela codificação de *malware* em sequências de DNA e ameaças biológicas foram sintetizadas usando dados disponíveis publicamente.

3.2 Principais definições de “biosecurity” e “biosafety”

Inúmeros são os artigos que definem os termos “biosecurity” e “biosafety”. No entanto, a maioria tende a reproduzir definições de textos básicos que serão, então, alvo de análise. A tabela 1 lista as principais definições que servem de base para a maioria da literatura especializada nesse tema.

3 Tradução nossa.

Tabela 1.4 Principais definições de “biosecurity” (bioproteção) e “biosafety” (biossegurança) encontradas em literatura.

Fonte	Biosecurity	Biosafety
Meyerson and Reaser, 2002	“[...] englobam esforços para evitar danos tanto de introduções intencionais quanto não intencionais de organismos à saúde humana e infraestrutura e ao meio ambiente, bem como às indústrias agrícolas e pecuárias”	-----
FAO, 2003	“[...] descreve, de forma geral, o processo e o objetivo de gerenciar os riscos biológicos associados à alimentação e à agricultura de forma holística”	“[...] refere-se à introdução, liberação e uso de organismos geneticamente modificados.”
FAO, 2007	“[...] é uma abordagem estratégica e integrada que engloba os marcos políticos e regulatórios (incluindo ferramentas e atividades) para análise e gerenciamento de riscos relevantes à vida e à saúde humanas, animais e vegetais, e riscos associados ao meio ambiente.”	-----
United Nations, 2008.	“[...] refere-se às medidas de proteção, controle e responsabilização implementadas para evitar a perda, roubo, uso indevido, desvio ou liberação intencional de agentes biológicos e toxinas e recursos relacionados, bem como acesso não autorizado, retenção ou transferência de tal material” (p.4).	“[...] refere-se a princípios, tecnologias, práticas e medidas implementadas para evitar a liberação acidental ou não e da exposição a agentes biológicos e toxinas, [...]” (p. 4).
Matishak, 2009	“[...] envolve métodos ativos para evitar bioterrorismo ou outras liberações, intencionais ou não intencionais, de doenças.”	“[...] é geralmente definido como medidas destinadas a evitar a liberação de agentes infecciosos dentro de um laboratório ou do ambiente externo.”
U.S. Department of Health and Human Services, 2009	“[...] a disciplina que aborda a segurança dos agentes microbiológicos e toxinas e as ameaças representadas à saúde humana e animal, ao meio ambiente e à economia por uso indevido ou liberação deliberada” (p. 6).	-----
Biosecurity Emergency Preparedness Working Group, 2013	“[...] é o gerenciamento dos riscos para a economia, o meio ambiente e a comunidade, da introdução, surgimento e dispersão de pragas e doenças.”	-----
Center for Biosecurity and Biopreparedness, 2015	“Um conjunto de medidas preventivas para proteger humanos, animais e plantas contra o uso malicioso, direta ou indiretamente, de agentes biológicos, partes dele ou suas toxinas” (p. 268).	“Um conjunto de medidas preventivas, incluindo procedimentos e uso adequado de instalações de contenção laboratorial, para prevenir a infecção não intencional do pessoal das instalações e da população em geral” (p. 268).
Public Health Agency of Canada, 2015 e 2018	“Medidas de segurança destinadas a prevenir a perda, roubo, uso indevido, desvio ou liberação intencional de patógenos, toxinas e outros ativos relacionados (por exemplo, pessoal, equipamentos, material não infeccioso e animais)” (p. XIV e 55).	“Princípios de contenção, tecnologias e práticas que são implementadas para evitar a exposição não intencional a materiais e toxinas infecciosas ou sua liberação acidental” (p. XIV e 55).
PHAC, 2016	“Medidas de segurança destinadas a prevenir a perda, roubo, uso indevido, desvio ou liberação intencional de patógenos, toxinas e outros ativos relacionados (por exemplo, pessoal, equipamentos, material não infeccioso e animais)” (p. 285)	“[...] envolve a aplicação consistente de medidas de segurança para minimizar ou prevenir danos ao pessoal de laboratório, ao pessoal que ocupa o prédio onde está o laboratório, ao público em geral, à população animal e ao meio ambiente resultantes da exposição ao material infeccioso, aos animais infectados ou às toxinas manuseadas em uma zona de contenção” (p.2). “Princípios de contenção, tecnologias e práticas que são implementadas para evitar a exposição não intencional a materiais e toxinas infecciosas, ou sua liberação acidental” (p. 284).

Kumar et al., 2019	“[...] é uma abordagem estratégica e integrada que engloba a política e os marcos regulatórios para análise e gestão de riscos relevantes à vida e à saúde humanas, animais e vegetais, e riscos associados ao meio ambiente”	-----
Liang et al., 2019	-----	“[...] geralmente faz referência aos fatores humanos ou não humanos relacionados ao organismo que podem representar ameaças ou riscos à estabilidade social, à economia nacional, à saúde pública e ao meio ambiente.
Qin and Sun, 2019	“[...] refere-se à prevenção da liberação intencional de agentes biológicos.”	“[...] refere-se, principalmente, à prevenção da liberação não intencional de agentes biológicos, tomando medidas de precaução específicas.”
Brasil, 2013	“[...] conjunto de ações que visam a minimizar o risco do uso indevido, roubo e/ou a liberação intencional de material com potencial risco à saúde humana, animal e vegetal”	“[...] conjunto de ações destinadas a prevenir, controlar, reduzir ou eliminar riscos inerentes às atividades que possam, de forma não intencional, comprometer a saúde humana, animal, vegetal e o ambiente”

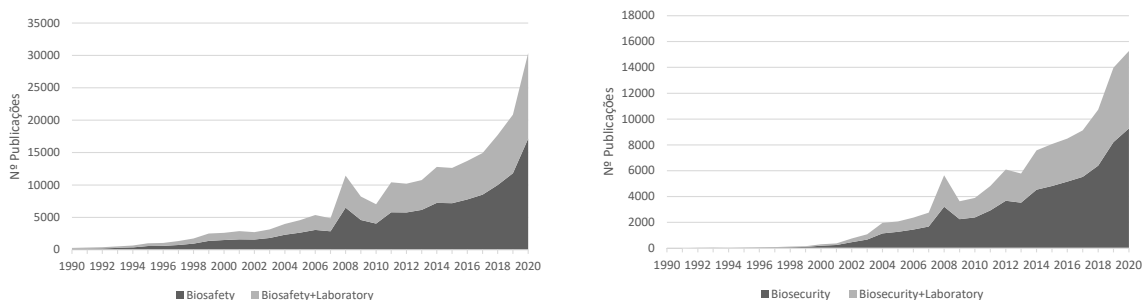
Fonte: autores.

Em princípio, o que se observa é que a questão da separação entre uso intencional e não intencional, base da diferenciação, no Brasil, dos dois termos (Brasil, 2013), na realidade, não é comum a toda literatura. Em vários casos, o termo “biosecurity” tem sido aplicado de forma mais ampla, abrangendo esforços para evitar danos tanto de introduções intencionais quanto não intencionais de organismos à saúde humana e à infraestrutura e ao meio ambiente, bem como às indústrias agrícolas e pecuárias (Meyerson e Reaser, 2002; Hinchliffe; Bingham, 2008).

Além disso, em documento recente, o *United States government global health security strategy* (2019) cita “biosafety” e “biosecurity” sempre de forma conjunta, a exemplo da página 13, em que se define que “As áreas técnicas de ‘biosafety’ e ‘biosecurity’ visam reduzir o risco da propagação deliberada e acidental de patógenos perigosos para populações humanas e animais”.

Desde os ataques com Antraz nos EUA, em 2001, a maioria dos casos reportados de contaminação biológica têm ocorrido exatamente nas instalações laboratoriais criadas para a pesquisa com agentes biológicos patogênicos (Kaiser, 2007; Bipartisan Commission on Biodefense, 2015; Wurtz et al., 2016). Com isso, desenvolveu-se uma cultura de definir “biosecurity” e “biosafety” no âmbito da gestão de laboratórios. A figura 2 corrobora tal afirmação ao apontar um grau de aderência dos termos “biosecurity” e “biosafety” com o termo “laboratory”, em análise bibliométrica realizada no período de 1990 a 2020, de, respectivamente, 64% e 77%. Outro dado interessante, foi o súbito aumento de publicações verificado em 2008. Estes resultados, provavelmente, estão relacionados à crise econômica global, iniciada em 2007, com a crise do SubPrime americano (Clapp; Helleiner, 2012).

Figura 2. Resultados da pesquisa bibliométrica no programa Dimensions, no período de 1990 a 2020, envolvendo os termos “biosecurity” (bioproteção) e “biosafety” (biossegurança) com o termo “laboratory” (laboratório).



Em contrapartida, as principais definições encontradas, em literature, dos termos “biosecurity” e “biosafety” associados a “laboratory” são coerentes (WHO, 2004; WHO, 2006; United States of America, 2009; European Committee for Standardization, 2011; ABSA International, 2020; WHO, 2020). Em princípio, o que se verifica é que o termo “biosecurity” se aplica mais à gestão interna dos laboratórios e à prevenção da liberação intencional de patógenos e toxinas. Já “biosafety” se aplicaria à interação com o meio externo e à prevenção da exposição não intencional a patógenos e toxinas, o que pode envolver, até os domicílios daqueles que trabalham nos laboratórios (Mancon; Mileto; Gismondo, 2018), fato que ficou mais notório com a pandemia da COVID-19 (Ortiz et al., 2020).

3.3 Biossegurança e bioproteção no Brasil

A preocupação com a questão de ataques biológicos, desde a Primeira Guerra Mundial, foi o princípio norteador para a discussão sobre biossegurança no Brasil e no mundo. Por isso, desde o início, existe uma forte presença das Forças Armadas na promulgação de normativos a respeito do assunto. Nesse contexto, cita-se, inicialmente, o Protocolo de Genebra, assinado em 17 de junho de 1925, que previa a proibição do uso em guerra de gases asfixiantes, venenosos ou outros gases e métodos bacteriológicos de guerra. No entanto, o mesmo só foi promulgado no Brasil em 1970, através do Decreto nº 67.200/1970. Em seguida, surgiu a Convenção para a Proibição do Desenvolvimento, Produção e armazenamento de Armas Bacteriológicas ou de Toxinas e sua Destruição, que entrou em vigor a partir de 26 de março de 1975, e internalizado pelo Decreto nº 77.374/1976.

As principais normativas que envolvem os termos Biossegurança e Bioproteção encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2: Legislação brasileira pertinente ao tema Biossegurança (“Biosafety”), Bioproteção (“Biosecurity”) e Biodefesa/Defesa Biológica em ordem cronológica.

Legislação	Finalidade/Objetivo	Orgão
Portaria nº 22/1987	Defesa contra ataques químicos, biológicos e nucleares: Manual de Campanha.	3ª Subchefia/Estado Maior do Exército
Portaria nº 19/1989	Plano de Implantação da Política de Defesa Química, Biológica e Nuclear.	5ª Subchefia/Estado Maior do Exército
Lei nº 8.974/1995 [Revogada]	Estabelece normas para o uso das técnicas de engenharia genética e liberação no meio ambiente de organismos geneticamente modificados, autoriza o Poder Executivo a criar, no âmbito da Presidência da República, a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança, e dá outras providências.	Casa Civil
Portaria nº 036/2002 [Revogada]	Aprova a Diretriz de Implantação do Sistema de Defesa Química, Biológica e Nuclear.	Estado Maior do Exército
Portaria nº 23/2003	Constitui, no âmbito da Secretaria-Executiva da Câmara de Relações Exteriores e de Defesa Nacional, um Grupo de Trabalho de Biodefesa (GTB).	Gabinete de Segurança Institucional
Portaria nº 1.683/2003	Instituir, no âmbito do Ministério da Saúde, a Comissão de Biossegurança em Saúde.	Ministério da Saúde
Lei nº 11.105/2005	Estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança – PNB. Revoga a Lei nº 8.974/1995.	Casa Civil
Portaria nº 248/2005	Cria o Comitê de Assessoramento em Biossegurança com o objetivo de acompanhar os temas relacionados aos Organismos Geneticamente Modificados (OGM) e seus derivados, no campo de suas competências	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

Decreto nº 5.591/2005	Regulamenta dispositivos da Lei nº 11.105/2005, que estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização relativos a Organismos Geneticamente Modificados (OGM).	Casa Civil
Portaria normativa nº 1104/2007	Institui a Comissão de Biossegurança no âmbito da administração central do Ministério da Defesa.	Ministério da Defesa
Portaria nº 090/2009	Aprova o Manual de Campanha C 20-1 – Glossário de Termos e Expressões para uso no Exército (4ª Edição, 2009).	Estado Maior do Exército
Portaria nº 3.204/2010	Aprova Norma Técnica de Biossegurança para Laboratórios de Saúde Pública; Cria Comissão de Biossegurança em Saúde (CBS); Especifica os requisitos gerais de Biossegurança, para a competência em realizar atividades laboratoriais.	Ministério da Saúde
Portaria nº 204/2012	Aprova a Diretriz para Atualização e Funcionamento do Sistema de Defesa Química, Biológica, Radiológica e Nuclear do Exército. Revoga Portaria EME-Res nº 036/2002.	Estado Maior do Exército
Portaria normativa nº 585/2013	Aprova as Diretrizes de Biossegurança, Bioproteção e Defesa Biológica do Ministério da Defesa.	Ministério da Defesa
Portaria nº 207/2013.	Aprova a Diretriz de Biossegurança, Bioproteção e Defesa Biológica do Exército.	Estado Maior do Exército
Portaria nº 038/2016.	Aprova o Manual de Campanha EB70-MC-10.233 Defesa Química, Biológica, Radiológica e Nuclear (1ª Edição, 2016).	Comando de Operações Terrestres/Exército Brasileiro
Lei nº 13.341/2016.	Dá nova redação ao artigo 27 da Lei nº 10.683/2003, ao incluir, entre os assuntos que constituem as áreas de competência do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações, a política nacional de biossegurança (subitem g). Dá nova redação ao artigo 29 da Lei nº 10.683/2003, ao integrar a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança na estrutura do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (subitem IV)	Casa Civil
Portaria nº 54/2017	Aprova o Caderno de Instrução de Defesa Química, Biológica, Radiológica e Nuclear (1ª Edição, 2017)	Comando de Operações Terrestres/Exército Brasileiro
Portaria nº 53/2018 [revogada]	Constitui o Grupo de Trabalho (GT) de Biossegurança e Bioproteção que tinha entre outras finalidades a de propor a Política Nacional de Biossegurança e Bioproteção.	Gabinete de Segurança Institucional
Portaria nº 55/2018 [revogada]	Constitui o Grupo de Trabalho (GT) de Biossegurança e Bioproteção que tinha entre outras finalidades a de propor a Política Nacional de Biossegurança e Bioproteção. Revoga a Portaria nº 53/2018.	Gabinete de Segurança Institucional
Portaria nº 112/2018	Institui, no âmbito da Agência Brasileira de Inteligência (ABIN), o Programa Nacional de Articulação entre Empresas, Governo e Instituições Acadêmicas para a Prevenção e Mitigação do Risco de Eventos Químicos, Biológicos, Radiológicos e Nucleares selecionados (PANGEIA), com a finalidade de antecipar fatos e situações relacionados à disseminação de agentes selecionados, em apoio à Atividade de Inteligência Estratégica e de Contra-inteligência.	Gabinete de Segurança Institucional
Portaria nº 73/2019	Revoga a Portaria GSI nº 55/2018.	Gabinete de Segurança Institucional
Portaria nº 189/2019	Institui Comissão Permanente de Gestão de Riscos Biológicos e Biossegurança em Laboratórios da Rede Nacional de Laboratórios Agropecuários que manipulem agentes biológicos e suas partes, vírus e suas partes e príons de interesse em saúde animal - COMBioLAB (Art. 1º).	Secretaria de Defesa Agropecuária/MAPA
Resolução nº 7/2020	Dispõe sobre os Grupos Técnicos da Câmara de Relações Exteriores e Defesa Nacional do Conselho de Governo, dentre eles, o que institui o Grupo Técnico de Segurança de Infraestruturas Críticas para pesquisa, identificação, levantamento e avaliação de ameaças e vulnerabilidades na área prioritária de Biossegurança e Bioproteção (Art. 40).	Gabinete de Segurança Institucional
Portaria Normativa nº 90/2020	Dispõe sobre a Comissão de Biossegurança do Ministério da Defesa.	Ministério da Defesa
Decreto nº 10.531/2020	Institui a Estratégia Federal de Desenvolvimento para o Brasil no período de 2020 a 2031, que dentre os desafios e orientações apresentados, aponta o fortalecimento de estratégias, estruturas e processos relacionados com a biossegurança (2.3.3).	Poder Executivo

Fonte: autores.

A Lei nº 8.974/1995 foi a primeira que lidava diretamente com o tema de Biossegurança (Brasil, 2010), sendo revogada pela Lei nº 11.105/2005. Entretanto, não consta nesses diplomas a definição de Biossegurança. Tal definição, no Brasil, aparece em uma publicação da Fiocruz, de 1996 (Teixeira; Valle, 1996):

A Biossegurança é o conjunto de ações voltadas para a prevenção, minimização ou eliminação de riscos inerentes às atividades de pesquisa, produção, ensino, desenvolvimento tecnológico e prestação de serviços, riscos que podem comprometer a saúde do homem, dos animais, do meio ambiente ou a qualidade dos trabalhos desenvolvidos.

Oficialmente, o termo biossegurança só foi definido pela Portaria Normativa nº 585 de 7 de março de 2013 do Ministério da Defesa, o mesmo documento em que aparece, pela primeira vez, o termo bioproteção.

Brasil (2019, 21) já observava que:

É importante salientar que a biossegurança e a bioproteção mitigam diferentes riscos e são complementares, ambos objetivam prevenir a disseminação dos agentes biológicos para os quais se identifica riscos potenciais de contaminação [...].

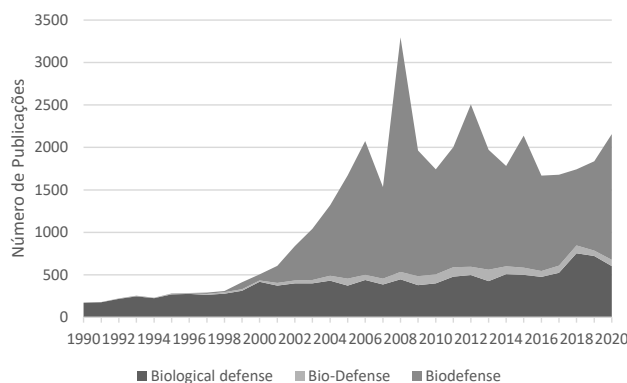
Por isso, desde o I Simpósio Interinstitucional de Biossegurança e Bioproteção, realizado em 2018, os especialistas já apontavam para a necessidade de elaboração de uma proposta de política nacional de biossegurança e bioproteção abrangente para o país (Brasil, 2019). Nesse contexto, convergiram para esse tema e sua realização a Portaria nº 53/2018 do Gabinete de Segurança Institucional (GSI), revogada pela Portaria nº 55/2018 do GSI, revogada pela Portaria nº 73/2019 do GSI.

Atualmente, esse tema se reveste de maior importância devido a determinação como uma das 6 áreas prioritárias consideradas como infraestruturas críticas do Brasil (Resolução GSI/PR Nº 7/2020), o que acabou por revogar a Portaria nº 73/2019. Isto posto, fica patente a necessidade de estender a questão da biossegurança/bioproteção do escopo original de Organismos Geneticamente Modificados (Brasil, 2019) para incluir, por exemplo, agentes biológicos naturais que possuam risco potencial à saúde, a exemplo da atual pandemia da COVID-19.

3.4 Biodefesa

O termo defesa biológica é encontrado em textos anteriores a introdução do termo biodefesa, ou bio-defesa, que tem sua maior aplicação a partir do século 21, como pode se observar na análise bibliométrica realizada pelo software Dimensions (Figura 3).

Figura 3. Resultados da pesquisa bibliométrica no programa Dimensions, no período de 1990 a 2020, envolvendo os termos “biodefense”, “bio-defense” e “biological defense”.



Em princípio, a aplicação original do termo defesa biológica estava relacionada a uma estratégia de cunho militar de preparação de contramedidas para possíveis ataques usando organismos biológicos e, até mesmo, o próprio desenvolvimento dessas armas (Smart, 2001).

A assinatura da Convenção sobre a Proibição do Desenvolvimento, da Produção e do Armazenamento das Armas Bacteriológicas ou Tóxicas e Sobre a Sua Destruição, em 1972, levou ao abandono dessa estratégia de ataque, pelo menos, nos EUA e seus aliados (Blue Ribbon Study Panel on Biodefense, 2015). Somente os projetos de pesquisa para o desenvolvimento de defesa médica continuaram, a fim de preparar as forças militares norte-americanas contra um potencial ataque com armas biológicas (Riedel, 2004).

Contudo, o ataque por Anthrax em solo norte-americano, em 2001 (Schneider, 2002; Center for Counterproliferation Research, 2003; Poulin, 2009), desencadeou o retorno da questão de biodefesa, no que concerne à preocupação com o uso de agentes biológicos em atos de terrorismo ou guerra, o que pode ser verificado pelo aumento da inflexão da curva de produção bibliográfica sobre esse tema desde então (Figura 3). Também corrobora essa observação a publicação, pelo então Presidente Bush, da Diretiva Presidencial “Biodefesa para o século 21”, em que fica clara a preocupação com ataques biológicos em território norte-americano (Bush, 2002).

A partir da administração Obama (Koblentz, 2012; Lewis, 2015), no entanto, observa-se uma mudança na caracterização do termo, agora estabelecido, de biodefesa (Figura 3), saindo do campo meramente militar e englobando: “biovigilância (“biosurveillance”), monitoramento de ameaças, não proliferação e controle de armas biológicas, contraterrorismo, biossegurança e bioproteção, desenvolvimento de contramedidas médicas, planejamento e preparação médica e atividades de resposta e recuperação”⁵ (United States of America, 2021). GAO (2017, 2)⁶ descreve a mudança de visão da biodefesa: “Proteger humanos, animais, plantas, alimentos e meio ambiente (ar, solo e água) de efeitos potencialmente catastróficos de eventos biológicos intencionais ou naturais implica em inúmeras atividades realizadas dentro e entre vários órgãos federais e seus parceiros não federais”.

E essa mudança se consagra com a publicação, em 2018, no período Trump, da Estratégia Nacional de Biodefesa (Dieuliis et al., 2019; Lingling, 2019) e na literatura que veio, posteriormente, a exemplo do livro de Singh; Kuhn (2019). Cabe observar que o agronegócio também foi destaque nessa nova estratégia (Rudolph et al., 2019).

Assim, fica caracterizado que tanto biossegurança quanto bioproteção passam a ser parte da biodefesa (United States of America, 2021) e, normalmente, considerados conjuntamente (The White House, 2018, 14, 2.4).

3.5 Defesa biológica ou biodefesa no Brasil

Assim como ocorreu com a Biossegurança, a preocupação com a questão de ataques biológicos foi o princípio norteador para a discussão sobre defesa biológica no Brasil⁷. Em princípio, pode-se dizer que a primeira citação oficial de defesa biológica ocorreu na Portaria nº 22/1987, pela 3ª Subchefia do Estado Maior do Exército, ao publicar o Manual de Campanha para fins de defesa contra-ataques químicos, biológicos e nucleares. Porém, em função de seu escopo, foi a Portaria nº 019/1989, da 5ª Subchefia

5 Tradução nossa.

6 Tradução nossa.

7 As principais normativas que envolvem os termos Defesa Biológica ou Biodefesa encontram-se, em ordem cronológica, na Tabela 2.

do Estado Maior do Exército, que definiu o Plano de Implantação da Política de Defesa Química, Biológica e Nuclear no Brasil.

Fora do campo militar, a questão de biodefesa só foi alvo de nova legislação através da Portaria nº 23/2003, do GSI da Presidência, que constitui, no âmbito da Secretaria-Executiva da Câmara de Relações Exteriores e de Defesa Nacional, um Grupo de Trabalho de Biodefesa (GTB). Porém, ao contrário do que se observou nos EUA, pode-se dizer que, no Brasil, a questão da biodefesa cedeu lugar à da Biossegurança e Bioproteção pela publicação da Portaria nº 55/2018, do Gabinete de Segurança Institucional da Presidência que instituiu o Grupo de Trabalho de Biossegurança e Bioproteção (GT-BIO). Brasil (2019, 87) aponta que

um dos encaminhamentos do III Seminário do Ministério da Defesa e do Seminário de Biossegurança em Saúde do Ministério da Saúde, em 2017, foi a criação do Grupo de Trabalho de Biossegurança e Bioproteção como substituto do GT de Biodefesa.

Assim mesmo, são dignos de nota: a) a criação do Centro de Estudos de Biodefesa do IBEx, que foi concebido para atender demandas dos grandes eventos promovidos pelo Brasil na última década e idealizado para apoiar o país nas ações de biodefesa (Brasil, 2019); b) a criação do Centro de Defesa Nuclear, Biológica, Química e Radiológica da Marinha do Brasil, no Rio de Janeiro, em 2015; c) o projeto Segurança Integrada e Defesa Nacional, aprovado, no âmbito da CAPES, pelo Edital 15/2019 - Programa de Cooperação Acadêmica em Defesa Nacional (Procad – Defesa) que possui a área temática de Gestão e Governança em Biossegurança.

5. CONCLUSÃO

A segurança biológica ou “biosecurity” tem uma longa história na agricultura dos EUA e, neste contexto, referia-se às medidas destinadas a diminuir a transmissão de doenças infecciosas na agricultura e pecuária.

Contudo, sua definição veio evoluindo, com o passar do tempo, para englobar a preocupação com o potencial risco do uso de armas biológicas ou de toxinas de origem biológica, principalmente no contexto de guerras assimétricas com grupos terroristas. E, assim, sua definição começou, também, a se misturar/confundir com a definição de “Biosafety” que, historicamente, esteve relacionada com a incerteza dos riscos da evolução da biotecnologia dos OGM e com a garantia de segurança de laboratórios biológicos.

Na literatura internacional, verifica-se, também, uma mistura dos significados dos dois termos. Isto se deve, provavelmente, às particularidades linguísticas na hora da tradução dos textos em inglês, principalmente porque muitas línguas só possuem uma palavra para significar os dois termos.

A história da guerra biológica acompanha o ser humano desde a Antiguidade até o presente. E, com isso, outro termo tem sido usado para expressar a preocupação humana com a questão do uso de agentes biológicos: a defesa biológica ou biodefesa. No entanto, esse termo evoluiu de um conceito puramente militar, originalmente, em função da mudança do escopo das ameaças biológicas da atualidade.

Com o transporte moderno cada vez mais rápido e a globalização do comércio, ameaças não intencionais à segurança nacional passaram a incluir patógenos que podem se espalhar rapidamente, atravessar a barreira biológica entre espécies animais e humanos, devastar sistemas agrícolas, causar medo e perda de comércio e/ou turismo, impactar a segurança da cadeia de fornecimento de alimentos e impor danos econômicos.

Vários surtos no atual século 21 destacaram a necessidade de aumentar as capacidades para enfrentar eventos biológicos naturais que poderiam resultar em danos significativos à saúde humana, animal e vegetal, economias e sociedade, haja visto a pandemia da COVID-19.

Nesse novo contexto, a Biodefesa requer esforços multidisciplinares complexos e sofisticados, cujo sucesso é dependente da coordenação entre governo, academia e indústria. Uma liderança efetiva centralizada é necessária para alinhar esses esforços.

No caso brasileiro, ao contrário da tendência mundial, o termo biodefesa cedeu espaço, na legislação, às questões de biossegurança e bioproteção que, atualmente, representam uma das seis áreas prioritárias para Infraestruturas Críticas. Além disso, há um foco na questão dos OGM, havendo necessidade de ampliar esse escopo para outras situações, a exemplo dos riscos associados a pandemias naturais e doenças infecciosas reemergentes.

REFERÊNCIAS

Association for Biosafety and Biosecurity International. *Biosafety and the profession*. ABSA International, 2020. Disponível em: https://absa.org/wp-content/uploads/2017/01/ABSA_Biosafety_and_the_Profession.pdf. Acesso em 14 jul. 2020.

Biosecurity Emergency Preparedness Working Group. *Biosecurity Emergency Management: Glossary*. V1.0 – 17, August 2013. Disponível em: <https://www.agriculture.gov.au/sites/default/files/sitecollection-documents/biosecurity/partnerships/nbc/bem-glossary.pdf>. Acesso em 24 mar. 2020.

Bipartisan Commission on Biodefense. *A National Blueprint for Biodefense: Leadership and Major Reform Needed to Optimize Efforts*. Bipartisan. Washington, DC: Commission on Biodefense, 2020. Disponível em: <https://biodefensecommission.org/wp-content/uploads/2015/10/NationalBluePrintNov2018-03.pdf>. Acesso em 12 jan. 2021.

Blue Ribbon Study Panel on Biodefense. *A National Blueprint for Biodefense: Leadership and Major Reform Needed to Optimize Efforts – Bipartisan Report of the Blue Ribbon Study Panel on Biodefense*. Washington, DC: Hudson Institute, 2015.

Brasil. Ministério da Saúde. *Biossegurança em saúde: prioridades e estratégias de ação*. Brasília: Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde, 2010, 242 p.

Brasil. *Portaria Normativa nº 585/MD, de 7 de março de 2013. Aprova as Diretrizes de Biossegurança, Bioproteção e Defesa Biológica do Ministério da Defesa*. 2013. Disponível em http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/30415391/do1-2013-03-11-portaria-normativa-n-585-m-d-de-7-de-marco-de-2013-30415387-30415387. Acesso em 14 nov. 2019.

Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Coordenação Geral de Laboratórios Agropecuários. *Manual de termos e glossário em biossegurança*. Brasília: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2017, 10p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. *Construindo a política nacional de biossegurança e bioproteção: ações estratégicas da saúde/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2019, 152p.

Burnette, R.N.; Hess, J.E.; Kozlovac, J.P.; Richmond, J.Y. “Defining Biosecurity and Related Concepts”. In: Burnette, R.N. *Biosecurity: Understanding, Assessing, and Preventing the Threat*. Chapter 1. p.1-16. New Jersey: John Wiley & Sons, 2013.

Bush, George W. *Biodefense for the 21st Century*. June 12, 2002. Disponível em: <https://www.hsdl.org/?view&did=446666>. Acesso em 09 mar. 2021.

Center for Biosecurity and Biopreparedness. *An efficient and practical approach to biosecurity*. Copenhagen: Center for Biosecurity and Biopreparedness, 2015. Disponível em: https://internationalbiosafety.org/wp-content/uploads/2019/08/Efficient__Practical_Approach_to_Biosecurity.pdf. Acesso em 14 jul. 2020.

Center for Counterproliferation Research. *Toward a National Biodefense Strategy: Challenges and Opportunities*. Washington, D.C.: National Defense University, 2003.

Chyba C.F. *Biological terrorism, emerging diseases, and national security*. New York: Rockefeller Brothers Fund Project on World Security, 1998. Disponível em: https://www.rbf.org/sites/default/files/Biological_Terrorism.pdf. Acesso em 29 jul. 2020.

Clapp, J.; Helleiner, E. Troubled futures? The global food crisis and the politics of agricultural derivatives regulation. *Review of International Political Economy*, Londres, 2012, v.19, n.2, p.181-207.

Correa, C. R.; Cagnin, C. H. Prospective games for defence strategic decisions in Brazil. *Foresight*, 2016, Vol. 18 No. 1. pp. 4-23. DOI 10.1108/FS-07-2014-0047

Daszak, P.; Cunningham, A.A.; Hyatt, A.D. Emerging infectious diseases of wildlife—threats to biodiversity and human health. *Science*, 2000, 287: 443–449.

DiEuliis, Diane; Rao, Venkat; Billings, Emily A.; Meyer, Corey B.; Berger, Kavita. Biodefense Policy Analysis—A Systems-based Approach. *Health Security*, 2019, v.17, n.2: 83-99.

Duncan, S.E.; Reinhard, R.; Williams, R.C.; Ramsey, F.; Thomason, W.; Lee, K.; Dudek, N.; Mostaghimi, S.; Colbert, E.; Murch, R. Cyberbiosecurity: A New Perspective on Protecting U.S. Food and Agricultural System. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2019, v.7, article 63.

Essl, F.; Lenzner, B.; Bacher, S. et al. Drivers of future alien species impacts: An expert based assessment. *Glob. Change Biol.* 14 July 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/gcb.15199?download=true>. Acesso em 29 jul. 2020.

European Committee for Standardization. *Laboratory Biorisk Management Standard CWA 15793*. European Committee for Standardization; Brussels, 2011. Disponível em: ftp://ftp.cenorm.be/CEN/Sectors/TCandWorkshops/Workshops/CWA15793_September2011.pdf. Acesso em 16 jul. 2020.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). *Biosecurity in Food and Agriculture*. FAO Committee on Agriculture, 17th session, March 31– April 4, COAG/2003/9. Roma: FAO, 2003. Disponível em: <http://www.fao.org/tempref/unfao/bodies/coag/coag17/Y8453e.doc>, acesso em 31 mar. 2020.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). *FAO biosecurity toolkit*. Roma: FAO, 2007, 139p

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). *The Biosecurity Approach: A review and evaluation of its application by FAO, internationally and in various countries*. Roma: FAO, 2016. Disponível em: https://www.ipcc.int/static/media/files/irss/2016/09/09/Review_of_biosecurity_approaches_FINAL_report.pdf. Acesso em 03 abr. 2020.

Franco, C.; Bouri, N. Environmental Decontamination Following a Large-Scale Bioterrorism Attack: Federal Progress and Remaining Gaps. *Biosecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy, Practice, and Science*, 2010, Volume 8, Number 2, p. 107-117.

Gerstein, Daniel M. *Federal Research and Development for Agricultural Biodefense*. Santa Monica: RAND Corporation, 2017.

Glenn, J.C.; Gordon, T.J.. *Future international environmental security issues and potential military requirements over the period of 2010 to 2025*. Washington, D.C.: Army Environmental Policy Institute (AEPI-IFP-1201A), 2001. Disponível em: <https://apps.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a593164.pdf>. Acesso em 29 jul. 2020.

- Gómez-Tatay, L.; Hernández-Andreu, J.M. Biosafety and biosecurity in Synthetic Biology: A review. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 2019, 49:17, 1587-1621.
- Heikkilä, J. Economics of biosecurity across levels of decision-making: a review. *Agron. Sustain. Dev.*, 2011, v31, 119-138.
- Horn, F. P. Breeze, R. G. 1999. "Agriculture and food security". *Ann. N.Y. Acad. Sci*, 1999, p. 9-17.
- Hinchliffe, S.; Bingham, N. Securing life: the emerging practices of biosecurity. *Environment and Planning A*, 2008, vol 40, p. 1534-1551.
- Kaiser J. Pathogen work at Texas A&M suspended. *Science*, July 2, 2007. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2007/07/pathogen-work-texas-am-suspended#:~:text=In%20an%20unprecedented%20step%2C%20federal,cases%20of%20exposure%20last%20year>. Acesso em: 12 jan. 2021.
- Koblentz, G. Biosecurity reconsidered: calibrating biological threats and responses. *International Security*, 2010, v. 34, p. 96-132.
- Koblentz, Gregory. From Biodefense to Biosecurity: The Obama Administration's Strategy for Countering Biological Threats. *International Affairs* 2012, v.88, n.1, p. 131-148.
- Kumar, K.; Yadav, J.; Rao, N. History, Concept and Components of Biosecurity. In: Naresh, R.K. (Chief editor). *Advances in Agriculture Sciences*, 2019, v. 19, p. 187-200.
- Lewis, Douglas R. *The shaping of United States biodefense posture*. Alabama: USAF Center for Unconventional Weapons Studies, 2015. Disponível em: <https://www.hsdl.org/?view&did=767774>. Acesso 01 abr. 2021.
- Liang, H.; Xiang, X.; Ma, H. et al.. History of and suggestions for China's biosafety legislation. *Journal of Biosafety and Biosecurity*, 2019, v. 1, n. 2, 134-139.
- Lingling, Ye. The United States issues National Biodefense Strategy. *Journal of Biosafety and Biosecurity*, 2019.
- Malakoff, D. Biosecurity Goes Global, *Science*, 2004, v.305, p. 1706-1707.
- Mancon, A.; Mileto, D.; Gismondo, M.R. The Global Threats from Naturally Occurring Infectious Diseases. *Defence Against Bioterrorism*, 2018, v. 23, p.13-24.
- Matishak, M. *White House, Scientists Discuss Biological Threats*. 2009. Disponível em: <https://www.nti.org/gsn/article/white-house-scientists-discuss-biological-threats/>. Acesso em 31 mar. 2020.
- Maye, D.; Dibden, J.; Higgins, V.; Potter, C. Governing biosecurity in a neoliberal world: comparative perspectives from Australia and the United Kingdom. *Environment and Planning A*, 2012, v. 44, p. 150-168.
- Meyerson, L.A.; Reaser, J.K. Biosecurity: Moving toward a Comprehensive Approach. *BioScience*, 2002, v. 52, n. 7, p. 593-600.
- Miley, K. Global Health Biosecurity in a Vulnerable World – An Evaluation of Emerging Threats and Current Disaster Preparedness Strategies for the Future. In: Masys, A.J.; Izurieta, R.; Ortiz, M.R. *Global Health Security: Recognizing Vulnerabilities, Creating Opportunities*. Cham: Springer Nature, 2020, p.79-102.
- Millett, Kathryn; dos Santos, Eduardo; Millett, Piers D. Cyber-Biosecurity Risk Perceptions in the Biotech Sector. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2019, v.7, artigo 136.
- Murch, R.S.; So, W.K.; Buchholz, W.G.; Raman, S.; Peccoud, J. Cyberbiosecurity: An Emerging New Discipline to Help Safeguard the Bioeconomy. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2018, v.6, artigo 39.
- Murphy, F.A. The threat posed by the global emergence of livestock, food-borne, and zoonotic pathogens. *N.Y. Acad. Sci*, 1999, v. 894, 20-27.

National Research Council. *Globalization, Biosecurity, and the Future of the Life Sciences*. Washington, DC: The National Academies Press, 2006. <https://doi.org/10.17226/11567>.

National Research Council. *Understanding Biosecurity: Protecting Against the Misuse of Science in Today's World*. Washington, DC: The National Academies Press, 2010. <https://doi.org/10.17226/13341>.

National Research Council. Workforce Needs in Veterinary Medicine. *Veterinarians in Wildlife and Ecosystem Health*. Washington, DC: The National Academies Press, 2013. Chapter 7. p. 128-154. <https://doi.org/10.17226/13413>.

Nordmann, B. D. Issues in biosecurity and biosafety. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2010, v. 36, suplemento 1, p. 66-69.

Ortiz, Miguel Reina; Grijalva, Mario J.; Turell, Michael J.; Waters, William F. et al. Biosafety at Home: How to Translate Biomedical Laboratory Safety Precautions for Everyday Use in the Context of COVID-19. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2020, v. 103, n.2, p. 838-840.

Peccoud, J.; Gallegos, J.E.; Murch, R.; Buchholz, W.G.; Raman, S. Cyberbiosecurity: from naive trust to risk awareness. *Trends Biotechnol*, 2017, v. 36, p. 4-7.

Poulin, D. A U.S. *Biodefense Strategy Primer*. Livermore: Lawrence Livermore National Laboratory, 2009. Disponível em: <https://www.hssl.org/?view&did=20273>. Acesso 01 abr. 2021.

Public Health Agency of Canada. *Canadian Biosafety Standard*. 2nd Edition. Ottawa: PHAC, 2015. Disponível em: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/cbsg-nldcb/cbs-ncb/assets/pdf/cbsg-nldcb-eng.pdf>. Acesso em 24 ago. 2020.

Public Health Agency of Canada. *Canadian Biosafety handbook*. 2nd Ed, Ottawa: PHAC, 2016. Disponível em: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/cbsg-nldcb/cbh-gcb/assets/pdf/cbh-gcb-eng.pdf>. Acesso em 15 jul. 2020.

Public Health Agency of Canada. *Canadian Biosafety Guideline – Conducting a Biosecurity Risk Assessment*. Ottawa: PHAC, 2018. Disponível em: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/canadian-biosafety-standards-guidelines/guidance/canadian-biosafety-guidelines/Biosecurity%20RA%20Guide%20May2019.pdf>. Acesso em 24 ago. 2020.

Qin, Q.; Sun, Y. A global biosafety strategy research framework with specific implications for China. *Journal of Biosafety and Biosecurity*, 2019, v. 1, n. 2, p. 105-112.

Ravi, S.J.; Meyer, D.; Cameron, E.; Nalabandian, M.; Pervaiz, B.; Nuzzo, J.B. Establishing a theoretical foundation for measuring global health security: a scoping review”. *BMC Public Health*, 2019, v. 19, p.954-962.

Riedel, Stefan. *Biological warfare and bioterrorism: a historical review*. BUMC PROCEEDINGS, 2004, v. 17, p. 400-406.

Rudolph, Alan; Nusser, Sarah; Stover, Patrick; Mohapatra, Prasant; Wilhelm, Robert; Dorhout, Peter. Lincoln's Biodefense Strategy: Protecting the Agricultural Base. *Health Security*, 2019, v.17, n.1, p. 80-81.

Schneider, Barry R. U.S. Bio-defense Readiness: Thoughts after September 11th”. In: Davis, Jim A.; Schneider, Barry R. *The gathering biological warfare storm*. Alabama: USAF Counterproliferation Center, 2002.

Singh, Sunit K.; Kuhn, Jens H. *Defense Against Biological Attacks*. Cham, Switzerland: Springer Nature, 2019. v. 2. eBook.

Smart, Jeffery K. History of chemical and biological warfare: an American perspective. In: Zajtchuk, Russ (ed.). *Medical aspects of chemical and biological warfare*. Washington, DC: Office of The Surgeon General Department of the Army, 2001. Disponível em: <https://www.hssl.org/?view&did=1018>. Acesso 17 fev. 2021.

Taylor, L.H.; Latham, S.M.; Woolhouse, M.E. Risk factors for human disease emergence. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 2001, v. 356 p. 983–989.

Teixeira, Pedro; Valle, Silvio. *Biossegurança: uma abordagem multidisciplinar*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1996.

The White House. *The National Biodefense Strategy*. 18 set. 2018. Disponível em: <https://trumpwhitehouse.archives.gov/wp-content/uploads/2018/09/National-Biodefense-Strategy.pdf>. Acesso 17 fev. 2021.

United Nations. *Meeting of the States Parties to the Convention on the Prohibition of the Development, Production and Stockpiling of Bacteriological (Biological) and Toxin Weapons and on their Destruction. Report of the meeting of States Parties, document BWC/MSP/2003/MX/4, Part II*. Geneva. United Nations, 2003. Disponível em: [https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/%28httpAssets%29/C1DE5C56FB84CA-19C12577830056E654/\\$file/bwc_msp.2003_mx_04_Part_II.pdf](https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/%28httpAssets%29/C1DE5C56FB84CA-19C12577830056E654/$file/bwc_msp.2003_mx_04_Part_II.pdf). Acesso em 24 abr. 2020.

United Nations. Meeting of the States Parties to the Convention on the Prohibition of the Development, Production and Stockpiling of Bacteriological (Biological) and Toxin Weapons and on Their Destruction. *Report of the Meeting of States Parties, document BWC/MSP/2008/5*. 12 Dec 2008. Disponível em: http://www.opbw.org/new_process/msp2008/BWC_MSP_2008_5_E.pdf. Acesso em 14 jul. 2020.

United States of America. *Homeland Security Act of 2002*. Washington D.C.: USA, 2002. Disponível em <https://www.dhs.gov/homeland-security-act-2002>. Acesso em 13 nov. 2019.

United States of America. *BioShield Act of 2004*. Washington D.C.: USA, 2004. Disponível em <https://www.congress.gov/108/plaws/publ276/PLAW-108publ276.pdf>. Acesso em 13 nov. 2019.

United States of America. *United States government global health security strategy*. Washington D.C.: USA, 2019. Disponível em: <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2019/05/GHSS.pdf>. Acesso em 15 jul. 2020.

United States of America. *Department of Health and Human Services*. 5th ed. Department of Health and Human Services. Disponível em: <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>. Acesso em 15 jul. 2020.

United States of America. *Frequently asked questions: national biodefense strategy*. Department of Health and Human Services, 2009. Disponível em: <https://www.phe.gov/Preparedness/biodefense-strategy/Pages/faqs.aspx>. Acesso 17 fev. 2021.

United States of America. *Biodefense: Federal Efforts to Develop Biological Threat Awareness*. Government Accountability Office (GAO). Washington, DC: GAO, 2017.

Waage, J.K.; Mumford, J.D. Agricultural biosecurity. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2008, v. 363, p. 863–876.

Whitby, S.; Dando, M. Effective Implementation of the BTWC: The Key Role of Awareness Raising and Education. *Bradford Review Conference Paper nº 26*. University of Bradford, Bradford, 2010. Disponível em: http://www.opbw.org/sbtwc/RCP_26.pdf. Acesso em 08 abr. 2020.

Wilson, M.E. Travel and the Emergence of Infectious Diseases. *Emerging Infectious Diseases*, 1995, v.1, n. 2, p39-46.

World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/en/Biosafety7.pdf>. Acesso em 08 abr. 2020

World Health Organization. *Biorisk management: Laboratory biosecurity guidance*. Geneva: World Health Organization, 2006. Disponível em: https://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_CDS_EPR_2006_6.pdf?ua=1. Acesso em 14 jul. 2020.

World Health Organization. *Laboratory biosafety manual*. 4th ed. Geneva: World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1323419/retrieve>. Acesso em 14 jan. 2021.

Wu, T.; Perrings, C.; Kinzig, A.; Collins, J.P.; Minter, B.A.; Daszak, P. Economic growth, urbanization, globalization, and the risks of emerging infectious diseases in China: A review. *Ambio*, 2017, v. 46, p.18–29.

Wurtz, N.; Papa, A.; Hukic, M., Di Caro, A. et al. Survey of laboratory-acquired infections around the world in biosafety level 3 and 4 laboratories. *Eur J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2016, v. 35, p. 1247–1258.

UM ESTADO DA ARTE SOBRE O ENSINO MÉDIO INTEGRADO À EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA: TENSIONAMENTOS E PROPOSITURAS NOS INSTITUTOS FEDERAIS

A STATE OF THE ART ON SECONDARY EDUCATION INTEGRATED WITH PROFESSIONAL AND TECHNOLOGICAL EDUCATION: TENSIONS AND PROPOSITIONS IN FEDERAL INSTITUTES

Arthur Rezende da Silva¹, Marcelo Siqueira Maia Vinagre Mocarzel²

RESUMO

O artigo em tela é parte de pesquisa em andamento sobre os desafios e possibilidades de consolidação de uma formação continuada em serviço sobre Ensino Médio Integrado à Educação Profissional e Tecnológica. Para subsidiar a investigação, foi realizado um estado da arte a partir de teses de doutorado da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da CAPES, além de ter sido elaborada uma Análise Textual Discursiva dos resumos das teses a fim de responder a questão problema da pesquisa, qual seja: o que apontam as teses de doutorado sobre os desafios e possibilidades da implantação do Ensino Médio Integrado à Educação Profissional e Tecnológica (EMI à EPT) nos Institutos Federais (IFs)? Chegou-se à conclusão de que um dos principais tensionamentos na efetivação do EMI é a falta de uma política institucionalizada nos Institutos Federais de formação continuada em serviço sobre a temática. É urgente, portanto, a criação de um curso que atenda aos anseios do Ensino Médio Integrado, patrimônio da classe trabalhadora.

Palavras-chave: Ensino Médio Integrado à Educação profissional e Tecnológica; Institutos Federais; Formação continuada em serviço; Análise Textual Discursiva.

ABSTRACT

The article is part of an ongoing research on the challenges and possibilities of consolidating in-service continuing education on Secondary Education Integrated with Vocational and Technological Education. To support the investigation, a state of the art was carried out based on doctoral theses from the Digital Library of Theses and Dissertations of CAPES, in addition to a Discursive Textual Analysis of the abstracts of theses being elaborated in order to answer the research problem question in other words: what do doctoral theses point out about the challenges and possibilities of implementing Secondary Education Integrated with Professional and Technological Education (EMI and EPT) in Federal Institutes (IFs)? The conclusion was reached that one of the main tensions in the implementation of the EMI is the lack of an institutionalized policy of continuous training in the Federal Institutes on this subject. It is urgent, therefore, to create a course that meets the aspirations of Integrated Secondary Education, a heritage of the working class.

1 Mestre em Planejamento Regional e Gestão de Cidades. Técnico em Assuntos Educacionais do Instituto Federal Fluminense, Campus Santo Antônio de Pádua, exercendo a função de Diretor Geral do Campus desde 2016 até a presente data e Professor efetivo da Licenciatura em Pedagogia da Faculdade de Educação Tecnológica do Estado do Rio de Janeiro (FAETERJ). Doutorando em Educação pela Universidade Católica de Petrópolis. PROSUC/CAPES. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4543-7842>. E-mail: arezendeiff@gmail.com

2 Doutor em Comunicação Social pela PUC-Rio. É professor titular, diretor de educação a distância e coordenador do curso de Pedagogia do Centro Universitário Serra dos Órgãos (Unifeso). É professor do Programa de Pós-Graduação em Educação da Universidade Católica de Petrópolis e professor do Programa de Pós-Graduação em Educação da Universidade Estácio de Sá. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2780-0054>. E-mail: marcelomocarzel@gmail.com

Keywords: *High School Integrated to Professional and Technological Education; Federal Institutes; Continuous in-service training; Discursive Textual Analysis*

INTRODUÇÃO

Este artigo é um desdobramento de pesquisa de doutorado em andamento, cujo objetivo é investigar o que apontam as teses de doutorado sobre os desafios e possibilidades da implantação do Ensino Médio Integrado à Educação Profissional e Tecnológica (EMI à EPT) nos Institutos Federais (IFs)? O objetivo do artigo é a realização de um inventário por meio do Estado da Arte, cuja característica é efetivar um mapeamento da produção acadêmica em distintos campos do conhecimento, tendo como peculiar uma perspectiva inventariante e descritiva da produção acadêmica sobre a qual se investiga. (FERREIRA, 2000). Corroborando com as ideias de Ferreira (2000), tem-se Romanowski e Ens (2006), que pontuam o seguinte sobre estado do conhecimento:

Estados da arte podem significar uma contribuição importante na constituição do campo teórico de uma área de conhecimento, pois procuram identificar os aportes significativos da construção da teoria e prática pedagógica, apontar as restrições sobre o campo em que se move a pesquisa, as suas lacunas de disseminação, identificar experiências inovadoras investigadas que apontem alternativas de solução para os problemas da prática e reconhecer as contribuições da pesquisa na constituição de propostas na área focalizada. (ROMANOWSKI; ENS, 2006, p.39)

Os Institutos Federais, a partir da lei 11.892, de 29 de dezembro de 2008, representam uma política pública para a classe trabalhadora, principalmente em relação à tentativa de romper a perversa dualidade histórica entre o trabalho manual e o trabalho intelectual, assegurando, na referida lei, a oferta do EMI como prioritária, garantindo no mínimo de 50% de matrículas para os concluintes do ensino fundamental e para o público da educação de jovens e adultos como o público do EMI à EPT (BRASIL, 2008).

O EMI, enquanto uma política para classe trabalhadora, tem como objetivo uma formação que contemple todas as dimensões do ser humano, combinando currículos com as práticas sociais, suplantando a mera aquisição de habilidades instrumentais (PACHECO, 2020). Os Institutos Federais podem se constituir como uma referência para educação nacional visto as características históricas da rede com condições objetivas e subjetivas para o desenvolvimento de um projeto coletivo, característica essencial para o EMI. (RAMOS, 2021).

No decorrer do artigo, há uma seção dedicada ao estado da arte em si, deixando o mais claro possível o procedimento realizado; além de uma seção dedicada ao percurso da Análise Textual Discursiva, explicando o que é essa metodologia, e também evidenciando todo o percurso de análise, e, por fim, as considerações finais.

Estado da arte sobre as dificuldades de se efetivar o EMI à EPT

Para a realização de uma pesquisa do tipo Estado da Arte, Romanowski e Ens (2006) reforçam os procedimentos necessários, sendo um deles a “definição de descritores para direcionar as buscas a serem realizadas” (ROMANOWSKI; ENS, 2006, p.43), além do “estabelecimento de critérios para a seleção do material que compõe o corpus do estado da arte” (ROMANOWSKI; ENS, 2006, p. 43). Sendo assim, o descritor escolhido foi “Ensino Médio Integrado”, tendo sido realizada a consulta à base de dados da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD), por ser uma plataforma de amplo acesso dos acadêmicos em geral. Tal plataforma é alimentada pelas próprias universidades e cursos de pós-graduação do Brasil.

A consulta que culminou no quadro 1 a seguir foi realizada no dia 27 de janeiro de 2022, por volta das 17h30, horário de Brasília, tendo como filtro o período entre 2012 a 2021, isso porque os Institutos Federais têm sua data de criação em 29 de dezembro de 2008. Considerando o tempo médio de 3 anos do EMI, seria bem provável que as pesquisas relativas aos IFs surgissem após o ano de 2011, diante das primeiras experiências do EMI nessa rede.

No primeiro momento de consulta à BDTD, foram encontradas 77 teses de doutorado de instituições públicas e/ou privadas. Após esse primeiro passo, foram excluídas as teses que envolviam as redes estaduais de educação, pois o foco são os Institutos Federais; também foram excluídos textos que envolviam a Educação de Jovens e Adultos na modalidade de EMI à EPT, por considerar que esta modalidade apresenta suas especificidades; e, por fim, foram excluídas teses que focavam ações relativas ao ensino de determinadas disciplinas como Educação Física, Biologia, Língua Portuguesa, dentre outras, e as relativas às discussões sobre Juventudes e Percepções dos Estudantes em relação ao EMI.

Na etapa de análise dos resumos das teses, foram observados os temas relativos ao Currículo do EMI, a tentativas de materialização do EMI, à concepção e práticas no EMI, à formação de professores relativa ao tema I, e, por fim, à implantação de EMI em algum Instituto Federal. Depois desse filtro, chegou-se a um total de 29 teses a serem analisadas e descritas a seguir:

Quadro 1: Teses de Doutorado encontrados na busca na BDTD relacionadas ao EMI à EPT

Numeração das Teses	Ano	Título da Tese	Autor	Instituição (continua)
Tese 1	2012	Ensino médio integrado: formação politécnica como horizonte?	Pontes, Ana Paula Furtado Soares	Universidade Federal De Pernambuco
Tese 2	2014	Compreensão de currículo na educação profissional: possibilidades e tensões do ensino médio integrado	Hannecker, Lenir Antonio	Universidade Do Vale Do Rio Dos Sinos
Tese 3	2014	Humanização, interdisciplinaridade e pesquisa: em busca de uma alternativa qualitativa para a formação do estudante do ensino médio integrado ao técnico	Roberto, Enzo Basilio	Universidade Nove De Julho,
Tese 4	2014	O ensino médio integrado no Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Sul-rio-grandense: perspectivas contra-hegemônicas num campo em disputas'	Junior, Manoel Jose Porto	Universidade Do Estado Do Rio De Janeiro
Tese 5	2015	O ensino médio integrado no IFRS enfrentando a dualidade'	Marcal, Fabio Azambuj	Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul
Tese 6	2016	Concepções e práticas integradoras dos docentes do IFMT campus Cáceres, no desenvolvimento do currículo integrado	Rodrigues, Denise Dalmas	Univ. Regional Do Noroeste Do Estado Do Rio Grande Do Sul,
Tese 7	2017	Origem e evolução do ifsul de minas, campus inconfidentes: qual o princípio pedagógico?	Bresci, Melissa Salaro	Universidade Nove De Julho
Tese 8	2017	O ensino médio integrado no instituto federal goiano: a percepção de professores sobre os desafios e possibilidades para a consolidação da formação humana integral	Garcia, Julio Cezar	Pontificia Universidade Católica De Goiás
Tese 9	2017	Politecnicia, política pública educacional brasileira e a implantação do ensino médio integrado no CEFET-rj: avanços e contradições	Brunow, Vanessa De Oliveira	Universidade Federal Fluminense
Tese 10	2018	A educação profissional no Brasil e os limites e possibilidades da educação integral no ensino médio integrado no IFPR	Wiedemann, Samuel Carlos	Universidade Tuiuti Do Paraná

Numeração das Teses	Ano	Título da Tese	Autor	Instituição (continua)
Tese 11	2018	O instituto federal de educação, ciência e tecnologia de São Paulo - campus São João da Boa Vista: a questão do ensino médio integrado'	Gianelli, Juliana Gimenes	Universidade Federal De São Carlos
Tese 12	2018	Efetividade social e pedagógica do ensino médio integrado: análise de sua implantação no instituto federal goiano	Melo, Paulo Silva.	Pontifícia Universidade Católica De Goiás
Tese 13	2019	Ensino médio integrado em minas gerais: análise da produção acadêmico-científica a partir do decreto nº 5.154/2004 e dos projetos pedagógicos dos cursos integrados de instituições federais	Werneck, Felipe Nunes	Universidade Federal De Minas Gerais
Tese 14	2019	Currículo do ensino médio integrado do IFMG: a partitura, a polifonia e os solos da educação física	Sa, Katia Regina De	Feusp
Tese 15	2021	Professores não licenciados na educação básica: sentidos de docência no ensino médio integrado do Cefet-RJ'	Ferreira, Felipe Da Silva	Universidade Federal Do Rio De Janeiro
Tese 16	2021	Ensino médio integrado no IFMT: "travessia" para a formação politécnica, omnilateral e unitária?	Silva, Rose Marcia Da	Universidade Do Estado Do Rio De Janeiro
Tese 17	2021	Formação para o trabalho e os impactos no sujeito social: um estudo a partir do ensino médio integrado ao técnico do IFMS campus três lagoas	Frigo, Sofia Urt	Universidade Católica Dom Bosco

Fonte: Elaborado pelos autores

Uma Análise Textual Discursiva de teses de doutorado: quais os achados acerca do EMI à EPT

Para analisar as teses selecionadas no quadro 01 a partir de seus resumos, foi utilizada uma metodologia de análise de dados qualitativos, a Análise Textual Discursiva (ATD). A ATD tem como objetivo depreender informações de natureza qualitativa com o intuito de gerar novas compreensões acerca dos fenômenos e dos discursos, ajustando-se entre os extremos da análise de conteúdo e da análise do discurso, diferenciando estas em virtude da atividade interpretativa e de natureza hermenêutica. (MORAES; GALIAZZI, 2016). A ATD auxilia na compreensão da realidade da dialética.

É importante destacar que, quem se dispõe a usar ATD em suas pesquisas, deve, indubitavelmente, estar disposto a aprender. Pode parecer óbvio esse apontamento anterior, mas, essa compreensão é fundamental para adentrar à ATD. O que é o aprender? Há os que o condicionam à mera transmissão de saber, caracterizado pela repetição. Há também os que entendem o aprender como uma construção, como um processo. Aos que almejam compreender o processo da ATD, orienta-se pela segunda resposta, ou seja, "O aprender exige imitação, reprodução, invenção, reinvenção, em que se criam interpretações a partir das interações no ambiente" (GALIAZZI, 2021, p.123).

A construção desse pensamento sobre o aprender está guiada na ideia de que a ATD demanda interação e impregnação do *corpus*, uma vez que "(...) é um processo de produção de novas compreensões em que a recursividade está presente o tempo todo, com movimentos em ciclos e em espirais, conduzindo entendimentos cada vez mais complexos." (MORAES; GALIAZZI, 2016, p. 253). Por conseguinte, a ATD chama o pesquisador a aprender, a ouvir, a dialogar, a observar, a problematizar, convida, portanto, o pesquisador a envolver-se intensamente, "(...) emergindo um investigador capaz de perceber o potencial criativo e original do escrever dentro de suas pesquisas. Do envolvimento com a ATD surge um novo pesquisador, apto a manipular com competência a vara mágica da escrita." (MORAES; GALIAZZI, 2016, p. 204).

Em resumo, os procedimentos da ATD são os seguintes: Produção e/ou escolha do *corpus*, que nessa seção da tese serão os resumos das teses selecionadas no quadro 01; a unitarização do *corpus*; a

organização das categorias iniciais, intermediárias e finais a partir da aproximação de sentido da unitarização; e, por fim, a produção dos metatextos.

Em relação ao corpus, é importante esclarecer que sua matéria-prima são as produções textuais, produzidas especialmente tanto para a pesquisa, podendo compor-se de transcrições de entrevistas, registros de observação, depoimentos construídos por escrito, anotações e diários múltiplos, quanto podem ser documentos já existentes, englobando, assim, relatórios, publicações de natureza variada como editoriais de jornais e revistas, atas de diversos tipos, legislações, dentre outros tipos de documentos. Lembremo-nos de que os textos não possuem significados a serem apenas apresentados, mas sim significantes que requerem do leitor ou pesquisador a elaboração de significados por meio de suas teorias e pontos de vista. (MORAES; GALIAZZI, 2016).

Em relação à unitarização, é válido frisar que é uma etapa de intenso contato e impregnação com o material da análise, sendo cenário para emergência de novas compreensões. Esse processo de unitarização compõe-se de um momento de desmontagem dos textos em que o pesquisador é quem decide em que medida fragmentará o corpus, resultando em unidades de maior ou menor extensão.

A categorização, por sua vez, representa não só o agrupamento dos itens da fragmentação do corpus, mas sim um processo de auto-organização, de reconstrução, de categorias integradas e inter-relacionadas. É acompanhar e saborear o que emerge do caldeirão de ideias a partir da fragmentação do corpus. (GALIAZZI; RAMOS; MORAES, 2021). As categorias, destarte, equivalem a um processo de classificação das unidades a partir da fragmentação do corpus, podendo ser consolidadas em vários níveis: iniciais, intermediárias ou finais.

O pesquisador é quem estabelece a composição dos níveis das categorias, dependendo, logo, do fenômeno a ser compreendido, podendo o pesquisador trabalhar com categorias *a priori* e emergentes. As categorias *a priori* originam-se dos pressupostos teóricos do pesquisador, já as categorias emergentes derivam da atitude mais fenomenológica do pesquisador, estas permitem maior criatividade por parte do pesquisador, atitude mais esperada na ATD. (MORAES; GALIAZZI, 2016)

Já em relação ao Metatexto, é precípua elucidar que é o “prazer” da própria ATD, pois é o próprio sujeito se tornando pesquisador a partir da escrita. Em síntese, é uma invenção de quem escreve. No metatexto, inserimos citações e falas dos fragmentos do corpus analisado, que seriam as “interloquções empíricas”, uma vez que “os autores dos textos analisados deverão perceber representados no metatexto o que expressaram mesmo sabendo que há interpretação do pesquisador.” (MORAES; GALIAZZI, 20216, p. 147). A categorização e a unitarização despontam como uma macroestrutura para a realização de um metatexto, este expressando os elementos preponderantes do corpus analisado (MORAES; GALIAZZI, 2016).

Após essa breve explanação sobre a ATD, eis o quadro 02, que é um recorte de como foi realizado o processo analítico, com as categorias iniciais e finais, após a impregnação ocasionada pela leitura atenta dos resumos das teses de doutorado selecionadas no Quadro 02.

Quadro 2: Recorte do processo de Unitarização (Codificação e Unidades) dos resumos das teses de Doutorado

	Codificação	Unidades de sentido
Tese 1: ENSINO MÉDIO INTERGRADO: FORMAÇÃO POLITÉCNICA COMO HORIZONTE?	U01Tese1	Aspectos institucionais, organizacionais e político-pedagógicos na materialidade do EMI;
	U02Tese1	Grupo focal, entrevistas com professores, análise documental;
	U03Tese1	Os professores enfrentaram várias dificuldades no desenvolvimento da proposta de EMI, identificadas como de natureza conceitual, política, organizacional e pedagógicas;
	U04Tese1	Organização da matriz curricular concebida em termos estreitos de ajustes de cargas horárias e direcionamentos das disciplinas de formação geral para as necessidades da área técnica.

Fonte: Elaborada pelos autores

Ao realizar a leitura dos resumos, foram destacados trechos que representavam sentidos pertinentes ao propósito da pesquisa, sendo compreendido pelos pesquisadores como elementos importantes. Esse momento de fragmentação é um processo que gera o caos, pois, para se atingir as novas compreensões “É preciso desestabilizar a ordem estabelecida, desorganizando o conhecimento existente.” (MORAES; GALIAZZI, 2016, p.43).

E nesse processo de se levar o sistema semântico ao limite do caos, por meio da unitarização dos resumos das teses de doutorado, produz-se a desordem a partir de um sistema de textos organizados, a fim de organizar novas compreensões em consonância com o fenômeno investigado. Para ajudar na organização, foi criado um código, a seguir exemplificado: U01Tese1, em que “U01” representa “primeira unidade” da “Tese 01”. Em relação à criação dos códigos, Moraes e Galiazzi (2016) reiteram que a criação de um sistema de códigos permite ao pesquisador identificar os textos originais e suas unidades de sentido, assim como outros elementos que fazem parte da análise, sempre que for necessário.

Ainda no processo de unitarização, foi realizada a descrição do conjunto de unidades de sentido de cada tese de doutorado analisada. A finalidade dessa descrição é focalizar o papel central e ativo do pesquisador na unitarização, representando também um exercício fenomenológico-hermenêutico para encaminhamento para a categorização ou classificação, havendo uma relação muito próxima entre o processo de unitarização e o de categorização (MORAES; GALIAZZI, 2016). O próximo quadro possibilita um recorte dessa organização.

O segundo movimento da ATD é o da categorização, que consiste no movimento de síntese e de reconstrução da pesquisa na qual o pesquisador produz e estrutura novas formas de apreensão dos fenômenos que investiga, organizando, portanto, estruturas discursivas que se apresentam por meio da impregnação do pesquisador nos fenômenos investigados (MORAES; GALIAZZI, 2016). A seguir, no quadro 03, um recorte da construção das categorias iniciais a partir da unitarização. É importante ressaltar que “Categorizar é uma construção de quebra-cabeças, uma criação de mosaicos” (MORAES; GALIAZZI, 2016, p.114).

O movimento de categorização é exigente, visto que exige muito esforço e envolvimento do pesquisador. É necessário um retorno sucessivo às informações, além da atenção contínua referente aos objetivos e metas da investigação. Indubitavelmente, uma das maiores dificuldades para o pesquisador que utiliza a ATD é a necessidade de convivência com a insegurança de um processo criativo, além de saber lidar com as incertezas da probabilidade da emergência de novos modos de análise da investigação.

Assim, os efeitos da auto-organização não têm tempo certo para ocorrerem, o que gera apreensão no pesquisador, tendo este que saber lidar com essa angústia. (MORAES; GALIAZZI, 2016). E nesse processo de criação e organização, segue o quadro 03 com um recorte do processo de categorização inicial a partir da unitarização.

Quadro 03: Recorte das categorias iniciais a partir da unitarização

Categorias iniciais	Dificuldade do docente em entender a natureza conceitual, política, pedagógica do EMI
	Currículo criado para atender ao mercado de trabalho
	Resistência dos professores e alunos em relação à concepção de EMI.
	Formação continuada dos docentes em fundamentos e princípios do EMI
	IFs como referências no Ensino Médio Brasileiro
	As mudanças na legislação não garantem a efetivação do EMI
	IFs como possibilidade de formação politécnica mesmo com contradições
	O EMI enquanto possibilidade para a classe trabalhadora.
	Necessidade de compreender o que seriam práticas hegemônicas em educação
	Formação humana sustentável e emancipatória
	Decisão Institucional sobre a implantação do EMI.

Fonte: Elaborado pelos autores.

E nesse estabelecimento de relações entre unidades de base, combinando-as e classificando-as, eis que resultaram da impregnação essas categorias iniciais, a fim de emergirem as compreensões, a partir das categoriais finais e dos metatextos, que representam um esforço de esclarecer a análise que se exhibe como produto de uma articulação dos elementos constituídos a partir da unitarização e da categorização. Apresentamos o quadro 04, cujo objetivo é sintetizar o processo que culmina com as categorias finais, para comunicar, posteriormente, as compreensões nos metatextos.

Quadro 04: Recorte do processo de construção das categorias iniciais e finais

Categorias iniciais	Categorias finais
Dificuldade do docente em entender a natureza conceitual, política, pedagógica do EMI	Urgência de uma política de formação continuada dos servidores, docentes e técnicos dos IFs, enquanto decisão institucional, nas bases conceituais, políticas, pedagógicas e organizacional do EMI.
Currículo criado para atender ao mercado de trabalho	
Resistência dos professores e alunos em relação à concepção de EMI.	
Formação continuada dos docentes em fundamentos e princípios do EMI	
As mudanças na legislação não garantem a efetivação do EMI	
Necessidade de compreender o que seriam práticas hegemônicas em educação	Os IFs enquanto locus privilegiado para a construção de um projeto politécnico embora todas as contradições internas existentes.
IFs como possibilidade de formação politécnica mesmo com contradições	
O EMI enquanto possibilidade para a classe trabalhadora.	
Formação humana sustentável e emancipatória no EMI	
Decisão Institucional sobre a implantação do EMI.	
IFs como referências no Ensino Médio Brasileiro	
IFs como possibilidade de formação politécnica mesmo com contradições	
O EMI enquanto possibilidade para a classe trabalhadora.	
Formação humana sustentável e emancipatória no EMI	
Decisão Institucional sobre a implantação do EMI.	
IFs como referências no Ensino Médio Brasileiro	

Fonte: Elaborado pelos autores

Então, a seguir, apresentamos apenas o primeiro metatexto, diante das limitações de um artigo científico. Metatexto, é válido afirmar, não é uma simples montagem a partir das unidades de significado e categorias, mas sim o resultado de processos intuitivos e auto-organizados em que novas compreensões são comunicadas e validadas com o apoio das interlocuções teóricas: “Também é importante compreender que a construção do metatexto é um processo reiterativo de reconstrução” (MORAES; GALIAZZI, 2016, p.66).

Metatexto 1: Urgência de uma política de formação continuada dos servidores, docentes e técnicos dos IFs, enquanto decisão institucional, nas bases conceituais, políticas, pedagógicas e organizacional do EMI

Os Institutos Federais, nos seus 12 anos de consolidação, a partir da lei 11.892, de 29 de dezembro de 2008, representam uma política pública para a classe trabalhadora, principalmente em relação à tentativa de romper a perversa dualidade histórica entre o trabalho manual e o trabalho intelectual. Para se ter uma ideia da pujança dessa expansão e conseqüentemente, para compreendermos os elementos deste metatexto, citamos a pesquisa de Souza (2020) em que o pesquisador analisa a política de formação de professores da EPT do Instituto Federal do Paraná (IFRN).

Souza analisou editais de concurso para docentes daquele instituto, entre 2010 a 2016, e constatou que foram efetivados 791 docentes somente naquela instituição. É um número significativo de novos docentes, e ainda na pesquisa, Souza (2020) destaca que a grande maioria em regime de dedicação exclusiva.

O que representa uma importante ação no caminho da travessia para um EMI e politécnico. A questão que se coloca: como foi o processo de formação desses professores Institutos Federais afora? Esses professores conhecem o projeto pedagógico dos Institutos? Sabem do que se trata um ensino inspirado na politecnia? Souza (2020), somente em relação aos editais do IFPR, chama a atenção para incoerências “na chegada” desses professores:

Os editais apresentam constantes contradições: concomitantes às exigências de formação no campo do ensino e das práticas pedagógicas para as áreas que correspondam ao núcleo básico do currículo, que são aquelas que exigem a titulação de licenciatura, as exigências de formação para o domínio de conhecimentos pedagógicos para a maior parte das áreas de conhecimento em disputas nesses editais, que são específicas do núcleo técnico e tecnológico, não são exigidas. E, no entanto, disputam vagas para a docência na educação básica, técnica e tecnológica; (SOUZA, 2020, p.263)

Essa interessante pesquisa de Souza (2020) ilustra os desafios e tensionamentos postos na formação de professores para a EPT, reforçando a necessidade e urgência de uma política pública de formação de professores da EPT pautada na pedagogia histórico-crítica, na formação para o trabalho associado e em um compromisso ético-político com os anseios da classe trabalhadora. (SOUZA, 2020).

Na esteira do que concluiu Souza (2020), tem-se a pesquisa de Oliveira e Guimarães (2021) sobre a formação de professores da EPT, que pondera que devemos lutar para uma formação na contramão do que preceitua a contrarreforma do EM. As autoras expressam preocupação com a nova resolução do CNE, a de número 01/21 (BRASIL, 2021) que aposta nos danosos “notório saber” e na fragilização da formação desse docente. Sobre esses danos, as autoras argumentam:

O definido pelos dispositivos legais é tão menos desejado quanto mais existem sérias dificuldades das instituições formadoras quanto à oferta da Formação de Professores para a Educação Profissional (Forprofe). Neste caso, até pela falta de demanda, ao lado da própria cultura dos sujeitos institucionais que não valorizam a licenciatura para a docência na EP. Há, ainda, a carência de estudos sobre a epistemologia do trabalho com as áreas técnicas, de forma a orientar o seu processo de ensino e aprendizagem. Todas essas condições são fatores que contribuem para a extensão da dualidade educacional, presente no nível médio de ensino, para o nível superior de formação docente. Por ela, discriminam-se os professores das áreas técnicas, o que termina por reforçar, nesse quadro, a não solidariedade entre os que trabalham com as disciplinas técnicas e os que trabalham no campo das acadêmicas, correspondentes à formação geral no ensino médio. Obviamente, isso dificulta a integração curricular e vai de encontro ao ensino integrado, em que os professores da EP são chamados a atuar. (OLIVEIRA; GUIMARÃES, 2021, p.1502)

A propósito do tema, vale retomar Machado (2021), que defende a pedagogia do trabalho como fundamento da formação de professores da EPT. A autora ressalta que esta formação deve incluir os conhecimentos sobre e para o mundo do trabalho, além de conhecimentos científicos, culturais, técnicos e tecnológicos, enfim, Machado assevera que os docentes precisam aprender a trabalhar pedagogicamente, buscando uma visão integrada da ciência, da cultura, da tecnologia e do trabalho no caminho da emancipação humana. (MACHADO, 2021).

No processo de unitarização e categorização, essa urgência por uma formação de professores da EPT institucionalizada fica evidenciada em vários fragmentos das teses em análise. Chamo a atenção para a tese 12 (MELO, 2018) em que realiza uma análise da implantação do EMI no Instituto Federal Goiano, demonstrando as contradições e desafios dessa ação, utilizando como metodologia o materialismo histórico-dialético, a pesquisa documental a partir de projetos pedagógicos de cursos e pesquisa de Campo. Isso

fica bem exposto nas unidades registradas nesta pesquisa: *U01Tese12*: “Efetividade social do EMI está sendo fortemente interpelada pela contradição existente entre finalidades educativas previstas na legislação e uma operacionalização baseada no currículo instrumental e utilitarista;” e na *U02Tese12*: “Problemas na formação pedagógica dos professores, nas condições reais de promoção da integração curricular, na rigidez epistemológica de boa parte dos professores em favor do currículo disciplinar.”

Essas unidades evidenciam que há uma distância entre o que está prescrito na lei e o que é executado no “chão da escola”, isso por conta de muitos professores serem rígidos em relação a um currículo disciplinar, instrumental e utilitarista, sem qualquer possibilidade de integração.

E essa descrição culmina na categoria inicial “Formação continuada dos docentes em fundamentos do EMI”. Em relação a essa urgência, Machado (2021) pondera sobre uma formação dos professores da EPT voltada para a pedagogia do trabalho:

A pedagogia do trabalho demanda os saberes docentes que ousem a favor da liberdade do pensamento frente às algemas de uma ordem social preestabelecida, rígida e injusta. Isso pressupõe a não aceitação de uma divisão artificial das disciplinas do currículo em duas categorias distintas, uma compreendendo estudos qualificados como humanidades e as demais chamadas técnicas ou científicas, que sugere que essas não seriam humanas. Não há mais lugar para trancar os conteúdos curriculares em torres de marfim, distantes das lutas e do sofrimento das pessoas comuns, desinteressados em saber o que as informações, conhecimentos e tecnologias podem significar para a vida humana. (MACHADO, 2021, p.102).

E nesse intenso envolvimento possibilitado pela ATD, “num esforço para expressar instituições e entendimentos atingidos a partir da impregnação intensa como *corpus* da análise” (MORAES; GALIAZZI, 2016, p.59), questionamo-nos ao ler Machado (2021): Estariam os professores e os técnicos dos Institutos Federais preparados para a pedagogia do trabalho?

E também incluímos os gestores nessa pergunta. Estariam os gestores prontos e dispostos a promover a travessia em busca de um ensino inspirado na politecnia? Nessa minha inquietação, ganha voz o que nos aponta Ramos (2021) em relação a uma educação que se diz politécnica: “O importante é que o trabalho pedagógico se organize de maneira a interrelacionar os conteúdos das diversas disciplinas ou componentes curriculares sob uma lógica histórica e dialética, em coerência com o conceito de educação politécnica.” (RAMOS, 2021, p.70-71).

Como possíveis respostas às inquietações, podemos citar as unidades de sentido da Tese 2 (HANNECKE, 2014), em que fica revelado que há o reconhecimento pela comunidade escolar, em especial, os docentes, dos raros momentos de formação continuada e da urgência de um grande investimento institucional nesse tema: *U02Tese2*: “Raros momentos de discussão e planejamento na elaboração e implementação do currículo integrado, pois não nasceu da vontade da comunidade; e na *U03Tese2*: “Entretanto reconhecem que há dificuldades epistemológicas e estruturais para sua efetivação e seria necessário um investimento institucional de fôlego para sua implementação”. Essas unidades estabelecem eco à categoria inicial “Formação Continuada dos docentes em fundamentos do EMI”.

Pacheco (2020) alerta sobre a necessidade de formação dos servidores, docentes e técnicos, para a consolidação de uma nova cultura institucional que se diferencie da universidade. O autor argumenta que é fundamental, nos Institutos Federais, pelo seu ineditismo, arraigar a compreensão do significado de educação integral, EMI, formação humana integral e politécnica.

E em consonância com essa tese de Pacheco, podemos citar duas unidades de sentido oriundas da Tese 6 (RODRIGUES, 2016), em que a autora investiga a concepção dos docentes das práticas integradas no desenvolvimento do currículo integrado no Instituto Federal de Mato Grosso, Campus Ceres.

Em resumo, os resultados apontam que os docentes não possuem experiência em ações integradas e tentam, de forma isolada, promover algo relacional. A *U04Tese6* destaca essa problemática: “Professores devem estar qualificados para enfrentar as transversalidades.”

E nesse movimento construtivo no intuito de o metatexto ampliar a compreensão do fenômeno investigado, movimento inacabado, sempre à procura de mais sentidos (MORAES; GALIAZZI, 2016), destacamos os resultados de uma pesquisa apresentada na ANPED Nacional em 2017, em São Luís, do Maranhão, em que Drago (2017) apresenta uma análise das discussões sobre formação humana no EMI, constante em artigos, dissertações e teses, no período de 2000 a 2015. E essa investigação constatou o seguinte:

As pesquisas abordam as percepções e práticas dos docentes sobre a concepção de politecnia, bem como dos currículos e políticas de gestão das instituições, demonstram que a materialização de uma formação integral, que tenha como fundamento o trabalho, a ciência, a tecnologia e a cultura, é algo possível, porém ainda distante da realidade do sistema educação brasileiro. O investimento na formação continuada dos docentes é, assim, proposto como um caminho para a superação destas limitações. (DRAGO, 2017, p.12)

E nesse processo de recursividade, presente em toda a análise da ATD, com ciclos hermenêuticos em cadeia, ressaltamos a categoria inicial “Necessidade de compreender o que seriam práticas hegemônicas em educação”, cuja relação é clara com o argumentado por Drago (2017), visto que o EMI é contra-hegemônico, pois enquanto uma perspectiva socialista, o EMI deve estimular que os estudantes tenham situações de participação política, experimentação democrática, podendo tomar decisões coletivas, aprendendo, assim, a comandar, obedecer, a pensar e a executar, superando, dessa forma, a dimensão classista alienante do trabalho capitalista vigente. (PISTRAK, 2018).

Ao encontro dessa tese anterior, têm-se as seguintes unidades de sentido que ilustram a urgência da formação continuada dos professores da EPT: *U02Tese15*: “A formação específica para a docência, seja como percurso inicial e/ou de forma continuada, sendo estabelecida de forma sistematizada e institucional” e *U03Tese15*: “Pesquisa narrativa em que os professores demonstram preocupação com o conhecimento do conteúdo a ser ensinado e com a formação para a cidadania.”

Por mais que o pesquisador potencialize seu metatexto, sabemos dos limites deste processo. Este metatexto procura estimular um debate acerca de uma urgente formação continuada de professores e técnicos administrativos dos Institutos Federais no tema do EMI à EPT. Em virtude de todas as adversidades provocadas pelo capitalismo avassalador, temos o EMI enquanto um patrimônio da classe trabalhadora, que, por meio da síntese entre trabalho, ciência, cultura e tecnologia, sustenta a possibilidade de uma formação humana e emancipatória, em tempos de acirramento do neoliberalismo, do ultraconservadorismo e negacionismo científico, além das contrarreformas, como a do Ensino Médio, a da Previdência e Trabalhista, que reduzem a classe trabalhadora a uma simples força de trabalho precário, instantânea (RAMOS, 2021).

O EMI é o “inédito viável”, no melhor estilo freiriano, é o “horizonte que o campo popular e democrático deve ensejar seus embates” (GRABOWSKI; KUENZER, 2021, p.185) e, por isso, faz-se necessária uma luta coletiva em torno de uma formação de professores em EPT com excelência, que tenha como objetivo a formação crítica dos trabalhadores em educação, evidenciando que, em alguma medida, o professor deve ser um ativista social que compreenda que o papel da escola não é reproduzir a irracionalidade do Capitalismo avassalador. (OLIVEIRA; GUIMARÃES, 2021; PISTRAK, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo teve como objetivo investigar o que revelam as teses de doutorado sobre os desafios e possibilidades da implantação do EMI à EPT nos IFs. Para isso, foi realizado um estado da arte em que, a partir dos descritores escolhidos, chegou-se a um total de 19 teses. Para análise dos resumos de cada tese, foi empregada a ATD, cuja intenção é a compreensão e a reconstrução de conhecimentos existentes sobre os temas investigados.

Os IFs foram instituídos pela lei 11.892, de 29 de dezembro de 2008, tendo como característica a verticalização pedagógica, por meio da oferta de variadas modalidades, desde o curso técnico integrado ao ensino médio, até a graduação, todas elas no mesmo espaço físico e territorial. Esse percurso formativo da educação básica até a superior, inclusive contando com cursos de pós-graduação, faz dessas instituições um modelo único no Brasil, em que seus professores e técnicos administrativos possam atuar e compartilhar os diversos espaços e modalidades de ensino-aprendizagem. São muitos os desafios para os IFs oriundos desse ineditismo na estrutura educacional brasileira, o que requer novas e permanentes pesquisas sobre essas instituições.

O estado da arte e da ATD possibilita observar o quão necessário é a consolidação de pesquisas sobre o EMI. Uma das questões levantadas no estado da arte e na ATD é a necessidade de uma oferta institucionalizada de uma formação continuada em serviço nos IFs para a consolidação do EMI à EPT. É importante salientar que a rede de IFs tem um mestrado profissional em rede, o Mestrado Profissional em Educação Profissional e Tecnológica, o PROFEPT, que, desde 2017, tem se tornado um ambiente de pesquisa muito propositivo a partir de pesquisas dos próprios servidores. Esse mestrado em rede é um caminho para a consolidação de uma formação continuada em serviço, precisando, portanto, de futuras pesquisas sobre o andamento deste programa de pós-graduação em rede. (CRUZ SOBRINHO, 2021)

Em relação aos tensionamentos, fica evidenciado no estado da arte e na ATD, que, diante dos ingressos de muitos professores e técnicos administrativos na consolidação dos IFs, muitos desses servidores não têm uma formação inicial sólida nesse campo pedagógico, muito menos, nos ambientes de trabalho nos IFs, ficando, essa formação, muito do desejo individual do servidor. O que gera muitos tensionamentos entre currículo e prática, em que os estudantes do EMI são submetidos a cargas horárias extensas e a um número de disciplinas desproporcionais para jovens entre 14 e 17 anos de idade.

O inventário realizado a partir das teses de doutorado e a ATD oportunizaram provocações que podem ser objeto de futuras pesquisas, quais sejam: O professor, o gestor e o técnico dos Institutos Federais estão cientes de toda essa problemática, de todo esse planejamento neoliberal em torno do Ensino Médio, e não tão distante do EMI à EPT? Compreendem a sociedade de classes? Entendem que nossos jovens do Ensino Médio estão condenados a se tornarem “operários-avulso” (SEMERA-RO, 2021,p.180), com a disseminação de um empreendedorismo que regula a vida do indivíduo, que aprofunda a alienação, intensifica o trabalho e oculta os instrumentos de exploração e desigualdade? (OLIVEIRA, 2023).

Por isso, é urgente uma formação continuada em serviço, com profundidade para professores, técnicos e gestores dos Institutos Federais para compreenderem a real finalidade desse patrimônio da classe trabalhadora. Além do que, essa compreensão de todo o processo histórico do Ensino Médio brasileiro, é fundamental para evitar devaneios e contradições dentro do Instituto Federal. Não podemos nos esquecer de que está em curso uma contrarreforma do EM que prejudica, demasiadamente, a juventude da classe trabalhadora. E o EMI dos IFs é uma resposta a esse devaneio que é a contrarreforma. São necessárias, portanto, novas pesquisas que apontem a base conceitual de uma formação sobre EMI à EPT, colaborando com a emancipação da classe trabalhadora e a permanência do EMI nos IFs.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. **Lei nº 11.892, de 29 de dezembro de 2008**. Institui a Rede Federal de Educação Profissional, Científica e Tecnológica, cria os Institutos Federais de Educação, Ciência e Tecnologia, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 30 dez. 2008. Seção 1, p. 1
- BRASIL. **Resolução CNE/CP nº 1, de 5 de janeiro de 2021**. Define as Diretrizes Curriculares Nacionais Gerais para a Educação Profissional e Tecnológica. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação, Conselho Pleno. Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-cne/cp-n-1-de-5-de-janeiro-de-2021-297767578>. Acesso em: 12 abr. 2023.
- CRUZ SOBRINHO, Sidinei. A formação continuada em serviço nos institutos federais na rede federal de educação profissional, científica e tecnológica: um trabalho pedagógico necessário. In: FERREIRA, Liliana Soares; ANDRIGHETTO, Marcos José; MARASCHIN, Mariglei Severo; CALHEIROS, Vicente Cabrera (org.). **Trabalho pedagógico na educação profissional e tecnológica em diferentes contextos: desafios e reflexões** (volume 2). Curitiba: Editora CRV, 2021. p. 265-289
- DRAGO, Crislaine Cassiano. **A formação humana no ensino médio integrado: o que dizem as pesquisas**. GT 09: Trabalho e Educação - Trabalho 378. 38ª Reunião Nacional da ANPED:- Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 01 a 05 de outubro de 2017. Disponível em: http://38reuniao.anped.org.br/sites/default/files/resources/programacao/trabalho_38anped_2017_GT09_378.pdf Acesso em 07.fev.2022
- FERREIRA, Norma Sandra de Almeida. As pesquisas denominadas: “estado da arte”. **Educação e Sociedade**, v. 23, n. 79, p. 257-272, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/es/a/vPsyhSBW4xJT48FfrdC-tqfp/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 12.out.2021
- GALIAZZI, Maria do Carmo; RAMOS, Maurivan Güntzel; MORAES, Roque. **Aprendentes do aprender: um exercício de análise textual discursiva**. Ijuí: Editora Unijuí, 2021. 312 p. (Coleção Educação em Ciências).
- GRABOWSKI, Gabriel; KUENZER, Acacia Zeneida. BNCC e reforma do Ensino médio: política conservadora a partir de 2016. In: CAETANO, Maria Raquel; PORTO JÚNIOR, Manoel José; CRUZ SOBRINHO, Sidinei. **Educação Profissional e os desafios da formação humana integral: concepções, políticas e contradições**. Curitiba: Crv, 2021. Cap. 10. p. 171-188.
- MACHADO, Lucília Regina de Souza. A pedagogia do trabalho como fundamento da formação de professores. In: CAETANO, Maria Raquel; PORTO JÚNIOR, Manoel José; CRUZ SOBRINHO, Sidinei. **Educação Profissional e os desafios da formação humana integral: concepções, políticas e contradições**. Curitiba: Editora Crv, 2021. p. 93-106.
- OLIVEIRA, Maria Rita Neto Sales; GUIMARÃES, Ailton Vitor. Formação de professores para a Educação Profissional Técnica de Nível Médio: proposições para reflexão. **Revista Diálogo Educacional**, v. 21, n. 71, 2021. Disponível em: <https://periodicos.pucpr.br/dialogoeducacional/article/view/28627/25201> Acesso em: 09.fev.2022
- MORAES, Roque; GALIAZZI, Maria do Carmo. **Análise Textual Discursiva**. 3. ed. Ijuí: Unijuí, 2016. 264 p. (Coleção Educação em Ciências).
- OLIVEIRA, T. F. Barbárie neoliberal e a escola: a formação de empreendedores para um mundo sem direitos e sem emprego. **Revista Trabalho Necessário**, v. 21, n. 44, p. 01-24, 13 abr. 2023 Disponível em: <https://periodicos.uff.br/trabalhonecessario/article/view/57268> Acesso em: 09.fev.2022
- MELO, Paulo Silva. Efetividade social e pedagógica do ensino médio integrado: análise de sua implantação no Instituto Federal Goiano. 2018. 227 fl. Tese (doutorado) - Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Formação de Professores e Humanidades, Goiânia-GO. Disponível em: <http://tede2.pucgoias.edu.br:8080/handle/tede/4067> Acesso em: 24. jan.2023.
- PACHECO, Eliezer. Desvendando os institutos federais: identidade e objetivos. **Educação Profissional e Tecnológica em Revista**, v. 4, n. 1, p. 4-22, 2020. Disponível em: <https://ojs.ifes.edu.br/index.php/ept/article/view/575> Acesso em: 24. jan.2022.

PISTRAK, Moisey M. **Fundamentos da Escola do Trabalho**. São Paulo: Editora Expressão Popular, 2018. 286 p. Tradução de Luiz Carlos Freitas.

RAMOS, Marise Nogueira. O ensino médio integrado e a educação profissional e tecnológica. In: CAETANO, Maria Raquel; PORTO JÚNIOR, Manoel José; CRUZ SOBRINHO, Sidinei. **Educação Profissional e os desafios da formação humana integral**: concepções, políticas e contradições. Curitiba: Crv, 2021. p. 66-76.

ROMANOWSKI, Joana Paulin; ENS, Romilda Teodora. As pesquisas denominadas do tipo “estado da arte” em educação. **Revista diálogo educacional**, v. 6, n. 19, p. 37-50, 2006. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/1891/189116275004.pdf> Acesso em: 12 out. 2021

SOUZA, Luiz Aparecido Alves de. **Formação de professores para a educação profissional e tecnológica**: políticas, cadeias produtivas e politecnia. Curitiba: Appris Editora, 2020.

ASSOCIATION BETWEEN PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS IN HUMAN MILK AND THE INFANT GROWTH AND DEVELOPMENT THROUGHOUT THE FIRST YEAR POSTPARTUM IN A COHORT FROM RIO DE JANEIRO, BRAZIL

Ana Lorena Lima Ferreira, Nathalia Freitas-Costa, Samary da Silva Rosa Freire, Amanda Caroline Cunha Figueiredo, Marina Padilha, Nadya Helena Alves-Santos and Gilberto Kac

ABSTRACT

Persistent organic pollutants (POPs) are compounds that are recalcitrant and ubiquitous that bioaccumulate in human milk (HM) and can impact infant growth and development. We explore the association between POP concentration in HM at 2–50 days postpartum and infant growth and development trajectory throughout the first year of life. A cohort of 68 healthy adult Brazilian women and their infants were followed from 28 to 35 gestational weeks to 12 months postpartum. HM samples were collected between 2 and 50 days postpartum, and POP concentrations were analyzed using gas chromatography with mass spectrometry. Concentrations of POPs >limit of quantification (LOQ) were defined as presence, and concentrations \leq LOQ as an absence. Growth z-scores were analyzed according to WHO growth charts and infant development scores according to

Age & Stages Questionnaires at 1 (n = 66), 6 (n = 50), and 12 months (n = 45). Linear mixed effects (LME) models were used to investigate the association of POPs in HM with infant growth and development. Benjamini-Hochberg (BH) correction for multiple testing was performed to reduce the false discovery ratio. $P < 0.1$ was considered for models with the interaction between POPs and time/sex. After BH correction, adjusted LME models with time interaction showed (1) a positive association between the presence of β hexachlorocyclohexane and an increase in head circumference-for-age z-score ($\beta = 0.003$, $P = 0.095$); (2) negative associations between total POPs ($\beta = -0.000002$, $P = 0.10$), total organochlorine pesticides ($\beta = -0.000002$, $P = 0.10$), and dichlorodiphenyldichloroethylene concentrations in HM ($\beta = -0.000002$, $P = 0.10$) and fine motor scores. No statistical difference between the sexes was observed. Postnatal exposure to organochlorine pesticides in HM shows a positive association with the trajectory of head circumference-for-age z-score and a negative association with the trajectories of fine motor skills scores. Future studies on POP variation in HM at different postpartum times and their effect on infant growth and development should be encouraged.

Keywords: Postpartum period; Motor skills; Breast milk; Early childhood development; β -Hexachlorocyclohexane; Child growth; Organochlorine pesticides Dichlorodiphenyldichloroethylene

INTRODUCTION

Childhood development comprises a period of psychomotor skills improvement, while growth is defined as the continuous process of increase in body size (Balasundaram & Avulakunta, 2023). Early childhood development is the global development in the first 8 years of life, including all domains (World Health Organization, 2020). During the first year of the child, the infancy period, the growth, and development are considered essential, once in this critical period happen the highest plasticity and most rapid brain and body growth (Gao, Lin, Grewen, & Gilmore, 2017; Johnson et al., 2012). In this way, every child should have a human right to experience an adequate early life to reach potential development and increase the chances of becoming a healthy adult (World Health Organization, 2020).

Aiming at adequate infant nutrition, health and development, the World Health Organization (WHO) recommends that breastfeeding occur exclusively until the sixth month of life and, in a complementary way until, at least, two years (WHO, 2017). Human milk (HM) is considered conditionally perfect infant food, once, due to its complex and dynamic composition, which promotes healthy infant development (ID) and infant growth (IG) (Erick, 2018). Beyond macronutrients and micronutrients, the HM has bioactive compounds such as oligosaccharides, immunomodulating components, cytokines, and hormones that are associated with infant health, growth, and development (Erick, 2018; A. L. L. Ferreira et al., 2021).

However, it is essential to highlight that in addition to nutritional factors, environmental conditions also should be considered strong determinants of ID and IG (Balasundaram & Avulakunta, 2023). That way, even if HM compounds make infant health positive outcomes when a mother-infant dyad is exposed to unfavorable environmental conditions, such as exposure to persistent organic pollutants (POPs), IG and ID disadvantageous outcomes could happen (Qi et al., 2022). Even so, it is necessary to emphasize that the positive aspects of HM in infant health overcome the potentially unfavorable results, as demonstrated in a study with POPs in HM at global levels from 2000 to 2010 (van den Berg et al., 2017). Despite that, understanding the subclinical impact that this contamination by POPs in HM may have on IG and ID during childhood is important.

POPs are toxic chemical compounds that result from environmental pollutants, as defensives, that have characteristics such as long half-lives and the capacity of bioaccumulating in the environment and human body tissues and fluids due to their lipophilic propriety (UENP, 2020). The HM is the main matrix for monitoring POPs contaminations, once allowing the assessment of the levels of pollution to which the mothers and infants are exposed (Rovira et al., 2022).

Between the unfavorable outcomes of POPs is observed that prenatal maternal exposure to low levels can be inversely associated with fetal growth (Govarts et al., 2012). Additionally, POPs concentrations in HM were associated with infant weight gain, fast growth, and obesity, and the possible mechanisms are that POPs can act as endocrine disruptors and affect the lipogenesis process (Qi et al., 2022). The POPs are also negatively associated with neurological function in childhood, cognition, and worse motor skills scores. However, the mechanisms of these associations are still unclear, with a possible way being POPs toxicity compromising neurodevelopment (Qi et al., 2022). Some also POPs can play an endocrine disruptor sex-specific role, such as PCBs, acting on sex hormone receptors, interfering with homeostasis (Rovira et al., 2022; Qi et al., 2022).

Disparities are observed in the detection of POPs in HM around the world. Overall, low, and middle-low-income countries, such as Latin American countries, present the highest organochlorine pesticides (OCPs) in HM, then European countries (Rovira et al., 2022). In addition to that, the relationship between childhood obesity and non-communicable diseases presents worse indicators in low- and

middle-income countries compared to high-income countries, and South American countries compared with European countries (Obita & Alkhatib, 2022). Considering the ID, those children in higher income quintile families present a high probability of having an adequate ID compared to those of low income, and this difference was more prevalent in South Asia and Latin America and Caribe compared to Europe (Lu et al., 2020).

Higher levels of POPs in HM and unfavorable outcomes of IG and ID are more prevalent in developing countries such as Latin American countries. To the best of our knowledge, few studies have investigated the association between POPs, mainly in postnatal periods such as in HM, and development, that considered the difference between sexes (Ramírez et al., 2022). Additionally, the longitudinal studies that investigated the relation between POPs in HM and IG and ID outcomes in Latin American countries are scarce. Then, this study aims to explore the association between POPs concentration in HM between 2 and 50 days postpartum and ID and IG trajectory throughout the first year of life, considering the difference between sexes.

METHODS

Study design

This study integrated a cohort conducted at a public health care center located in a low-income region in the north of Rio de Janeiro municipality (Rio de Janeiro, Brazil). The study recruitment happened from February 2017 to April 2019, and details regarding the study design can be found elsewhere (Batalha et al., 2021; A. L. Ferreira et al., 2020). Subjects were invited to participate between 28 and 35 gestational weeks (baseline) and had to be aged between 18 and 40 years, free of chronic non-communicable and transmissible diseases, had a singleton pregnancy, and reside in the study catchment area.

Participants were excluded from the study if they developed chronic non-communicable or infectious diseases, such as diabetes and hypertension, had a preterm delivery or stillbirth, or could not collect human milk samples. After the baseline, mother-infant pairs were followed at 2-18 days, 28-50 days (one month), and six and 12 months postpartum. The non-probabilistic sample size consisted of 68 mother-infant pairs with human milk samples for 2-50 days postpartum, and ID and IG followed at one (n=66), six (n=50), and 12 months (n=45) (**Figure 1**).

Human milk collection and analysis of the persistent organic pollutants

The HM samples were manually collected, preferably by the woman herself. Twelve mL of milk samples were collected from the same breast, in the morning, ideally before 10 am and after breakfast, between 2 and 50 days postpartum. The sample was collected according to the Brazilian Network of Human Milk Banks protocol and following a previous hygiene step that included hand sanitization, face masks, and hair covering use (Brasil, 2007). The interviewer used nitrile gloves, followed the protocol mentioned, and helped the participants when necessary.

Samples were aliquoted after collection, immediately stored at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, transferred to the Federal University of Rio de Janeiro biorepository using a temperature-controlled box ($<-5\text{ }^{\circ}\text{C}$), and stored at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ until analyses. The samples were shipped by airplane to the Finnish Institute for Health and Welfare (THL, Finland), where analyses took place. The shipment was performed in a box with dry ice at a temperature below $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ and with a temperature monitor.

For the POP quantifications, the ^{13}C -labeled internal standards for each measured POP compound were used and were added to a 200 μL of human milk sample. Subsequently, ethanol was added to precipitate the proteins and balance the internal standards. The sulphuric acid silica, silver nitrate-impregnated silica, and a mixture of sodium sulfate and silica were used for purification. The dichloromethane-hexane was used for POPs extraction from the samples. The eluate from the cartridge was concentrated for gas chromatography-triple quadrupole mass spectrometry (GC-MS/MS) and quantified by multiple reaction monitoring using an Agilent 7890A gas chromatograph/Agilent 7010 triple quadrupole mass spectrometer with DB-5MS UI column (Wilmington, DE, USA) (Koponen, Rantakokko, Airaksinen, & Kiviranta, 2013).

This study included POPs detected in our samples OCPs and their metabolites [dichlorodiphenyltrichloroethane (ppDDT), dichlorodipenyldichloroethane (ppDDE), β -hexachlorocyclohexane (β -HCH), hexachlorobenzene (HCB) and trans-nonachlor], non-dioxin-like PCB (congeners 74, 99, 101, 138, 153, 170, 180, 183, and 187), and two dioxin-like PCBs (congeners 118 and 156) (A. L. L. Ferreira et al., 2023). In addition, exposure to multiple POP concentrations was also investigated and included the total of all PCBs, the sum of the four most prevalent individual PCB congeners (118, 138, 153, and 180), the total of two OCPs quantified in $\geq 90\%$ of the samples (ppDDE and HCB), and the total of all POPs quantified in $\geq 90\%$ of the samples. Concentrations of POPs detected below the limit of quantification (LOQ) were arbitrarily changed to half the LOQ value once $< \text{LOQ}$ refers to the POP concentrations below the quantification capacity of the method used and not exactly absent (Aerts et al., 2019).

Infant growth and early child development

The birth weight, birth length, and Apgar scores were collected from the infant's passbook. The z-scores of birth weight and length according to gestational age at birth and sex were calculated and classified following the International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (Intergrowth-21st) recommendations as (1) small for gestational age (SGA $<$ percentile 10), (2) adequate for gestational age (AGA \geq percentile 10, and \leq percentile 90) and (3) large for gestational age (LGA $>$ percentile 90) (Villar et al., 2014).

Infants' anthropometric measures followed the Intergrowth-21st handbook (INTERGROWTH-21st, 2012). Infant weight was measured with the child without clothes and accessories using a Seca model 336 scale (Seca, Hamburg, Germany). A Seca model 417 infantometer (Seca, Hamburg, Germany) was used to measure the infant length, which remained only in a diaper to take the measure. The head circumference was measured using a Seca model 211 disposable measuring tape (Seca, Hamburg, Germany). Two consecutive measurements were taken for length and head circumference for calculating the arithmetic mean, assuming a maximum difference of 0.5 cm for length and 0.2 cm for head circumference. A third measurement was performed in case of a difference greater than the limits established.

The indicators of WHO growth standards from 0 to 5 years were used to evaluate the growth of children up to the first year of life: weight-for-age, length/height-for-age, weight-length-age, BMI-for-age, and head circumference-for-age (WHO, 2006). The z-scores of the assessed children were defined with Package anthro in Rstudio and classified according to WHO cut-offs (WHO, 2006; World Health Organization, 2007).

Age and Stages Questionnaires version 3 (ASQ-3), translated and cross-culturally adapted for the Brazilian population, were used to evaluate the ID. This tool consists of 6 questions for five developmental domains: communication, gross motor skills, fine motor skills, problem-solving, and personal-social. For each age group, a set of questions is used. Each question was considered "yes", "some-

times”, and “not yet” as answer options, which were worth respectively 10, 5, and 0 points. The answer “yes” refers to when the infant performs the required activity; “sometimes”, when the infant does not always perform the activity and “not yet” if the infant’s mother has not observed that he has completed the activity (Squires, Twombly, Bricker, & Potter, 2009).

The total score is calculated using the summing of scores for each domain and can range from 0 to 60 points. No specific cut-off points have been published for the Brazilian population yet. Therefore, the American population cut-off points were used to classify the ID: when the score for each domain is below the normative mean, but this difference is less than one standard deviation (<1 SD), the infant should be classified as expected development for the age group or adequate; if this difference is ≥ 1 and <2 SD, the classification should be in the monitoring zone or at risk of inadequate development; and if the difference is ≥ 2 SD below to the mean, the score should be classified as a possible delay in development (Squires et al., 2009). How the data from the present study refer to a healthy population, is expected that most children had adequate development. For this reason, the scores of each domain will also be used such as outcomes to investigate associations.

Co-variables

Sociodemographic information was collected at baseline using a structured questionnaire with the following self-reported data: maternal age (years), education (schooling years), skin color (white, brown/mixed color, black, yellow/Asian), marital status (lives with or without a partner), parity (primiparous or multiparous), physical activity during pregnancy (yes or no), alcohol intake in \geq two gestational trimesters during pregnancy (yes or no), smoke use in pregnancy (yes or no).

The maternal pre-pregnancy BMI (kg/m^2) was calculated using the self-reported pre-pregnancy weight (kg) and height measured at 28-50 days postpartum. The pre-pregnancy BMI was categorized as underweight (<18.5 kg/m^2), adequate weight (≥ 18.5 and <25.0 kg/m^2), overweight (≥ 25.0 and <30.0 kg/m^2), obese (≥ 30.0 kg/m^2) (WHO, 1995). Total gestational weight gain (GWG) was calculated from the difference between the last weight measured at the end of pregnancy, collected in the pregnant passbook, and the self-reported pre-pregnancy weight.

The gestational age at birth was calculated based on the first ultrasound performed at ≤ 24 gestational weeks ($n = 66$). When the first ultrasound was unavailable, the date of the last menstrual period was used ($n = 2$) (Committee on Obstetric Practice, 2017). A daily total energy intake in pregnancy (kcal) was estimated using a semi-quantitative food frequency questionnaire validated for Brazilian pregnant women (Barbieri, Crivellenti, Nishimura, & Sartorelli, 2015). In the third trimester of pregnancy, a nursing technician collected blood samples from women in the morning when they were fasting. The blood samples were centrifuged, separated, aliquoted, and stored at -80 °C until analysis. Leptin was analyzed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Statistical analyses

The distribution of continuous variables was investigated using skewness, kurtosis, and the Shapiro-Wilk test. Continuous variables were presented using medians and interquartile ranges since those did not present a normal distribution, while categorical variables were presented using absolute and relative frequencies. POPs in HM were considered as exposure. Those POPs quantified in $\geq 90\%$ of samples ($\text{LOQ} \geq 90\%$) were considered continuous variables, as concentrations in pg/mL ; those quantified

between 50% and 89% were considered categorical variables, as presented following: (1) concentrations > LOQ were defined as the presence of POPs in the HM, and (2) concentrations equal to the LOQ as absence (**Figure 2**) (Aerts et al., 2019; Porta et al., 2022).

Linear mixed-effects (LME) models were used to investigate the trajectory of IG z-scores and ID scores during the first year of an infant's life. Additionally, these LME models were tested using interactions with infant sex, aimed to investigate the role of infant sex on trajectories of IG and ID. Interaction LME models were used to explore the association between POPs in HM and time as exposure, and the IG z-scores and ID scores longitudinal change, as outcomes. For models that resulted in a significant interaction of IG z-scores or ID scores with time (first interaction term) and infant sex (second interaction term), LME adjusted models with the time interaction stratified by infant sex were performed aimed to investigate if the POPs are associated with the differences in trajectory found.

Confounders were defined using theoretical models built with Directed Acyclic Graphics. The following confounders were considered for association with the longitudinal IG z-scores: birth weight, breastfeeding status, total GWG, gestational age at birth, maternal serum leptin, maternal schooling, and pre-pregnancy BMI (**Supplementary Figure 1**). The following confounders were considered for association with the longitudinal ID scores: birth weight, GWG, gestational age birth, gestational energy intake (kcal), maternal schooling, maternal age, pre-pregnancy BMI (PP-BMI), and parity (**Supplementary Figure 2**).

Heatmaps were used to summarize and present the p-values of LME models: 1) unadjusted, 2) with interaction, and 3) with interaction and adjusted for confounders. To best fit models we investigated the time linearity and whether it was necessary to use transformations with fractional polynomials. Most of the trajectories of the outcome in time were linear; for reasons of consistency of the analyzes, no transformations were performed.

The Akaike information criteria (AIC) value was used to assess the quality of LME models. Thus, the final models were expected to present a lower AIC. In addition, analysis with the diagnostic plot of the model residuals was performed based on the analysis of the histograms and quantile-quantile (QQ) plot. The residual of models showed reasonably normal distribution.

Many models were performed to study the association between 19 different POPs and groups of POPs and IG or five domains of longitudinal ID which can increase the probability of a type 1 error. The Benjamini-Hochberg (BH) correction was adopted to correct for multiple testing and reduce the false discovery ratio (Benjamini, Drai, Elmer, Kafkafi, & Golani, 2001). Interaction plots were used to present the significant results after BH correction for multiple testing. Statistical analyses were performed using R, version 4.1.2 (Team., 2020). $P < 0.1$ were considered for models with the interaction between POPs and time (Altman & Bland, 2003), and $P < 0.05$ for those without interactions.

RESULTS

The study participants present a median of 26.0 years and 12.0 years of education. Forty-eight percent had normal pre-pregnancy weight, 58.2% self-reported to be brown/mixed color, 85.1% declared living with a partner and 55.9% were primiparous (**Table 1**). The median gestational age at birth was 39.4 weeks, and 82.4% presented adequate birth weight for gestational age. Additionally, 66.2% of the infants were exclusively breastfeeding at 2-50 days postpartum, when human milk samples were collected (**Table 2**).

At one, six, and 12 months, most of the children (>90%) had adequate length, weight, and head circumference-for-age z-scores. Most infants (>90%) present BMI-for-age and weight-for-length z-scores

in the normal range at one month. At six and 12, the frequency of infants with z-scores in the normal range varied between 68% and 80%. For the ID, at one month the domain with higher adequation was fine motor skills (86.8%) and lower, Problem-solving (45.6%); at six months, the adequacy frequency varied between 84% (Personal-social) and 96% (Communication, Fine motor skills, and Problem-solving); and at 12 months the adequacy frequency varied between 78% (Problem-solving) and 98% (Communication) (**Table 2**).

Positive longitudinal changes were observed on trajectory of growth z-score weight-for-age ($\beta=0.001$, $SE=0.0003$, $P=0.012$), weight-for-length ($\beta=0.001$, $SE=0.0004$, $P=0.047$), and BMI-for-age z-scores ($\beta=0.001$, $SE=0.0004$, $P=0.002$), but not of length/height-for-age ($\beta=0.0001$, $SE=0.0003$, $P=0.844$) and head circumference-for-age z-scores ($\beta=0.0002$, $SE=0.0003$, $P=0.590$) (**Supplementary Figure 3**). Longitudinal changes also were observed on the trajectory of development scores for communication ($\beta=0.043$, $SE=0.006$, $P<0.001$), gross motor skills ($\beta=0.048$, $SE=0.006$, $P<0.001$), fine motor skills ($\beta=0.023$, $SE=0.005$, $P<0.001$), problem-solving ($\beta=0.041$, $SE=0.0008$, $P<0.001$), but not for personal-social ($\beta=-1.420e-16$, $SE=0.006$, $P=0.999$) (**Supplementary Figure 4**).

Longitudinal changes according to infant sex also were investigated. No differences were observed in IG z-scores weight-for-age ($\beta=-0.00003$, $SE=0.001$, $P=0.965$), length/height-for-age ($\beta=0.0002$, $SE=0.001$, $P=0.732$), BMI-for-age ($\beta=-0.0004$, $SE=0.0008$, $P=0.587$), weight-for-length ($\beta=-0.001$, $SE=0.001$, $P=0.274$), head circumference-for-age ($\beta=0.0009$, $SE=0.0006$, $P=0.154$) by sex (**Supplementary Figure 5**). We also observed no differences for ID scores of domains communication ($\beta=-0.00003$, $SE=0.012$, $P=0.980$), gross motor skills ($\beta=-0.002$, $SE=0.013$, $P=0.878$), fine motor skills ($\beta=0.004$, $SE=0.010$, $P=0.669$), problem-solving ($\beta=-0.014$, $SE=0.015$, $P=0.346$). Nevertheless, a difference was found in the personal-social domain with girls presenting an almost invariable trajectory, different to boys, which presented a descendent trajectory ($\beta=0.028$, $SE=0.011$, $P=0.016$) (**Supplementary Figure 6**).

Unadjusted LME models revealed a direct association between the presence of ppDDT in HM and increased length/height-for-age z-score and a direct association between the concentration of PCB118 in HM and an increase in length/height-for-age and head circumference-for-age z-scores. LME models with interaction showed a direct association between the presence of trans-nonachlor in HM and an increase in weight-for-length z-score and the presence of β HCH in HM and an increase in head circumference-for-age z-score (**Figure 3** and **Supplementary Table 1**). Adjusted LME models with interaction showed a direct association between the presence of trans-nonachlor and BMI-for-age and weight-for-length z-scores; and between a total of POPs, a total of OCPs and ppDDE and weight-for-length z-score; and between the presence of β HCH and an increase in head circumference-for-age z-score (**Figure 3** and **Supplementary Table 1**). However, only the association of the presence of β HCH and an increase in head circumference-for-age z-score remained statistically significant after BH correction for multiple testing ($\beta=0.003$, $SE=0.001$, $P=0.005$, $P-BH=0.095$) (**Figure 5** and **Supplementary Table 1**).

Unadjusted LME models revealed a direct association between the presence of PCB101 in HM and fine motor scores. LME models with interaction showed an inverse association between the presence of PCB156 in HM and a communication and gross motor scores. Interaction models also observed an inverse association between the presence of PCB183 in HM and gross motor and fine motor scores; and a direct association between HCB concentration in HM and personal-social score (**Figure 4** and **Supplementary Table 2**). Adjusted LME models with interaction revealed a direct association between the presence of PCB183 in HM and fine motor scores and between HCB concentration in HM and personal-social scores. Nevertheless, the inverse associations were more frequent, being observed between the presence of ppDDT in HM and communication score and gross motor score; between the presence

of PCB156 in HM and communication and gross motor scores; between the presence of PCB183 in HM and gross motor and between the presence of trans-nonachlor in HM and fine motor score. Only the following inverse associations between a total of POPs ($\beta=-0.000002$, $SE=0.000001$, $P=0.02$, $P-BH=0.10$), a total of OCPs ($\beta=-0.000002$, $SE=0.000001$, $P=0.01$, $P-BH=0.10$) and ppDDE concentration in HM ($\beta=-0.000002$, $SE=0.000001$, $P=0.01$, $P-BH=0.10$) and fine motor scores kept significant after BH multiple testing correction (**Figure 4**, **Figure 5** and **Supplementary Table 2**).

Additionally, the LME adjusted models of association between POPs and the only domain that presented differences in the trajectory of ID scores over time, the personal-social domain, on sex stratified analyses reveal no difference. The results showed the same findings observed in overall analyses, with a direct association between HCB concentration and an increase of Personal-social score in adjusted interaction models for boys and girls, but without significance after BH correction for multiple testing (Boys: $\beta=0.0006$, $SE=0.0003$, $P=0.045$, $p-BH=0.595$; Girls: $\beta=0.0004$, $SE=0.0002$, $P=0.100$, $p-BH=0.786$) (**Supplementary figure 7**).

DISCUSSION

Overall, the present study found interesting results. The cohort was composed of healthy mother-infant dyads, in which the infants present the most frequency of IG and ID in adequacy and normal range. Positive longitudinal changes were observed on trajectory of weight and BMI-for-age and weight-for-length z-scores, but not of length/height and head circumference-for-age z-scores; while positive longitudinal changes also were observed in trajectory of all ID domains scores, except for the personal-social. Numerous LMEs adjusted and with interaction models observed direct associations between the presence of POPs or higher concentrations in HM and the increased z-scores of BMI-for-age and head circumference-for-age during the first year. In addition, LME adjusted with interaction models also revealed inverse associations between the presence or higher concentrations of POPs in HM and the decreased scores of communication, gross motor skills, and fine motor skills. However, after correction for multiple testing, only a direct association between the presence of bHCH and an increase of z-score of head circumference-for-age, and inverse associations between ppDDE, a total of POPs, and a total of OCPs and a decrease of fine motor skills scores, during the first year were kept significant. No differences according to sex were observed.

Our results revealed that all infants were term and most of them presented adequate birth weight for gestational age. However, despite most infants having kept z-scores in the normal range during the first year, weight-for-age, BMI-for-age, and weight-for-length z-scores increased throughout this period. The increased behavior in these z-scores trajectories can predict the risk of being overweight in childhood. Childhood obesity can be associated with the development of non-communicable diseases in adult life and the increase in cancer incidence and mortality (Mohammadian Khonsari et al., 2023; Park, Falconer, Viner, & Kinra, 2012).

Furthermore, POPs have been associated with childhood obesity. These pollutants, especially OCPs, have been described as endocrine disruptors, once they can influence the lipogenesis and hormonal processes, such as thyroid hormone, essential for IG (Qi et al., 2022). Most studies investigated prenatal exposure and its effect on growth in early life. A meta-analysis with European cohorts found that an increase in ppDDE in cord blood was associated with a smaller birth weight (Govarts et al., 2012). A Brazilian study also shows a trend of association between a total of DDT levels in cord blood and a decrease in birth weight (Santos et al., 2022).

Considering longitudinal outcomes, a Chinese cohort found that prenatal β -HCH exposure was associated with increased BMI z-score mainly at 12 and 24 months and in girls (C. Yang et al., 2021). Nevertheless, postnatal exposure investigations are scarcer. A Norwegian study observed that a high concentration of β HCH in HM resulted in reduced infant growth between 0 to 6 months (Criswell et al., 2017), although a Western Australian study, did not observe associations between ppDDE in HM and infant growth outcomes (Du et al., 2017).

Despite important direct associations also have been found in the present study, in line with previously described studies, such as the association between the presence of trans-nonachlor in HM and an increase of BMI-for-age and weight-for-length z-scores; the total of POPs and OCPs and ppDDE concentration in HM and weight-for-length z-score; and between the presence of β HCH and a little increase in head circumference-for-age z-score throughout time, only this last association kept significant after correction for multiple testing.

Even though the β HCH was described in the literature with an association in both directions of IG, with restriction and overweight, concerning head circumference, this pollutant is most described as associated with restriction. Elevated levels of β -HCH in cord blood have been related to the head circumference at birth (Wang et al., 2022). In addition, LH concentrations of this pollutant were also inversely correlated with a head circumference at birth (Dewan et al., 2013) and with head circumference z-score for age at eight months postpartum (Yalçın et al., 2015). Differently, our main IG result, shows that the presence of β -HCH was associated with a little increase in head circumference z-score throughout time, even so, that the trajectory change had varied inside the normal range. Additionally, unlike weight, length, and BMI infant outcomes, head circumference adverse outcomes related to postnatal exposure, in general, can appear in the long term (REF).

Trans-nonachlor is an OCP compound that belongs to the chlordane class, which was widely used as an agricultural defensive and for pest control, but that was banished globally since 1997 (Mendes et al., 2021). Specifically in Brazil, in 2005 the health surveillance agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA) prohibited the use of chlordane as an active ingredient in household insecticides (BRASIL, 2005). Despite that, the trans-nonachlor was found in more than 60% of Brazilian HM samples (A. L. L. Ferreira et al., 2023). In the long term, a meta-analysis with cross-sectional studies found a direct association between trans-nonachlor and BMI and diabetes in adults, showing the important endocrine-disrupting role of this pesticide (Mendes et al., 2021).

HCH is a pesticide used to combat the vectors of malaria and Chagas disease, and it is commonly present in scabies and lice treatment shampoo. β HCH is a more recalcitrant HCH isomer, mainly in soil, and an important contaminant of the food chain (Qi et al., 2022). A meta-analysis showed that prenatal exposure to β HCH resulted in lower birth weight, and the mechanism behind that was the influence exercised by POP on the metabolism of thyroid hormone and glyceraldehyde (X. Yang et al., 2020). Additionally, in adults, a meta-analysis observed that exposure to HCH was associated with a major risk of metabolic syndrome (Lamat et al., 2022). This behavior of intrauterine restriction, resulting in low birth weight and late relation to obesity indicators in the postpartum period and the long term, in adult life, refers to the fetal programming mechanism, making us raise hypotheses of the relation between POPs and developmental origins of health and disease (Takahashi et al., 2022).

About ID, overall, most infants (>70%) had an adequate ID for all domains throughout follow-up, with scores increasing over the first year, as expected, except for the personal-social domain, in which the score does not present variations during the first year. Before correction for multiple testing, only two direct associations were found. Nevertheless, inverse associations were more frequent and represented the presence or higher concentration of POPs in HM resulting in a decrease in ID scores. No correcting

main results showed an inverse association between different OCPs, like ppDDT, trans-nonachlor, ppDDE, and total OCPs and motor skills domains of ID. Besides that, PCB congeners such as PCB156 and PCB183 were associated with gross motor skills. However, only inverse associations between ppDDE, a total of OCPs and a total POPs, and fine motor skills score, kept significant after BH correction.

In line with our main findings, a previous study conducted in the French West Indies with chlor-dane, an OCP, in cord blood, but not in HM samples, was inversely associated with fine motor function at 18 months only in boys (Boucher et al., 2013). Another study with Chinese mother-infant pairs found that the OCP ppDDT level in LH, at one month postpartum, was inversely associated with the neurodevelopment of infants aged 10 to 12 months in the adjusted model, specifically with language and cognition (Kao et al., 2019). Associations found with ppDDE and ID were most worrying, once, this was the most prevalent compound in the samples of the present study (A. L. L. Ferreira et al., 2023), in another Brazilian study (Santos et al., 2022), and in a Chinese study (Kao et al., 2019). ppDDE is a metabolite of ppDDT, a pesticide widely used as an agricultural pesticide and to combat diseases such as malaria and dengue, but it has been banished in Brazil since 2009 (Brasil, 2009).

Despite the results with PCB were not significant after correction for multiple testing, understanding the mechanism of this association is important, once it is one the most prevalent POPs found in Brazilian HM samples (Ferreira et al., 2023). The non-dioxin-like PCBs, such as PCB183, are described in the literature as mainly PCBs class related to developmental neurotoxicity, with these POPs impacting the synaptic activity (Klocke & Lein, 2020). Additionally, dioxin-like PCBs, such as PCB156, in maternal blood also can impact the ID. These PCBs were associated with negative results of a psychomotor developmental index at six months postpartum, with 10 PCBs associated among male infants, and one among female infants (Nakajima et al., 2017).

The relation between POPs and ID, despite unclear, includes possible mechanisms. The neurotoxic role of POPs can be acting as endocrine disruptors, being the brain the main target organ, due to its neural complexity. Another mechanism is the interferences performed in the activity of estrogen, androgen, and thyroid hormone receptors, which should be highlighted, once the hypothalamic-pituitary-thyroid axis performs an essential role in early infant development, besides others related to neurotransmitters (Ramírez et al., 2022).

Even though some studies have found differences between sex in development, cognitive or motor skills (Decasien, Guma, Liu, & Raznahan, 2022; Voyer, Voyer, & Saint-Aubin, 2017), analyzes of ID trajectories stratified by sex of the present study showed similar behavior for growth, and for most developmental domains between boys and girls, with difference only for the personal-social domain. However, no significant results were found, when the association between a set of POPs in HM and personal-social score during the first year of life, in adjusted models, which can indicate that the difference found between girls and boys was not explained by POPs exposure in HM.

The POP's action on ID presents the biological plausibility of sex specificity, being an important component to be considered in the analysis, mainly to identify more susceptible populations (Ramírez et al., 2022). The interference on hormone receptors can partially explain the sex specification in the relation between POPs in HM and ID shown in some studies but did not in the present cohort (Boucher et al., 2013; Nakajima et al., 2017; Ramírez et al., 2022).

This study presents some limitations. First, our sample is non-probabilistic and specific which limits generalizations of our findings, although these are in line with findings previously described in the literature and are important starting points for future investigations. Another limitation is the follow-up losses, as the most of longitudinal studies, which can be an important source of bias. However, the present study also has important strengths that include: the analysis of multiple POPs in the postnatal period,

the longitudinal design of the evaluation of the growth and development of healthy infants in a critical period with repeated measures considering difference between sexes, and the use of DAG to identify possible confounders.

In conclusion, the postnatal exposure by POPs in HM, specifically OCPs, were inversely associated with the trajectories of fine motor skills scores (ppDDE, total of OCPs, and total of POPs), and directly associated with the trajectory of head circumference-for-age z-score (β HCH). Future studies that consider representative samples, regional variations and collections of HM samples in different postpartum times, aim to identify the most critical period over time and GI and ID should be encouraged.

Table 1. Sociodemographic, reproductive, anthropometric, and lifestyle profile of participants of the Brazilian cohort.

Maternal variables	Baseline (n=68)
	Median [IQR]
Maternal age (years)	26.0 [22.2, 31.7]
Education (years)	12.0 [9.00, 12.0]
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)	24.5 [21.1, 28.0]
Total gestational weight gain (kg)	12.4 [8.9, 15.5]
Daily total energy intake in pregnancy (kcal)	2,750 [1,920, 3,800]
Gestational serum leptin levels (ng/mL)	16.0 [9.6, 24.6]
	% (n)
Pre-pregnancy BMI categories (kg/m ²)	
Underweight (<18.5)	4.4 (3)
Normal weight (\geq 18.5 and <25.0)	48.5 (33)
Overweight (\geq 25.0 and <30.0)	33.8 (23)
Obese (\geq 30.0)	13.3 (9)
Skin color ¹	
White	13.4 (9)
Brown/Mixed color	58.2 (39)
Black	25.4 (17)
Yellow/Asian	3 (2)
Marital status ¹	
Lives with a partner	85.1 (57)
Lives without a partner	14.9 (10)
Parity	
Primiparous	55.9 (38)
Multiparous	44.1 (30)
Pregnancy physical activity ²	
Yes	25.8 (17)
No	74.2 (49)
Alcohol intake in \geq 2 gestational trimesters	
Yes	8.8 (6)
No	91.2 (62)
Smoke use in pregnancy ¹	
Yes	1.5 (1)
No	98.5 (66)

Note: BMI, body mass index. IQR, interquartile range. ¹n = 67 because of missing data. ² n = 66 because of missing data.

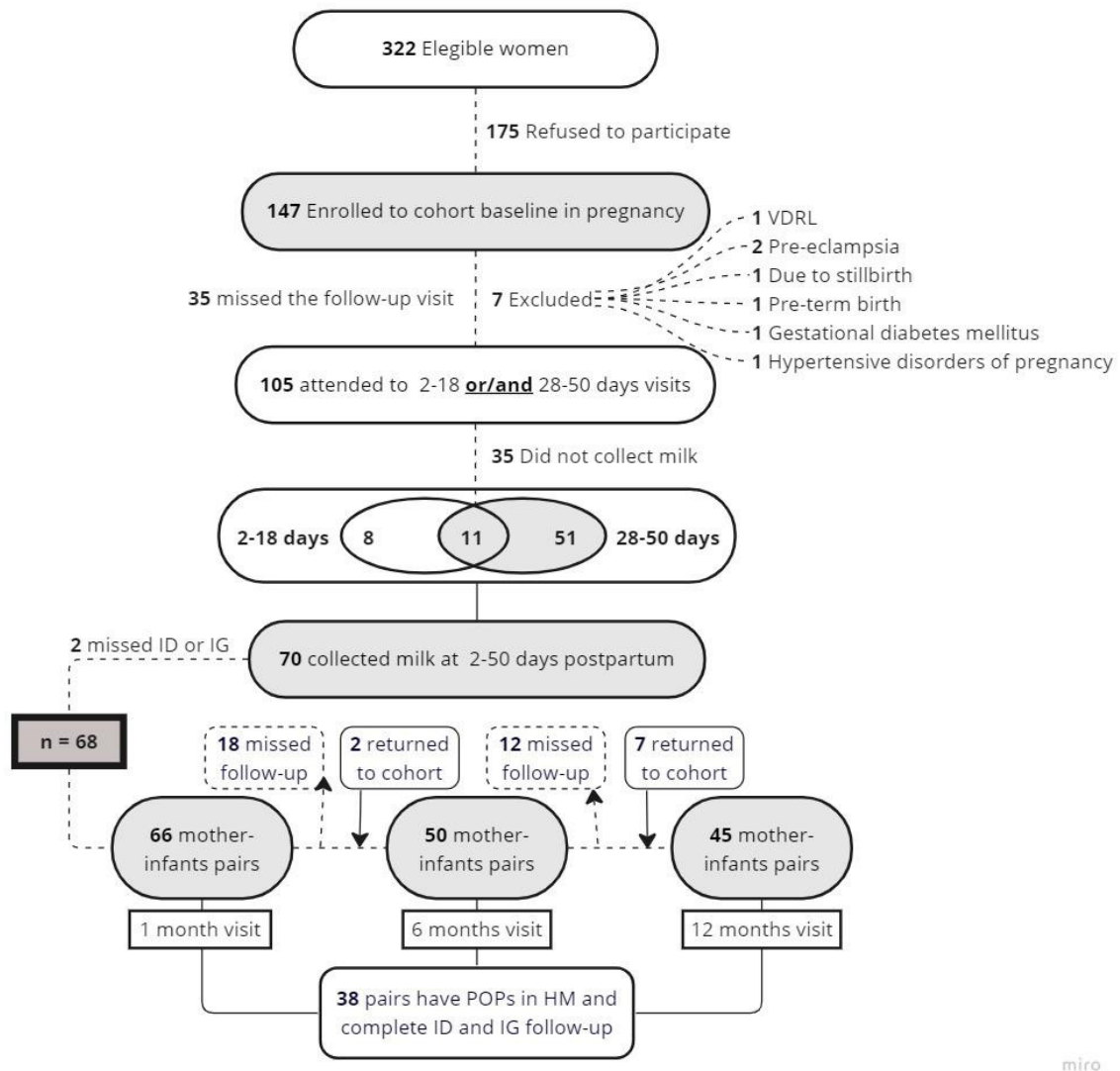
Table 2. Growth and development information at birth and 1, 6, and 12 months of children followed in a Brazilian cohort.

Infant variables	Birth	1 month (n = 66)	6 months (n = 50)	12 months (n = 45)
	Median [IQR] / % (n)			
Gestational age at birth (weeks)	39.4 [38.9, 40.9]	-	-	-
Sex				
Male	47.1 (32)	-	-	-
Female	52.9 (36)	-	-	-
Apgar score in the first minute	9.00 [8.00, 9.00]	-	-	-
Age (days)	-	33.0 [30.0, 36.0]	191 [184, 198]	376 [371, 382]
Weight (g)	3240 [3000, 3600]	4370 [4020, 4730]	7890 [7320, 8690]	9710 [8910, 10500]
Length (cm)	50.0 [48.0, 51.0]	54.2 [53.0, 55.5]	67.4 [65.5, 68.8]	75.4 [73.7, 76.2]
Head circumference (cm)		37.6 [36.7, 38.3]	43.2 [42.4, 44.3]	46.1 [45.4, 47.2]
Breastfeeding mode				
Exclusive breastfeeding	-	65.2 (43) ¹	4.0 (2)	0.0 (0)
Predominant breastfeeding	-	12.1 (8) ¹	4.0 (2)	0.0 (0)
Bottle feeding	-	19.7 (13) ¹	2.0 (1)	0.0 (0)
Complementary	-	3.0 (2) ¹	64.0 (32)	64.4 (29)
No breastfeeding	-	-	26.0 (13)	35.6 (16)
Birthweight for gestational age categories ²				
Small for gestational age (< P10)	8.8 (6)	-	-	-
Adequate for gestational age (P10-P90)	82.4 (56)	-	-	-
Large for gestational age (> P90)	8.8 (6)	-	-	-
Anthropometric Z-scores ³				
Weight for age	0.188 [-0.533, 0.927]	-0.075 [-0.428, 0.233]	0.085 [-0.513, 0.975]	0.190 [-0.260, 0.910]
Length/height for age	0.649 [-0.199, 1.380]	-0.180 [-0.810, 0.338]	-0.100 [-0.613, 0.758]	-0.080 [-0.570, 0.420]
BMI for age	-	0.005 [-0.648, 0.460]	0.270 [-0.613, 1.04]	0.500 [-0.230, 0.920]
Weight for length	-	0.055 [-0.695, 0.788]	0.420 [-0.530, 1.11]	0.470 [-0.300, 0.870]
Head circumference for age	-	0.355 [-0.103, 1.11]	0.290 [-0.215, 0.825]	0.550 [-0.300, 0.940]
Growth Z-scores (% of normal range) ⁴				
Weight for age	-	95.5 (63)	98.0 (49)	97.8 (44)
Length/height for age	-	95.5 (63)	96.0 (48)	95.6 (43)
BMI for age	-	90.9 (60)	72.0 (36)	80.0 (36)
Weight for length	-	90.9 (60)	68.0 (34)	75.6 (34)
Head circumference for age	-	92.4 (61)	94.0 (47)	93.3 (42)
Scores of infant developments domains				
Communication	-	40.0 [30.0, 50.0]	50.0 [50.0, 55.0]	55.0 [50.0, 60.0]
Gross motor skills	-	55.0 [45.0, 60.0]	50.0 [45.0, 60.0]	60.0 [50.0, 60.0]
Fine motor skills	-	45.0 [40.0, 50.0]	55.0 [50.0, 60.0]	60.0 [50.0, 60.0]
Problem-solving	-	35.0 [20.0, 45.0]	57.5 [50.0, 60.0]	50.0 [40.0, 55.0]

Infant variables	Birth	1 month (n = 66)	6 months (n = 50)	12 months (n = 45)
Personal-social	-	50.0 [40.0, 55.0]	50.0 [40.0, 55.0]	45.0 [40.0, 55.0]
Infant developments domains (% of adequacy) ⁵				
Communication	-	52.9 (36)	96.0 (48)	97.8 (44)
Gross motor skills	-	70.6 (48)	92.0 (46)	95.6 (43)
Fine motor skills	-	86.8 (59)	96.0 (48)	82.2 (37)
Problem-solving	-	45.6 (31)	96.0 (48)	77.8 (35)
Personal-social	-	61.8 (42)	84.0 (42)	82.2 (37)

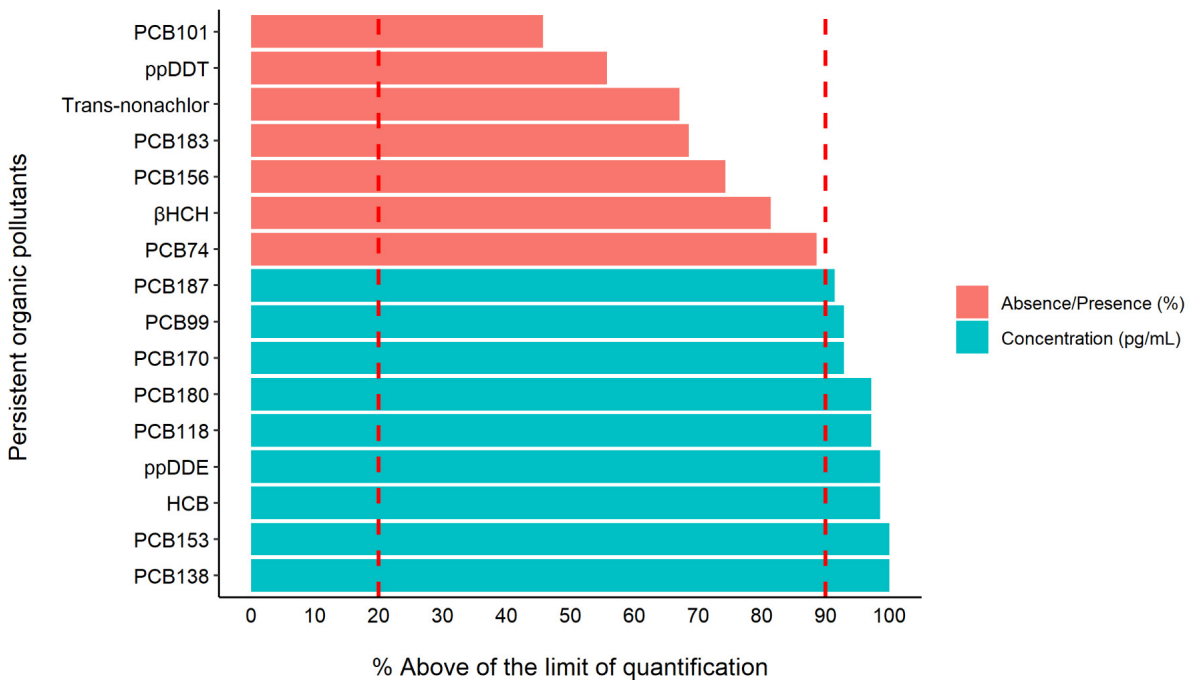
Note: BMI, body mass index. IQR, interquartile range. 1Breastfeeding at the moment of human milk collection. 2Z-scores for weight and length at birth were calculated according to INTERGROWTH-21st. 3Z-scores at one, six, and 12 months were calculated according to WHO. 4Classifications according to WHO growth charts. 5Classification according to American cutoff for Ages and Stages Questionnaires.

Figure 1. Flowchart of the Brazilian cohort study participants with POPs analyzed in milk samples at 2-50 days postpartum and with data on the child's growth and development in at least one follow-up time (n=68).



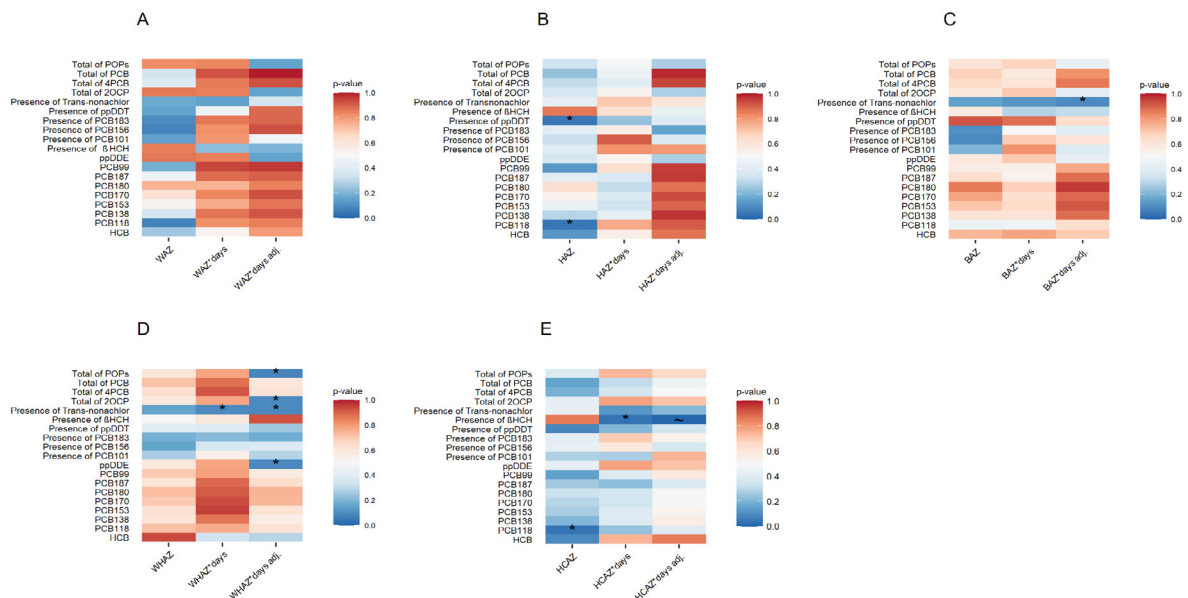
Note: VDRL, Venereal Disease Research Laboratory; POPs, persistent organic pollutants; HM, human milk; ID, infant development and IG, infant growth. A total of 38 mother-infant pairs presented a complete follow-up without missing data.

Figure 2. Frequency of POPs quantification in human milk samples by the limit of quantification and stratified according to the mode of analyses.



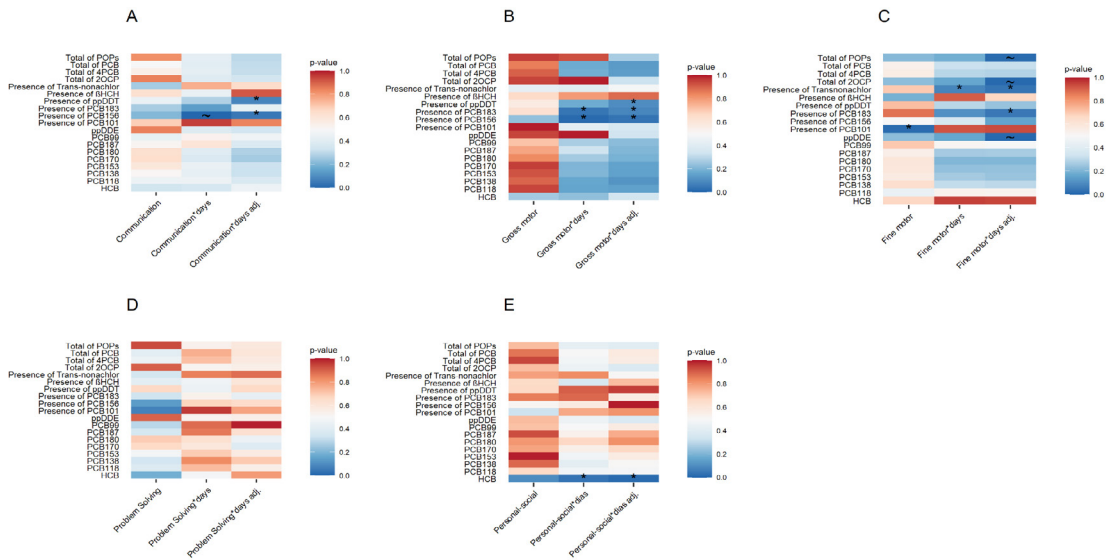
Note: POP, persistent organic pollutants; OCP, Organochlorine pesticides; PCBs, polychlorinated biphenyls; ppDDE, dichlorodiphenyldichloroethane; HCB, hexachlorobenzene; HCH, hexachlorocyclohexane; ppDDT, dichlorodiphenyltrichloroethane. The presence of POPs indicates the concentration above the limit of quantification (>LOQ).

Figure 3. Heatmaps with a P value of linear mixed models between POPs and weight-for-age (WAZ) (A), length/height-for-age (HAZ) (B), BMI-for-age (BAZ) (C), weight-for-length (WHAZ) (D) and head circumference-for-age (HCAZ) (E) z-scores throughout one (n=66), six (n=50) and 12 months (n=45) of infants' life.



Note: The first column is unadjusted models, the second is the interaction between POPs concentration and days postpartum models (*days), and the third is interaction adjusted models (*days adj.). (*) indicates a P value ≤ 0.05 or ≤ 0.1 (interactions); (~) indicates a significant P value after correcting for multiple testing for BH. OCPs, Organochlorine pesticides; PCBs, polychlorinated biphenyls; ppDDE, dichlorodiphenyldichloroethane; HCB, hexachlorobenzene; HCH, hexachlorocyclohexane; ppDDT, dichlorodiphenyltrichloroethane. The presence of POPs indicates the concentration >LOQ. Adjustments: birth weight, breastfeeding status, total gestational weight gain, gestational age birth, maternal serum leptin, maternal schooling, PP- BMI.

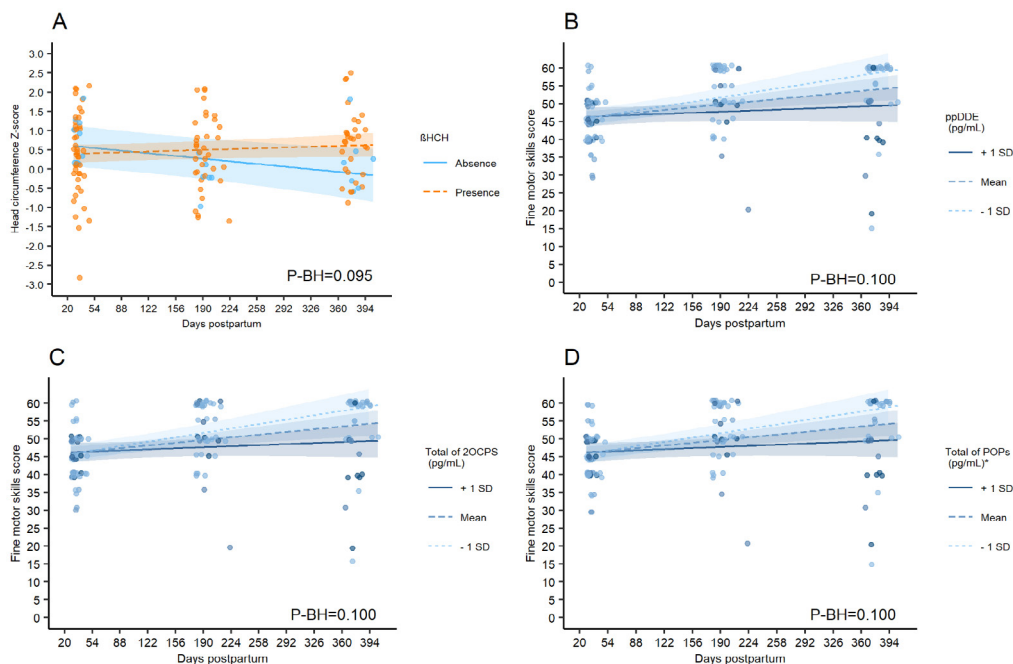
Figure 4. Heatmaps with a P value of linear mixed models POPs and communication (A), gross motor skills (B), fine motor skills (C), problem-solving (D), and personal-social (E) scores throughout one (n=66), six (n=50) and 12 months (n=45) of infants' life.



Note: The first column is unadjusted models, the second is the interaction between POPs concentration and days postpartum models (*days), and the third is interaction adjusted models (*days adj.). (*) indicates a P value ≤ 0.05 or ≤ 0.1 (interactions);

(~) indicates a significant P value after correcting for multiple testing for BH. OCPs, Organochlorine pesticides; PCBs, polychlorinated biphenyls; ppDDE, dichlorodiphenyldichloroethane; HCB, hexachlorobenzene; HCH, hexachlorocyclohexane; ppDDT, dichlorodiphenyltrichloroethane. The presence of POPs indicates the concentration $>LOQ$. Adjustments: birth weight, GWG, gestational age birth, gestational energy intake (kcal), maternal schooling, maternal age, PP-BMI, parity.

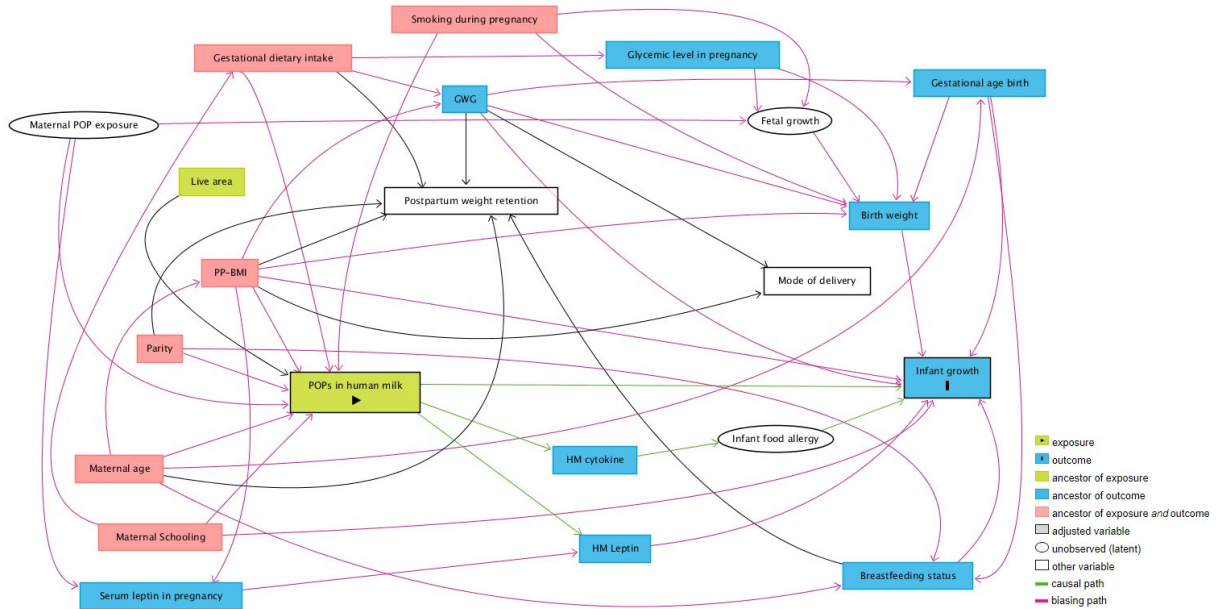
Figure 5. Adjusted association plot of the interaction between POPs in human milk at 2-50 days postpartum and on longitudinal changes in head circumference-for-age z-score (A), and fine motor score (B, C, and D) throughout one (n=66), six (n=50) and 12 months (n=45) of infants' life, for those models with the significant association after correction for multiple testing. P-BH indicates the p-value after the Benjamini-Hochberg correction.



Note: *Total of POPs quantified above 90% of samples. ppDDE, dichlorodiphenyldichloroethane; OCPs, organochlorine pesticides; POPs, persistent organic pollutants. The presence of β HCH (A) indicates the concentration $>LOQ$. Adjustments for growth models: birth weight, breastfeeding status, total gestational weight gain, gestational age birth, maternal serum

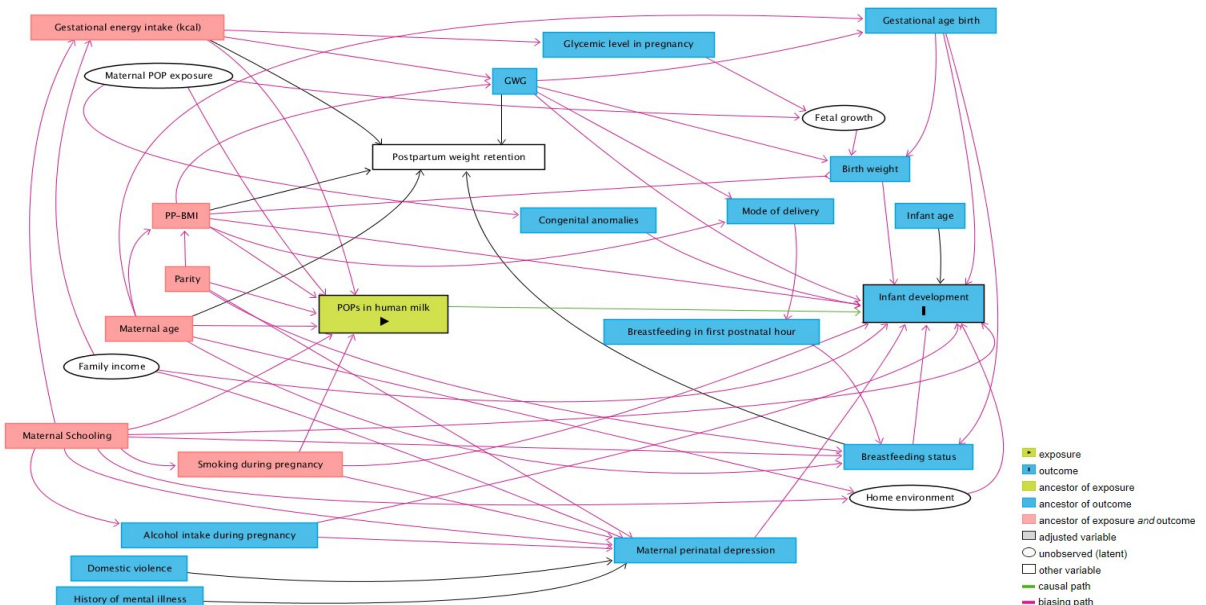
leptin, maternal schooling, and PP- BMI. Adjustments for development models: birth weight, GWG, gestational age birth, gestational energy intake (kcal), maternal schooling, maternal age, PP-BMI, and parity.

Supplementary Figure 1. Study theoretical model with a directed acyclic graph for minimal adjustment to the association between POPs in human milk and infant growth. Breastfeeding status indicates exclusively dichotomous yes/no.

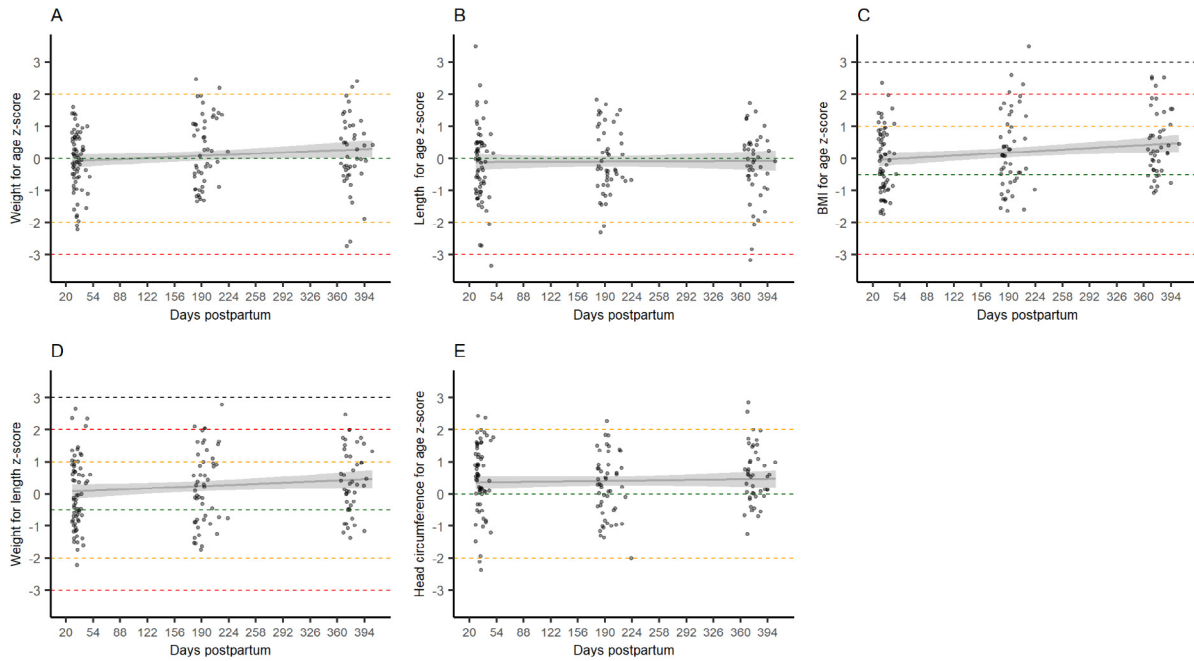


Note: POPs, persistent organic pollutants; PP-BMI, pre-pregnancy body mass index; GWG, total gestational weight gain; HM, human milk. Minimal adjustment: birth weight, breastfeeding status, total gestational weight gain, gestational age birth, maternal serum leptin, maternal schooling, PP- BMI.

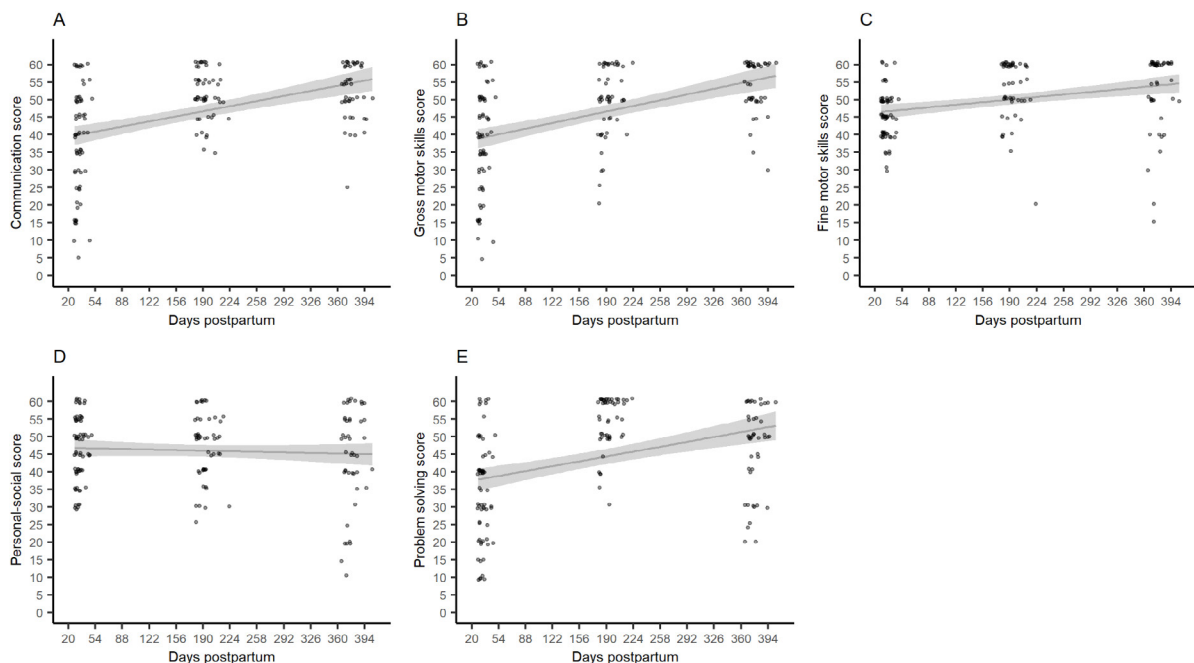
Supplementary Figure 2. Study theoretical model with a directed acyclic graph for minimal adjustment to the association between POPs in human milk and infant development. Breastfeeding status indicates exclusively dichotomous yes/no. **Note:** POPs, persistent organic pollutants; PP-BMI, pre-pregnancy body mass index; GWG, total gestational weight gain; HM, human milk. Minimal adjustment: birth weight, congenital anomalies, GWG, gestational age birth, gestational energy intake (kcal), maternal schooling, maternal age, PP-BMI, parity, smoking during pregnancy.



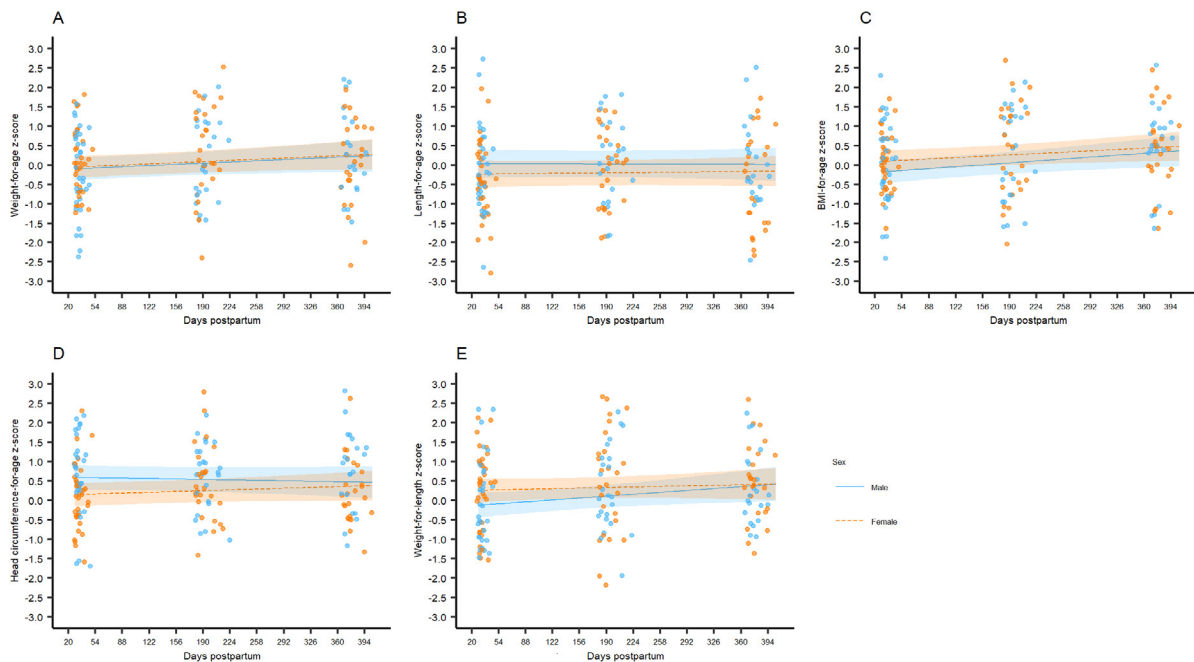
Supplementary Figure 3. Longitudinal linear mixed-effect models for z-scores growth trajectory throughout one (n=66), six (n=50), and 12 months (n=45) of infants' life. **Note:** The space between oranges' dashed lines represents the normal range according to the World Health Organization growth chart (2006; 2007). The model coefficients, standard error (SE), and p-value for each z-score are as follows: weight for age: $\beta = 0.001$, $SE = 0.0003$, $p\text{-value} = 0.012$ (A); length for age: $\beta = 0.0001$, $SE = 0.0003$, $p\text{-value} = 0.844$ (B); BMI for age: $\beta = 0.001$, $SE = 0.0004$, $p\text{-value} = 0.002$ (C); weight for length: $\beta = 0.001$, $SE = 0.0004$, $p\text{-value} = 0.047$ (D); head circumference for age: $\beta = 0.0002$, $SE = 0.0003$, $p\text{-value} = 0.590$ (E).



Supplementary Figure 4. Longitudinal linear mixed-effect models for infant development scores throughout one (n=66), six (n=50), and 12 months (n=45) of infants' life. **Note:** Score domains according to Age & Stages Questionnaires (Squires, 2009). The model coefficients, standard error (SE), and p-value for each z-score are as follows: (A) communication: $\beta = 0.043$, $SE = 0.006$, $p\text{-value} < 0.001$; (B) gross motor skills: $\beta = 0.050$, $SE = 0.006$, $p\text{-value} < 0.001$; (C) fine motor skills: $\beta = 0.023$, $SE = 0.005$, $p\text{-value} < 0.001$; (D) personal-social: $\beta = -0.0046$, $SE = 0.006$, $p\text{-value} = 0.444$; (E) problem solving: $\beta = 0.004$, $SE = 0.0008$, $p\text{-value} < 0.001$.

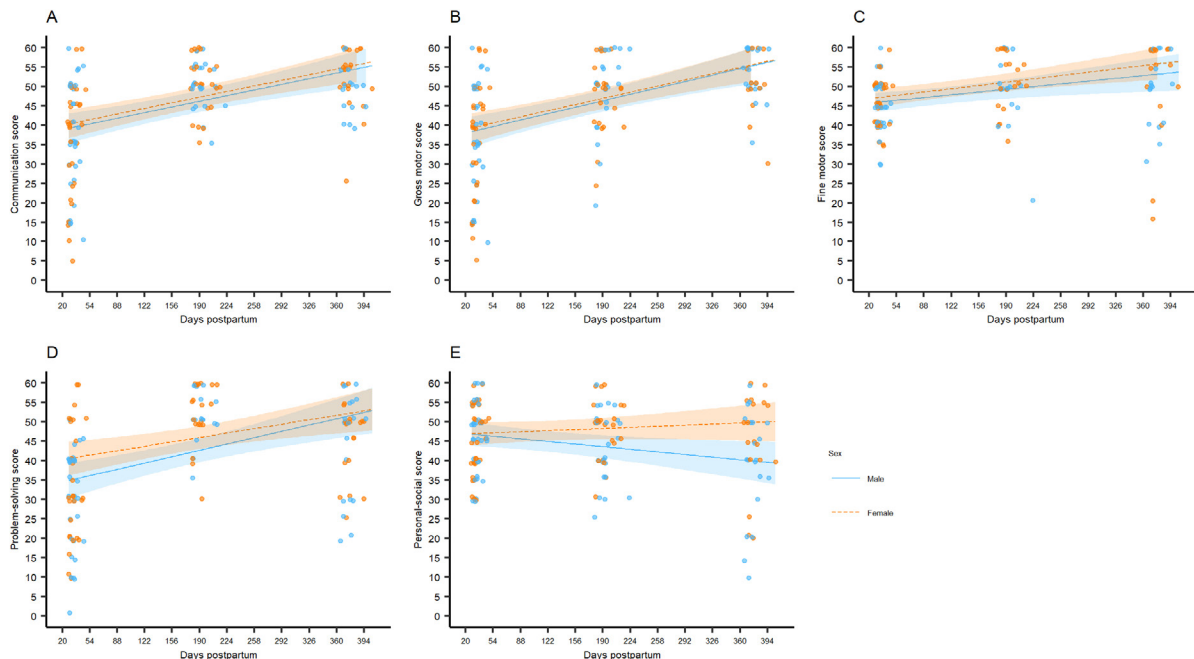


Supplementary Figure 5. Longitudinal linear mixed-effect models for IG z-scores throughout one, six, and 12 months of infants' life in interaction with sex.



Note: Boys: one (n=32), six (n=24), and 12 months (n=21). Girls: one (n=36), six (n=26), and 12 months (n=24). The model coefficients, standard error (SE), and p-value for each z-score are as follows: (A) weight-for-age ($\beta = -0.00003$, SE= 0.001, P=0.965), (B) length-for-age ($\beta = 0.0002$, SE= 0.001, P=0.732), (C) BMI-for-age ($\beta = -0.0004$, SE= 0.0008, P=0.587), (D) head circumference-for-age ($\beta = -0.0009$, SE= 0.0006, P=0.154), (E) weight-for-length ($\beta = -0.001$, SE= 0.001, P=0.274).

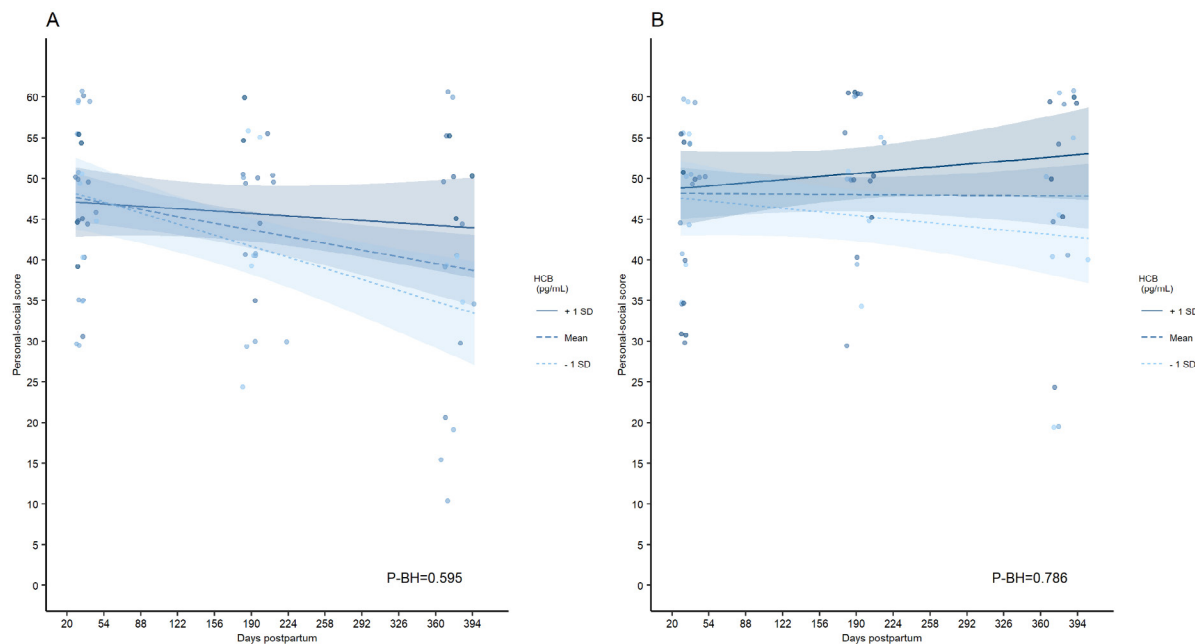
Supplementary Figure 6. Longitudinal linear mixed-effect models for ID scores throughout one, six, and 12 months of infants' life in interaction with sex.



Note: Score domains according to Age & Stages Questionnaires (Squires, 2009). Boys: one (n=32), six (n=24), and 12 months (n=21). Girls: one (n=36), six (n=26), and 12 months (n=24). The model coefficients, standard error (SE), and p-value for each score are as follows: (A) communication ($\beta = -0.00003$, SE= 0.012, P= 0.980), (B) gross motor skills ($\beta = -0.002$, SE= 0.013, P= 0.878), (C) fine motor skills ($\beta = 0.004$, SE= 0.010, P= 0.669), (D) problem-solving ($\beta = -0.014$, SE= 0.015, P=

0.346), and (E) personal-social ($\beta=0.028$, $SE=0.011$, $P=0.016$).

Supplementary Figure 7. Longitudinal linear mixed-effect models for Personal-social infant development domain throughout the first year of infants' life for (A) boys and (B) girls. **Note:** Score domains according to Age & Stages Questionnaires (Squires, 2009). Boys: one (n=32), six (n=24), and 12 months (n=21). Girls: one (n=36), six (n=26), and 12 months (n=24). The model coefficients, standard error (SE), and p-value: (A) Boys: $\beta=0.0006$, $SE=0.0003$, $P=0.045$, $p\text{-BH}=0.595$; (B) Girls: $\beta=0.0004$, $SE=0.0002$, $P=0.100$, $p\text{-BH}=0.786$.



REFERENCES

- Aerts, R., Van Overmeire, I., Colles, A., Andjelković, M., Malarvannan, G., Poma, G., . . . Covaci, A. (2019). Determinants of persistent organic pollutant (POP) concentrations in human breast milk of a cross-sectional sample of primiparous mothers in Belgium. *Environ Int*, *131*, 104979. doi:10.1016/j.envint.2019.104979
- Altman, D. G., & Bland, J. M. (2003). Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ*, *326*(7382), 219. doi:10.1136/bmj.326.7382.219
- Balasundaram, P., & Avulakunta, I. D. (2023). StatPearls. In *Human Growth and Development*.
- Barbieri, P., Crivellenti, L. C., Nishimura, R. Y., & Sartorelli, D. S. (2015). Validation of a food frequency questionnaire to assess food group intake by pregnant women. *J Hum Nutr Diet*, *28* Suppl 1, 38-44. doi:10.1111/jhn.12224
- Batalha, M. A., Ferreira, A. L. L., Freitas-Costa, N. C., Figueiredo, A. C. C., Carrilho, T. R. B., Shahab-Ferdows, S., . . . Kac, G. (2021). Factors associated with longitudinal changes in B-vitamin and choline concentrations of human milk. *Am J Clin Nutr*, *114*(4), 1560-1573. doi:10.1093/ajcn/nqab191
- Benjamini, Y., Drai, D., Elmer, G., Kafkafi, N., & Golani, I. (2001). Controlling the false discovery rate in behavior genetics research. *Behav Brain Res*, *125*(1-2), 279-284. doi:10.1016/s0166-4328(01)00297-2
- Brasil, A. N. d. V. S. (2007). *Banco de leite humano: funcionamento, prevenção e controle de riscos*(pp. 156). RESOLUÇÃO-RDC Nº 326, DE 9 DE NOVEMBRO DE 2005, (2005).
- Committee on Obstetric Practice, t. A. I. o. U. i. M., and the Society for Maternal-Fetal Medicine. (2017).

Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date. *Obstet Gynecol*, 129(5), e150-e154. doi:10.1097/AOG.0000000000002046

Criswell, R., Lenters, V., Mandal, S., Stigum, H., Iszatt, N., & Eggesbø, M. (2017). Persistent Environmental Toxicants in Breast Milk and Rapid Infant Growth. *Ann Nutr Metab*, 70(3), 210-216. doi:10.1159/000463394

Du, J., Gridneva, Z., Gay, M. C. L., Trengove, R. D., Hartmann, P. E., & Geddes, D. T. (2017). Pesticides in human milk of Western Australian women and their influence on infant growth outcomes: A cross-sectional study. *Chemosphere*, 167, 247-254. doi:10.1016/j.chemosphere.2016.10.005

Erick, M. (2018). Breast milk is conditionally perfect. *Med Hypotheses*, 111, 82-89. doi:10.1016/j.mehy.2017.12.020

Ferreira, A. L., Alves, R., Figueiredo, A., Alves-Santos, N., Freitas-Costa, N., Batalha, M., . . . Kac, G. (2020). Human Milk Oligosaccharide Profile Variation Throughout Postpartum in Healthy Women in a Brazilian Cohort. *Nutrients*, 12(3). doi:10.3390/nu12030790

Ferreira, A. L. L., Alves-Santos, N. H., Freitas-Costa, N. C., Santos, P. P. T., Batalha, M. A., Figueiredo, A. C. C., . . . Kac, G. (2021). Associations Between Human Milk Oligosaccharides at 1 Month and Infant Development Throughout the First Year of Life in a Brazilian Cohort. *J Nutr*, 151(11), 3543-3554. doi:10.1093/jn/nxab271

Ferreira, A. L. L., Freitas-Costa, N., Freire, S. S. R., Figueiredo, A. C. C., Padilha, M., Alves-Santos, N. H., & Kac, G. (2023). Association of pre-pregnancy maternal overweight/obesity and dietary intake during pregnancy with the concentrations of persistent organic pollutants in the human milk of women from Rio de Janeiro, Brazil. *Environ Sci Pollut Res Int*. doi:10.1007/s11356-023-25308-x

Gao, W., Lin, W., Grewen, K., & Gilmore, J. H. (2017). Functional Connectivity of the Infant Human Brain. *The Neuroscientist*, 23(2), 169-184. doi:10.1177/1073858416635986

Govarts, E., Nieuwenhuijsen, M., Schoeters, G., Ballester, F., Bloemen, K., de Boer, M., . . . ENRIECO. (2012). Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environ Health Perspect*, 120(2), 162-170. doi:10.1289/ehp.1103767

INTERGROWTH-21st, A. G. (2012). *ANTHROPOMETRY HANDBOOK*. *The International Fetal and Newborn Growth Consortium*.

Johnson, W., Choh, A. C., Soloway, L. E., Czerwinski, S. A., Towne, B., & Demerath, E. W. (2012). Eighty-Year Trends in Infant Weight and Length Growth: The Fels Longitudinal Study. *The Journal of Pediatrics*, 160(5), 762-768. doi:10.1016/j.jpeds.2011.11.002

Koponen, J., Rantakokko, P., Airaksinen, R., & Kiviranta, H. (2013). Determination of selected perfluorinated alkyl acids and persistent organic pollutants from a small volume human serum sample relevant for epidemiological studies. *J Chromatogr A*, 1309, 48-55. doi:10.1016/j.chroma.2013.07.064

Lamat, H., Sauvant-Rochat, M. P., Tauveron, I., Bagheri, R., Ugbolue, U. C., Maqdasi, S., . . . Dutheil, F. (2022). Metabolic syndrome and pesticides: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*, 305, 119288. doi:10.1016/j.envpol.2022.119288

Mendes, V., Ribeiro, C., Delgado, I., Peleteiro, B., Aggerbeck, M., Distel, E., . . . Ramos, E. (2021). The association between environmental exposures to chlordanes, adiposity and diabetes-related features: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11(1). doi:10.1038/s41598-021-93868-4

Mohammadian Khonsari, N., Shahrestanaki, E., Ehsani, A., Asadi, S., Sokoty, L., Mohammadpoor Nami, S., . . . Qorbani, M. (2023). Association of childhood and adolescence obesity with incidence and mortality of adulthood cancers. A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 14, 1069164. doi:10.3389/fendo.2023.1069164

- Obita, G., & Alkhatib, A. (2022). Disparities in the Prevalence of Childhood Obesity-Related Comorbidities: A Systematic Review. *Front Public Health*, *10*, 923744. doi:10.3389/fpubh.2022.923744
- Park, M. H., Falconer, C., Viner, R. M., & Kinra, S. (2012). The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev*, *13*(11), 985-1000. doi:10.1111/j.1467-789X.2012.01015.x
- Porta, M., Gasull, M., Pumarega, J., Kiviranta, H., Rantakokko, P., Raaschou-Nielsen, O., . . . Vineis, P. (2022). Plasma concentrations of persistent organic pollutants and pancreatic cancer risk. *Int J Epidemiol*, *51*(2), 479-490. doi:10.1093/ije/dyab115
- Qi, S. Y., Xu, X. L., Ma, W. Z., Deng, S. L., Lian, Z. X., & Yu, K. (2022). Effects of Organochlorine Pesticide Residues in Maternal Body on Infants. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *13*, 890307. doi:10.3389/fendo.2022.890307
- Ramírez, V., Gálvez-Ontiveros, Y., González-Domenech, P. J., Baca, M., Rodrigo, L., & Rivas, A. (2022). Role of endocrine disrupting chemicals in children's neurodevelopment. *Environ Res*, *203*, 111890. doi:10.1016/j.envres.2021.111890
- Rovira, J., Martínez, M., Mari, M., Cunha, S. C., Fernandes, J. O., Marmelo, I., . . . Schuhmacher, M. (2022). Mixture of environmental pollutants in breast milk from a Spanish cohort of nursing mothers. *Environ Int*, *166*, 107375. doi:10.1016/j.envint.2022.107375
- Santos, A. S. E., Moreira, J. C., Rosa, A. C. S., Câmara, V. M., Azeredo, A., Asmus, C. I. R. F., & Meyer, A. (2022). Persistent Organic Pollutant Levels in Maternal and Cord Blood Plasma and Breast Milk: Results from the Rio Birth Cohort Pilot Study of Environmental Exposure and Childhood Development (PIPA Study). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *20*(1), 778. doi:10.3390/ijerph20010778
- Squires, J., Twombly, E., Bricker, D., & Potter, L. (2009). *ASQ-3™ User's Guide*.
- Team., R. C. (2020). R: A language and environment for statistical computing. *Foundation for Statistical Computing*, [http:// www.R-project.org/](http://www.R-project.org/).
- van den Berg, M., Kypke, K., Kotz, A., Tritscher, A., Lee, S. Y., Magulova, K., . . . Malisch, R. (2017). WHO/UNEP global surveys of PCDDs, PCDFs, PCBs and DDTs in human milk and benefit-risk evaluation of breastfeeding. *Arch Toxicol*, *91*(1), 83-96. doi:10.1007/s00204-016-1802-z
- Villar, J., Cheikh Ismail, L., Victora, C. G., Ohuma, E. O., Bertino, E., Altman, D. G., . . . (INTERGROWTH-21st), I. F. a. N. G. C. f. t. s. C. (2014). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*, *384*(9946), 857-868. doi:10.1016/S0140-6736(14)60932-6
- WHO, W. H. O. (1995). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. In. Geneve: Who library cataloguing-in-publication data.
- WHO, W. H. O. (2006). *WHO child growth standards : length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-forheight and body mass index-for-age : methods and developmen*. In M. d. Onis (Ed.).
- WHO, W. H. O. (2017). *GUIDELINE: Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services*(pp. 136).
- World Health Organization, W. (2007). *WHO child growth standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: methods and development*. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/51917/retrieve>
- World Health Organization, W. (2020). Improving early childhood development: WHO guideline. In *Improving Early Childhood Development: WHO Guideline*. Geneva: World Health Organization
- © World Health Organization 2020.

Yang, C., Fang, J., Sun, X., Zhang, W., Li, J., Chen, X., . . . Li, Y. (2021). Prenatal exposure to organochlorine pesticides and infant growth: A longitudinal study. *Environ Int*, 148, 106374. doi:10.1016/j.envint.2020.106374

Yang, X., Zhang, M., Lu, T., Chen, S., Sun, X., Guan, Y., . . . Xia, Y. (2020). Metabolomics study and meta-analysis on the association between maternal pesticide exposome and birth outcomes. *Environ Res*, 182, 109087. doi:10.1016/j.envres.2019.109087

Boucher, O., Simard, M. N., Muckle, G., Rouget, F., Kadhel, P., Bataille, H., . . . Cordier, S. (2013). Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants. *Neurotoxicology*, 35, 162-168. doi:10.1016/j.neuro.2013.01.007

Ferreira, A. L. L., Freitas-Costa, N., Freire, S. S. R., Figueiredo, A. C. C., Padilha, M., Alves-Santos, N. H., & Kac, G. (2023). Association of pre-pregnancy maternal overweight/obesity and dietary intake during pregnancy with the concentrations of persistent organic pollutants in the human milk of women from Rio de Janeiro, Brazil. *Environ Sci Pollut Res Int*. doi:10.1007/s11356-023-25308-x

Grova, N., Schroeder, H., Olivier, J. L., & Turner, J. D. (2019). Epigenetic and Neurological Impairments Associated with Early Life Exposure to Persistent Organic Pollutants. *Int J Genomics*, 2019, 2085496. doi:10.1155/2019/2085496

Kao, C. C., Que, D. E., Bongo, S. J., Tayo, L. L., Lin, Y. H., Lin, C. W., . . . Chao, H. R. (2019). Residue Levels of Organochlorine Pesticides in Breast Milk and Its Associations with Cord Blood Thyroid Hormones and the Offspring's Neurodevelopment. *Int J Environ Res Public Health*, 16(8). doi:10.3390/ijer-ph16081438

Klocke, C., & Lein, P. J. (2020). Evidence Implicating Non-Dioxin-Like Congeners as the Key Mediators of Polychlorinated Biphenyl (PCB) Developmental Neurotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 1013. doi:10.3390/ijms21031013

FIRST MICROSCOPIC AND MOLECULAR PARASITOLOGICAL SURVEY OF *STRONGYLUS VULGARIS* IN BRAZILIAN PONIES

PRIMEIRO LEVANTAMENTO PARASITOLÓGICO MICROSCÓPICO E MOLECULAR DE *STRONGYLUS VULGARIS* EM PÔNEIS BRASILEIROS

André Vianna Martins, Aline de Lima Coelho, Laís Lisboa Corrêa, Mariana Santos Ribeiro, Lucas Fernandes Lobão, João Pedro Siqueira Palmer, Lucas Cavalcante de Moura, Marcelo Beltrão Molento, Alynne da Silva Barbosa

ABSTRACT

The frequency of gastrointestinal parasite research with emphasis on *Strongylus vulgaris* among animals of the Brazilian Pony breed kept on farms in Teresópolis city, state of Rio de Janeiro was investigated. Fecal samples were collected in three stud farms: A (n= 22 animals), B (n= 3) and C (n= 2). Feces samples were subjected to the quantitative Mini-FLOTAC technique, using three different solutions and to the qualitative techniques. The parasite prevalence was found to be 81.4%. Eggs from strongylids were identified in 74% of the ponies. Eggs of *Parascaris* spp. were detected in 22.7% of the animals, which were all females on farm A. At this locality, the mothers were kept with their foals in fenced paddocks all the time. The NaCl solution of d = 1.200 g/ml was generally the one that presented the highest frequency of diagnosis of nematode eggs and the highest mean egg per gram values. The fecal samples were also subjected to the polymerase chain reaction for amplification of a DNA from the ITS2 region for *Strongylus vulgaris*. Twelve samples presented nucleotide sequences for *S. vulgaris*. At the end, this study revealed the frequency (96.3%) of *S. vulgaris* among ponies on farms in Teresópolis city.

Keywords: Brazilian pony; molecular diagnosis; large strongylids; intestinal parasites; *Strongylus vulgaris*.

RESUMO

A frequência de parasitos gastrointestinais com ênfase na pesquisa de *Strongylus vulgaris* foi investigada entre os Pôneis Brasileiros criados em haras na cidade de Teresópolis, no estado do Rio de Janeiro. Amostras fecais foram coletadas em três haras: A (n=22 animais, B (n=3) e C (n=2). Amostras fecais foram submetidas a técnica quantitativa de Mini-FLOTAC utilizando três diferentes soluções e técnicas qualitativas. A prevalência de parasitos foi de 81,4%. Ovos de estrôngilos foram identificados em 74% dos pôneis. Ovos de *Parascaris* spp. foram detectados em 22,7% dos animais, sendo todos fêmeas do haras A. Nesta propriedade, as mães eram mantidas com os pôneis em piquetes cercados durante todo o tempo. A solução de NaCl com densidade de 1.200 g/ml foi a que apresentou a maior frequência diagnóstica de ovos de nematoides e a maior contagem de ovos por grama de fezes. As amostras também foram submetidas a reação de polimerase em cadeia para amplificar DNA da região ITS2 de *Strongylus vulgaris*. Doze amostras fecais apresentaram sequências nucleotídicas de *S. vulgaris*. Ao final, este estudo demonstrou a frequência (96.3%) de *S. vulgaris* em pôneis mantidos em haras na cidade de Teresópolis.

Palavras chaves: Pônei Brasileiro; Diagnóstico molecular; Grande estrôngilo; Parasito intestinal; *Strongylus vulgaris*.

1. INTRODUCTION

Ponies are present around the world and the Brazilian Association of Pony Horse-Breeders (ABCC Pônei) considers that there are two genuinely Brazilian breeds of pony: Brazilian Pony and Piquira. The Brazilian Pony breed descended from the Shetland breed of Scotland and the Falabella of Argentina, together with some influence from animals coming from Paraguay and Uruguay (ABCC Pônei, 2022). Among the breed standards that have been selected, the height of the Brazilian Pony must not exceed 100 cm for males and 110 cm for females. This very small horse exhibits refined forms, as is proper for all dual-purpose horses, i.e. for riding and light haulage (ABCC Pônei, 2022). However, although these animals are found in many breeding farms in Brazil, where they are used mainly for leisure purpose and equestrian events, there are still no consistent studies about occurrences of gastrointestinal parasites in these animals and the impact of these parasites on the Brazilian Pony breed.

It is known that horses can be infected by different nematodes, including the strongylids, *Parascaris* spp., *Strongyloides westeri* and *Oxyuris equi*, and by cestodes of the family Anoplocephalidae (Barriaga, 1995; Molento, 2005). Among these, strongylids of the family Strongylidae, such as the subfamily Strongylinae (large strongylids) and the subfamily Cyathostominae (small strongylids; also known as cyathostomins) can be highlighted because of their high prevalence, pathogenicity and resistance to anthelmintics (Flanagan et al., 2013; Canever et al., 2013; Villa-Mancera et al., 2020). These parasites can cause severe gastrointestinal alterations, particularly diarrhea and abdominal colics (Villa-Mancera et al., 2020; Molento & Vilela, 2021).

Given the importance of parasitoses in relation to health and the lack of information about the presence of these agents in ponies in Brazil, this study had the aim of determining the frequency of gastrointestinal helminths in feces from the Brazilian Pony breed. Molecular diagnoses for *Strongylus vulgaris* were also made, along with estimates for counts of helminth eggs per gram (EPG) of feces, with different floatation solutions applied in the Mini-FLOTAC technique.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1 Collection site for samples and data

Fecal samples were collected between August 2019 and July 2021, at three breeding farms located in Teresópolis (latitude: 22° 24' 44" south; longitude: 42° 57' 59" west), in the state of Rio de Janeiro, Brazil. This city is at an altitude of 871 meters above sea level and its climate zone is Cfb, i.e. temperate with hot summers according to the Köppen classification (Alvares et al., 2013). Its mean annual temperature is 18.5 °C and its annual rainfall is 2080 mm³.

Three stud farms on which the Brazilian Pony breed is reared were included in this study. These were given the names A, B and C. All of the ponies on these farms were housed in individual or collective stalls, always with access to the paddocks. The stalls were made of masonry, with a cement floor covered with wood shavings, and with water and food troughs fixed to the walls. On farm A, there were paddocks with bare earth and little pasture material, while on farms B and C the paddocks were covered with grass. In the paddocks of all three farms, there were food and water troughs at ground level. All the animals were fed with voluminous feed, preferentially consisting of chopped elephant grass (*Pennisetum purpureum*) and/or alfalfa hay (*Medicago sativa*), together with one kilogram of concentrate during the morning and again in the afternoon. In addition, the ponies received mineral salt and water *ad libitum*. There was generally one stallion pony on the farms, which performed natural mounting on

the mares at specific times. The ponies receive anti-rabies vaccines annually and anti-influenza vaccines every six months.

2.2 Collection of fecal samples, data recovery and sampling

In total, 27 fecal samples were collected from the ponies: 22 from farm A, being 17 females and 8 males; 2 ponies from farm B, being 1 female and 1 male; and 3 ponies from farm C, with 1 female and 2 males. The age of the animals ranged from 6 months to 23 years. In all, 11 ponies were less than 3 years old, of which 10 belonged to farm A and 1 to farm C. As for the 16 animals older than or equal to 3 years old, 12 were from farm A, 2 from farm B and 2 of the C.

In addition to the fecal samples, information was obtained regarding the sex and age of the ponies, management of the animals, hygiene of the installations and the regimens and procedures used for supplying antiparasite drugs. This information was obtained from each of the farms. During the sample collection period, none of the ponies presented any clinical abnormalities and there were no histories of mortality on any of the farms. The animals were receiving monthly veterinary care, but coproparasitological diagnoses were being made.

The feces samples were collected directly from the animals' rectum. They were sent in isothermal boxes to the laboratory. All the ponies had gone two months without receiving any anthelmintic treatment.

2.3 Macroscopic analysis and parasitological techniques

The fecal samples were subjected to the Mini-FLOTAC technique, in which three floatation solutions were tested, as described by Cringoli et al. (2017): NaCl with $d = 1.200$ g/ml; ZnSO₄ with $d = 1.200$ g/ml; and ZnSO₄ with $d = 1.350$ g/ml). After homogenization of the material, the fecal solution was applied to a chamber for observation using a binocular microscope (Olympus BX 41; Tokyo, Japan). The helminth eggs were counted and identified. At the end of the counting, the value obtained was multiplied by the correction factor of 5. The centrifugation-flotation technique of Sheather (1923) was performed, as modified by Huber et al. (2003), and also the spontaneous sedimentation technique of Lutz (1919). The microscope slides obtained through each technique, including Mini-FLOTAC, were read under an Olympus BX 41 microscope (x10 and x40). The techniques were performed in triplicate. The data from the animals and their management are presented descriptively according to the parasite positivity rate. The frequency of detection of the nematodes is presented descriptively in tables. The relevance of variables that had more than one category was evaluated, for each taxon of parasite, with Fisher's Exact statistical test and significance level of 5% using the Epi-Info™ software.

2.4 DNA extraction, conventional PCR and sequencing for *Strongylus vulgaris*

The process of DNA extraction from the samples was performed using 0.2 ml of the feces collected, which had previously been stored frozen in microtubes. The fecal material in these microtubes was subjected to DNA extraction using the QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany), following the manufacturer's recommendations but with modifications: three cycles of thermal shock and an incubation stage in a thermoblock at 65 °C, with proteinase lysis buffer for 5 h. After extraction, the DNA was kept in a freezer until the polymerase chain reaction (PCR) was performed.

The DNA extracted from the samples was subjected to PCR using the master mix Platinum Hot Start (Invitrogen, Itapevi, Brazil), with the forward primer Sv-f (5'-GTATACATTAATAGTGTC-CCCATTCTAG-3') and the reverse primer Sv-r (5'-GCAAATATCATTAGATTTGATTCTTCCG-3'). These amplified the ITS2 region of the rRNA, as previously described by Nielsen et al. (2008). Following this, in electrophoresis, amplification of a DNA fragment of approximately 169 bp was viewed, which was compatible with *Strongylus vulgaris* (Campbell et al., 1995; Hung et al., 1999). In the DNA extraction and in all the PCR runs, a negative control consisting of ultrapure water and a positive control from this laboratory, with the GenBank accession number OP550136, were inserted. In all, 5 µL of DNA extracted from the sample were used in the reaction. The amplified product was purified using the enzyme ExoSAP-it (Invitrogen, Itapevi, Brazil) and was sequenced using the technological platform network of Fiocruz, Rio de Janeiro.

The resultant nucleotide sequences were aligned and edited in the Seqman software, version 7.1 (DNASTAR LaserGene, Madison, USA). Subsequently, the BLASTn analysis tool was used with the aim of comparing the data obtained with reference sequences belonging to the same gene fragment stored in GenBank. The sequences were saved in Fasta mode and were aligned with other homologous sequences retrieved from GenBank, using the Mega X software. Phylogenetic inferences were made through maximum likelihood analyses for confirmation, by means of a bootstrap accessed with 1000 replications. The best evolutive model was selected based on the Akaike information criterion (AIC), using the W-IQ-Tree software (<http://iqtree.cibiv.univie.ac.at/>). The phylogenetic tree was edited and rooted using the Mega X software.

3. RESULTS

Out of the 27 fecal samples collected from the ponies, 22 (81.4%) were found to be positive for gastrointestinal parasites. Strongylid eggs were identified in 20 samples (74%), and *Parascaris* spp. was found in 5 samples (22.7%). Strongylid eggs were identified on all the stud farms, while *Parascaris* spp. eggs were only detected in fecal samples from animals on farm A (Table 1).

Despite not having compared the efficiency of the solutions, the highest EPG value mean for strongylids was identified through using Mini-FLOTAC with NaCl on samples from farm B. As seen in diagnosing strongylids, the highest EPG value for *Parascaris* spp. was also obtained through NaCl (Table 1).

All the ponies presented EPG counts below 500, both for *Parascaris* spp. and for strongylids. The highest EPG values were 376 and 460 for strongylids, these values were evidenced in two fecal samples. The highest number of positive samples was identified through Mini-FLOTAC using NaCl with d = 1.200 g/ml, for eggs strongylids which was detected in 16 samples and *Parascaris* spp., in five.

Among the animals included in this study, 19 were female and eight were male; 11 were less than three years old and 16 had ages greater than or equal to three years. A greater percentage of fecal samples positive for intestinal nematodes came from male ponies. The frequency of positivity for these parasites was similar between the age categories used in this study. Among the animals with fecal samples that were positive for parasites, eggs of *Parascaris* spp. were only found in five females, and most of these animals were under three years of age, one pony was six months old and three were 1 year old. Although a higher parasite positivity was evidenced in younger females, no statistically significant relevance was observed for helminths in relation to the sex and age group of the animals, nor for any other information retrieved from the questionnaires (Table 2).

In relation to health management, all of the people in charge of the farms reported that the stall bedding material was changed monthly and that the ponies received spring water. However, on farms B and

C, which accounted for five of the animals sampled, the spring water was subjected to prior treatment before being offered to the ponies. Regarding the anthelmintics supplied to the ponies, these consisted mainly of ivermectin, always administered at three-month intervals, at dosages calculated from an estimate of each animal's live weight (Table 2).

Out of the 27 samples collected, 26 (96.3%) presented amplified DNA products compatible with the expected size for *S. vulgaris*. After sequencing, it was found that 12 samples presented nucleotide sequences that were good enough for interpretation. From the topography of the phylogenetic tree, it was observed that all the sequences were in the same cluster of sequences of *S. vulgaris* as those from other countries (Figure 1). The degrees of similarity ranged from 99.3% to 100%, in comparison with sequences generated in this study from the reference samples held in GenBank (X77863.1 and KT250617.1).

Out of the 12 fecal samples with confirmed nucleotide sequences from *S. vulgaris*, 10 were from ponies on farm A, one from B and one from C. Ten of these 12 samples were from females, of which seven were from animals under the age of three years. These 12 amplified nucleotide sequences from the ITS2 region were deposited in GenBank under the accession numbers OQ378216 to OQ378227. It should be noted that we were unable to find any other sequences representing *S. vulgaris* in ponies anywhere worldwide, which thus classifies the present samples as the first of their kind.

4. DISCUSSION

In this preliminary study, the frequency of helminths detected in the Brazilian Pony breed was 81.4%. There is not a great variety of scientific data on this breed in the Brazilian literature and, therefore, we made comparisons with other pony breeds in different countries. Frequencies of gastrointestinal helminths lower than that of the present study were reported among ponies in Australia (79.2%) and Israel (36.3%), through the modified McMaster coproparasitological technique, and in India (20.6%) through the Stoll, floatation and sedimentation techniques (Flanagan et al., 2013; Levy et al., 2015; Matto et al., 2015). Only Živković et al. (2021) presented data with prevalences higher than ours, from ponies in Serbia (97.4%). The differences in frequency among the abovementioned parasitological surveys may be related to the distinct geographical locations of the farms, the health management implement and the length of time for which the animals were exposed to the environment of the pasture. In addition, the laboratory techniques used for investigating the parasites may also have influenced the parasitological frequencies reported, considering that in the abovementioned studies, a quantitative technique of lower sensitivity (McMaster) than the Mini-FLOTAC technique was used (Ghafar et al., 2021).

The only parasites identified in the fecal samples from these animals of Brazilian Pony breed were strongylids and *Parascaris* spp. Although the prevalence detected was high in relation to the number of animals sampled, the EPG count was below 500. In correlating the EPG data with the clinical findings, we considered that the level of infection was mild to moderate, in accordance with the classification indicated in the guide of the American Association of Equine Practitioners (AAEP, 2019). Like in the present study, EPG counts for strongylids of below 500 were reported in most ponies in a study conducted in Israel and in all ponies in Serbia (Levy et al., 2015; Živković et al. 2021). These low estimated EPG values in ponies may be associated with the hardiness of the breed and consequently the resilience of these animals. Further studies for determining the sensitivity of equine breeds to parasite infections are recommended.

Although our results are descriptive, it could be seen from the number of fecal samples used in this study that the highest EPG counts both for strongylids and for *Parascaris* spp. were obtained through

the NaCl solution ($d = 1.200 \text{ g/ml}$). Moreover, this solution made it possible to diagnose the largest number of positive samples for these parasites. Our greater recovery of strongylid eggs through the NaCl solution was in line with other data from Mini-FLOTAC (Cringoli et al., 2010 & Cringoli et al., 2017). These results demonstrate a tendency to use the NaCl solution in the Mini-FLOTAC technique in parasitological field surveys on samples from ponies. Even so, more studies, including a larger sample panel, need to be performed, since the results of the EPG showed a high standard deviation, so the mean values did not reflect the egg count of all the stools analyzed.

In the macroscopic evaluation, it could be seen that all the ponies had feces of solid consistency with brown to greenish brown coloration. No adult forms or fragments of helminths were recovered during this evaluation. Nonetheless, it needs to be emphasized that the ponies may have presented asymptomatic parasite infections.

It is known that *Parascaris* spp. is one of the biggest problems regarding the health of young horses. These parasites may cause notable alterations of the digestive system, such as intestinal impaction and perforation, which may evolve to severe and fatal cases (Barriga, 1995). Although the great majority of the parasitized animals were male, eggs of *Parascaris* spp. were exclusively detected in the feces of females and mostly in samples from younger animals, of less than three years of age, one pony was six months old and three were 1 year old. Similar findings regarding *Parascaris* spp. have been reported from parasitological surveys on other breeds of horses in Ethiopia (Chemeda et al., 2016). On the other hand, the frequency of findings of *Parascaris* spp. was greater among males than among females in a study on horses in Germany (Rehbein et al., 2013). Immunity against this nematode develops over the course of the first year of life of horses, through successive infections (Chemeda et al., 2016). It should be noted that the finding from the present study of infection due to this nematode exclusively in females was only from farm A. This was the farm on which the females were housed together with their foals while lactating. This situation may have contributed towards maintaining infection in the mares, given that young animals are more susceptible to infection by these nematodes. However, due to the low sample number, it was not possible to associate the frequency of fecal samples positive for the parasite with the age group of the host.

The health management procedures that were made available for the ponies, such as the interval between bedding changes, use of anthelmintics, drug dose calculations, interval between drug administrations and type of water provided, were generally similar between the stud farms. Coproparasitological diagnosis were not made as a routine procedure on any of the farms. Antiparasitic agents were supplied at three-monthly intervals for preventive control of parasite infections. The presence of *S. vulgaris* DNA in the ponies' feces in this study may indicate a possible resistance of this nematode to treatment with ivermectin. Due to the long prepatent period of *S. vulgaris* (6 to 7 months), this parasite should disappear when animals are treated every three months with an effective anthelmintic (Barriga, 1995; Madeira de Carvalho, 2006).

DNA from *S. vulgaris* was identified in 26 fecal samples from ponies. However, it was only possible to confirm nucleotide sequences as belonging to *S. vulgaris* in the DNA products from 12 samples because of the high quality of the electropherograms from these samples. Among these, five sequences that were inserted in the phylogenetic tree (Figure 1) presented base-pair sizes compatible with reference sequences that had previously been deposited in GenBank.

It could be seen that almost all the nucleotide sequences of *S. vulgaris* that were generated from the fecal samples from these animals of the Brazilian Pony breed presented high similarity to those coming from horses in Germany, Australia and the United States (Campbell et al., 1995; Kaspar et al., 2017). The exception was the sequence generated from sample 1 (GenBank OQ378216), which was closer to

sequences from fecal material coming from a donkey reared in China and a horse reared in Turkey, as seen in comparisons with material that had been deposited in GenBank.

Almost all the fecal samples from the ponies in this study (96.3%) were found to be positive for *S. vulgaris*. Lower positivity rates than in the present study, also obtained through PCR, were found among horses in Denmark (12.1%) and Germany (1.9%), and among horses and donkeys in Iran (8.8% and 9.7%, respectively) (Bracken et al., 2012; Kaspar et al., 2017; Alborzi et al., 2020). The presence of DNA from this parasite in the feces of different equids that were kept in different countries emphasizes the widespread distribution of this nematode. However, the present study is the first coproparasitological survey conducted in Brazil to confirm the presence of *S. vulgaris* in feces from equids by means of a molecular tool.

The high sensitivity of PCR ended up being fundamental for diagnosing *S. vulgaris*, considering that this nematode was even detected in fecal samples that had been considered negative on the basis of the EPG count, or which only presented low counts. Similar findings were reported with regard to diagnosing *S. vulgaris* in equids in Denmark and Iran (Bracken et al., 2012; Alborzi et al., 2020). *S. vulgaris* is considered to be the intestinal nematode species with the highest potential pathogenicity for equids, given the occurrence of thromboses and aneurisms in the mesenteric arteries, due to migration of its larval forms (Madeira de Carvalho, 2006). This pathogenicity emphasizes the need for monitoring of this parasite through PCR, especially in relation to breeds that have higher sensitivity for infection. The present study highlights the need for further clinical and laboratory studies, given that little or nothing is known about the pathogenesis of *S. vulgaris* in ponies, as well as the possibility of resistance of this nematode to the antiparasitics commonly supplied to these animals, especially the ivermectin.

REFERENCES

- ABCC Pônei. Associação Brasileira de Criadores de Cavalo Pônei. [cited 2022 Nov 4]. Available from: <https://site.ponei.org.br/histoacuteria.html#:~:text=Os%20p%C3%B4neis%20da%20Ra%C3%A7a%20P%C3%B4nei,a%20estatura%20ideal%20%2C90cm>.
- Alborzi A, Larki S, Zeinali A. Evaluation of larval culture and conventional PCR methods for the detection of *Strongylus vulgaris* in equines of Iran. *Turkish J Vet Anim Sci* 2020; 44(4), Article 8. <http://dx.doi/10.3906/vet-2001-88>
- AbouLaila M, Allam T, Roshdey T, Elkhatam A. *Strongylus vulgaris*: Infection rate and molecular characterization from naturally infected donkeys at Sadat City, Egypt. *Vet Parasitol Reg Stud Rep* 2020; 22: 100478. <http://dx.doi/10.1016/j.vprsr.2020.100478>. PMID:33308729.
- Alvares CA, Stape JL, Sentelhas PC, de Moraes Gonçalves JL, Sparovek G. Köppen's climate classification map for Brazil *Meteorol Z* 2013; 22(6), 711–728. <http://dx.doi/10.1127/0941-2948/2013/0507>
- Barriga OO. *Veterinary Parasitology*. Columbus, Ohio: Ed Greyden Press; 1995.
- Bracken MK, Wøhlk CBM, Petersen SL, Nielsen MK. Evaluation of conventional PCR for detection of *Strongylus vulgaris* on horse farms, *Vet Parasitol* 2012; 184(2–4): 387–391. <http://dx.doi/10.1016/j.ve-tpar.2011.08.015>.
- Bu Y, Wang M, Zhang S. *Strongylus vulgaris* isolate Stvu1 internal transcribed spacer 1, partial sequence; 5.8S ribosomal RNA gene, complete sequence; and internal transcribed spacer 2, partial sequence. 2015. [cited 2022 Nov 4]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/KP693439.1?report=genbank&log\\$=nuclalign&blast_rank=2&RID=ZHVS79KW013](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/KP693439.1?report=genbank&log$=nuclalign&blast_rank=2&RID=ZHVS79KW013)
- Campbell AJ, Gasser RB, Chilton NB. Differences in a ribosomal DNA sequence of *Stron-*

gylus species allows identification of single eggs. *Int J Parasitol* 1995; 25(3): 359-365. [http://dx.doi/10.1016/0020-7519\(94\)00116-6](http://dx.doi/10.1016/0020-7519(94)00116-6). PMID:7601594.

Canever RJ, Braga PR, Boeckh A, Grycajuck M, Bier D, Molento MB. Lack of Cyathostomin sp. reduction after anthelmintic treatment in horses in Brazil. *Vet Parasitol* 2013; 194(1): 35-39. <http://dx.doi/10.1016/j.vetpar.2012.12.020>. PMID: 23318166.

Chemeda R, Mekonnen N, Muktar Y, Terfa W. Study on prevalence of internal parasites of horses in and around Ambo town, Central Ethiopia. *Am-Eurasian J Agric Environ Sci* 2016; 16(6): 1051-1057. <http://dx.doi/10.5829/idosi.aejaes.2016.16.6.10366>

Flanagan KL, Morton JM, Sandeman RM. Prevalence of infestation with gastrointestinal nematodes in Pony Club horses in Victoria. *Aust Vet J* 2013; 91(6): 241-245. <http://dx.doi/10.1111/avj.12052>

Ghafar A, Abbas G, King J, Jacobson C, Hughes KJ, El-Hage C, et al. Comparative studies on faecal egg counting techniques used for the detection of gastrointestinal parasites of equines: A systematic review. *Curr Res Parasitol Vector Borne Dis* 2021; 9(1): 100046. <http://dx.doi/10.1016/j.crpvbd.2021.100046>

Huber F, Bomfim TC, Gomes RS. Comparação da eficiência da técnica de sedimentação pelo formaldeído-éter e da técnica de centrifugo-flutuação modificada na detecção de cistos de *Giardia* sp. e oocistos de *Cryptosporidium* sp. em amostras fecais de bezerros. *Rev Bras Parasitol Vet* 2003; 12 (2): 135-137.

Kaplan RM. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends Parasitol* 2004; 20(10): 477-481. <http://dx.doi/10.1016/j.pt.2004.08.001>

Kaspar A, Pfister K, Nielsen MK, Silaghi C, Fink H, Scheuerle MC. Detection of *Strongylus vulgaris* in equine faecal samples by real-time PCR and larval culture - method comparison and occurrence assessment. *BMC Vet Res* 2017; 13(1): 19. <http://dx.doi/10.1186/s12917-016-0918-y>. PMID: 28077153; PMCID: PMC5225560.

Levy ST, Kaminiski-Perez Y, Mandel HH, Sutton GA, Markovics A, Steinman A. Prevalence and Risk factor Analysis of Equine Infestation with gastrointestinal. Parasites in Israel. *Isr J Vet Med* 2015; 70: 32-40.

Lutz AO. *Schistosomum mansoni* e a shistosomatose segundo observações feitas no Brasil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 1919;11(1):121-55.

Madeira de Carvalho L.M. Estrongilidose dos equídeos biologia, patologia, epidemiologia e controle. In: Reina D, Tovar J. *Horses and parasites: a world in evolution*. In Memoriam Prof. Ignacio Navarrete López-Cózar 1st ed. Publisher: Universidad de Extremadura, Facultad de Veterinaria, Cáceres, España; 2006. p. 277-326.

Matto TN, Bharkad GP, Bhat SA. Prevalence of gastrointestinal helminth parasites of equids from organized farms of Mumbai and Pune. *J Parasit Dis* 2015; 39(2): 179-185. <http://dx.doi/10.1007/s12639-013-0315-4>. PMID: 26063996; PMCID: PMC4456555.

Molento M. B. Resistência parasitária em helmintos de equídeos e propostas de manejo. *Cienc Rural, Santa Maria* 2005; 35(6): 120-131. <http://dx.doi/10.1590/S0103-84782005000600041>

Molento MB, Vilela VLR. Health evaluation of donkeys: parasite control methods and a model for challenge infections. *Braz J Vet Res Anim Sci* 2021; 58(special issue): e174275. <http://dx.doi/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2021.174275>

Nielsen MK, Peterson DS, Monrad J, Thamsborg SM, Olsen SN, Kaplan RM. Detection and semi-quantification of *Strongylus vulgaris* DNA in equine faeces by real-time quantitative PCR. *Int J Parasitol* 2008; 38(3-4): 443-453. <http://dx.doi/10.1016/j.ijpara.2007.07.014>. PMID: 17889881.

Rehbein S, Visser M, Winter R. Prevalence, intensity and seasonality of gastrointestinal parasites in abattoir horses in Germany. *Parasitol Res* 2013; 112(1): 407-413. <http://dx.doi/10.1007/s00436-012-3150-0>.

Sheather AL, The detection of intestinal protozoa and mange parasites by a flotation technic. *J Comp*

Pathol 1923; 36: 266-275. [http://dx.doi/10.1016/S0368-1742\(23\)80052-2](http://dx.doi/10.1016/S0368-1742(23)80052-2).

Villa-Mancera A, Aldeco-Pérez M, Molina-Mendoza P, Hernández-Guzmán K, Figueroa-Castillo JA, Reynoso-Palomar A. Prevalence and risk factors of gastrointestinal nematode infestation of horses, donkeys and mules in tropical, dry and temperate regions in Mexico. *Parasitol Int* 2021; 81: 102265. <http://dx.doi/10.1016/j.parint.2020.102265>.

Živković S, Pavlović I, Mijatović B, Trailović I, Trailović D. Prevalence, Intensity and Risks Involved in Helminth Infections in Domestic Mountain Pony and Balkan Donkey in Nature Park Stara Planina, Serbia. *Iran J Parasitol* 2021; 16(2): 318-326. <http://dx.doi/10.18502/ijpa.v16i2.6283>. PMID: 34557248; PMCID: PMC8418645.

ANNEX 1

Table 1. Frequency (%), mean and standard deviation for egg per gram (EPG) counts of helminths in Mini-FLOTAC, using different solutions on feces from ponies reared in Teresópolis, RJ.

Stud farm	Strongylids	EPG Mean and Standard deviation			Parascaris sp.	EPG Mean and Standard deviation			Total
		ZnSO4 1.200	ZnSO4 1.350	NaCl 1.200		ZnSO4 1.200	ZnSO4 1.350	NaCl 1.200	
A (n= 22)	16 (72.7%)	35.86 ± 167.75	25.12 ± 115.92	35.42 ± 153.33	5 (22.7%)	73.12 ± 271.34	48.69 ± 173.03	108.45 ± 392.06	18 (81.8%)
B (n=3)	3	30 ± 10	3.33 ± 5.77	40 ± 26.45	0	0	0	0	3
C (n=2)	1	7.5 ± 10.6	5 ± 7.07	10 ± 14.14	0	0	0	0	1
Total (n= 27)	20 (74%)				5 (18.5%)				22 (81.5%)

A, B and C: stud farms where the Brazilian Pony breed was being reared.

ANNEX 2

Table 2. Descriptive results relating to the frequency of samples positive for strongylids and *Parascaris* spp. according to information obtained through macroscopic examination of fecal samples and from the questionnaire applied to people in charge of the farms where the ponies were being reared, in Teresópolis, RJ.

Information from the macroscopic evaluation of feces and obtained from questionnaires	Strongylid (n= 17)	Parascaris spp. (n= 3)	Strongylid and Parascaris spp. (n=3)	Total
	Positive (%)	Positive (%)	Positive (%)	
Consistency of fecal material				
Solid (n=27)	17 (63%)	2 (7.4%)	3 (11.1%)	22 (81.5%)
*Fecal staining				
Greenish brown (n=3)	1 (33.3%)	0	2 (66.6%)	3 (100%)
Brown (n=24)	16 (66.6%)	2 (8.3%)	1 (4.1%)	19 (79.2%)
*Gender				
Female (n=19)	10 (52.6%)	2 (10.5%)	3 (15.8%)	15 (78.9%)
Male (n = 8)	7 (87.5%)	0	0	7 (87.5%)
*Age range				
< 3 years old (n=11)	5 (45.4%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	9 (81.8%)
≥ 3 years old (n=16)	12 (75%)	0	1 (6.3%)	13 (81.3%)
Bed change				
Monthly (n=27)	17 (63%)	2 (7.4%)	3 (11.1%)	22 (81.5%)
*Anthelmintic provided				
Ivermectin (n=5)	4 (80%)	0	0	4 (80%)
Ivermectin and praziquantel (n=22)	13 (59.1%)	2 (9.1%)	3 (13.6%)	18 (81.8%)
Anthelmintic supply interval				
Three-month intervals (n= 27)	17 (63%)	2 (7.4%)	3 (11.1%)	22 (81.5%)
Dosages calculated of the anthelmintic				
Estimate of each animal's live weight (n=27)	17 (63%)	2 (7.4%)	3 (11.1%)	22 (81.5%)
*Water provided for animals				
Spring water (n=22)	13 (59.1%)	2 (9.1%)	3 (13.6%)	18 (81.8%)
Spring water with treatment (n=5)	4 (80%)	0	0	4 (80%)

* Variables analyzed by Fisher's Exact Test. All presented values of $p > 0.05$, not being statistically significant.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF BIOACTIVE COMPOUNDS FROM *BRUGMANSIA SUAVEOLENS*

Sandro Pinheiro da Costa¹, Raphaela Aparecida Schuenck-Rodrigues², Verônica da Silva Cardoso³, Simone Sacramento Valverde⁴, Alane Beatriz Vermelho³, Eduardo Ricci-Júnior^{2*}

ABSTRACT

Brugmansia suaveolens Bercht. & J. Presl has been widely used due to the presence of different bioactive compounds. This review summarizes the latest advances and perspectives of the *B. suaveolens* plant species; it is a systematic literature review on aspects of botany, traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology as therapeutic potential. In addition, 120 compounds are described, including alkaloids, flavonoids, terpenoids, steroids, amino acids, aromatics, and aliphatics. As for the therapeutic potential, it is described in extracts and compounds in the antitumor, anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, antispasmodic, anticoagulant, and analgesic aspects, as well as the effects on the central nervous system. The toxicity of the genus stands out, especially the potential for organ toxicity. Therefore, this review evidenced the knowledge related to the traditional use based on the scientific research of *Brugmansia suaveolens*, highlighting an overview of bioactive compounds and biological and toxicological activities in order to provide a scientific basis for future studies on the value of this species for the development of new natural products.

Keywords: *Brugmansia suaveolens* Bercht. & J. Presl; Solanaceae; tropane alkaloids; therapeutic potential

1 Faculty of Medicine, Centro Universitário Serra dos Órgãos, Teresópolis 25964-004, RJ, Brazil; sandropinheiropharma@gmail.com

2 Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 21941-902, RJ, Brazil; raphaschuenck@gmail.com

3 Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 21941-902, RJ, Brazil; verocardoso@micro.ufrj.br (V.d.S.C.); abvermelho@micro.ufrj.br (A.B.V.)

4 Laboratório de Química Medicinal de Produtos Bioativos, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Rio de Janeiro 21040-900, RJ, Brazil; laqmed.fiocruz@gmail.com

* Correspondence: ricci@pharma.ufrj.br; Tel.: +55-(021)-99724-7512

1. INTRODUCTION

Medicinal plants have been used as inexhaustible sources of new substances with potential therapeutic effects. Chemical and pharmacological studies of natural products have been the focus of many surveys in the scientific world, aiming at the discovery of new compounds with therapeutic activity due to the high costs of research and the elaboration of synthetic medications. There are several plant species capable of generating research and development based on the claim of a given therapeutic effect, which can become a valuable tool for the discovery of new drugs [1,2].

The Solanaceae family has approximately 150 genera and 300 cataloged species. This family holds species of great economic importance worldwide; most of its species are found in tropic areas such as Brazil. It is considered the third most economically important plant family and the first among vegetables. Some examples of these species are tomato (*Solanum lycopersicum*), with major importance in agriculture, and, for the pharmaceutical industry, *Atropa belladonna* stands out, among others [3,4].

The species from this family can be easily found in homes and gardens, such as the “trumpet tree” (*Brugmansia suaveolens* Bercht. & J. Presl), widely cultivated as an ornamental piece due to its characteristic odor and the beauty of its flowers. Within the research scope, plants belonging to the Solanaceae family are known to produce tropane alkaloids, a group of commonly toxic secondary metabolites used as plant defense [4,5].

Brugmansia suaveolens Bercht. & J. Presl is used in folk medicine for therapeutic purposes and in Peruvian religious myths to seek changes in the individual’s conscious state. Popularly, its dried flowers and leaves are used to treat strong coughs and bronchitis by inhaling its vapor. In the form of juice and/or ointment, it is applied to burns, abrasions, inflammation, hemorrhoids, arthritis, and rheumatism on the affected areas to relieve the pain generated by this trauma [6–8].

Previous studies show that species from this genus have tropane alkaloids such as scopolamine and atropine. The toxic action of this genus occurs due to the anticholinergic action of alkaloids, which are acetylcholine antagonists at muscarinic receptors, inhibiting the action of this transmitter in autonomic effectors and smooth muscles, decreasing mucous secretions, and blocking the action of the myocardial vagus nerve, providing increased heart rate [9–11].

Ingestion of this plant species in high doses makes the tropane alkaloids stimulate the central nervous system, causing depression of the peripheral nerves, which can cause some adverse effects such as disorientation, hallucinations, and panic. In more severe cases, the individual presents with neurological depression and cardiovascular and respiratory disorders, which may precede death [7,11].

Brazilian diversity contributes to the existence of a wide biodiversity, becoming an example of balanced ecosystems that provide a variety of still-explored plant communities.

B. suaveolens Bercht. and J. Presl is still a little-reported species regarding its biological effects, which enable the elucidation of substances of natural origin, stimulating the discovery of new products with different applications. This lack of comprehensive reports enables unprecedented studies using substances of natural origin, stimulating the discovery of new products with different applications [4,8,12].

Currently, the search for new active molecules in biodiversity has intensified, and different active ingredients have been used for the development of new effective and safe technologies; however, many of these substances have an effective biological action but high toxicity. An alternative for reducing toxic substances is the development of nanopharmaceuticals in order to reduce systemic adverse effects, resulting in better adherence to the treatment. Different secondary metabolites, such as alkaloids, are oftentimes associated with different adverse effects in clinical practice due to their biological effects.

Technological development represents a paradigm shift with the potential to reduce its unwanted effects by improving administration and application and minimizing toxicity [13].

This review seeks to provide an overview of the bioactive compounds from *B. suaveolens* Bercht. & J. Presl, aiming to support the evaluation of biological and toxic effects based on the presence of tropane alkaloids, a class of secondary metabolite that is promising in terms of its therapeutic application as a bioactive molecule.

2. MATERIALS AND METHODS

This qualitative approach study reviewed the literature in question for better understanding the bioactive compounds related to the *Brugmansia suaveolens* plant species and their therapeutic applications. It was decided to carry out a systematic review, defined as an instrument for obtaining, identifying, analyzing, and summarizing the literature directed to the specific theme. It also allows for a broad literature review, including discussions of methods and publication results. Articles, monographs, dissertations, and books published on the subject matter were consulted in the SciELO, Science Direct, PubMed, and Medline databases.

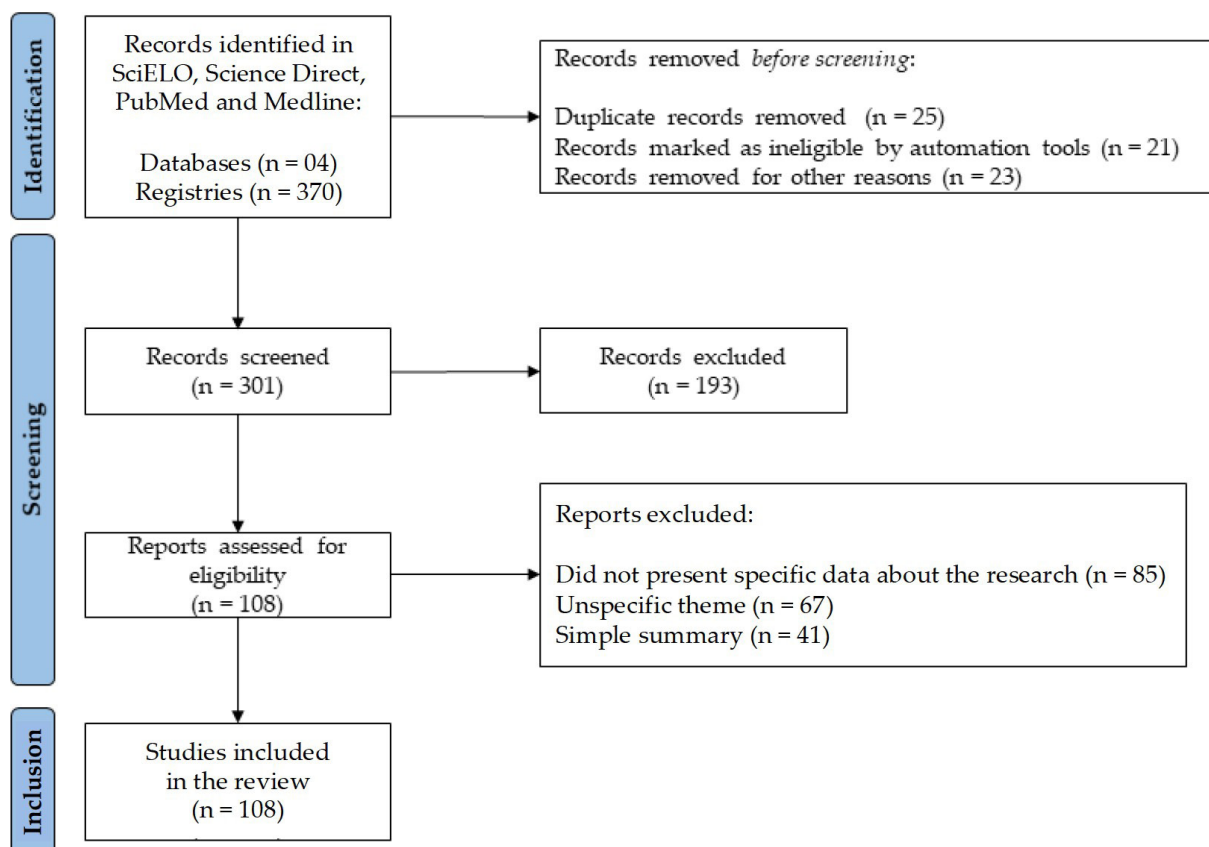
To identify the study designs, the terms *Brugmansia suaveolens*, Solanaceae, and Tropane alkaloids were used. The pre-selection of the studies was based on reading the titles and/or abstracts and, when necessary, the full texts. The use of the articles was analyzed by consensus, rejecting those that did not present specific data about the research. Articles were obtained based on studies of the Solanaceae family, genus *Brugmansia*, *Brugmansia suaveolens* plant species, and the *Datura suaveolens* synonym. Of the 301 articles analyzed, 193 were excluded from the research because they did not present specific content for carrying out the work, and 108 presented essential data for carrying out the bibliographic survey.

The data will be reported following the recommendations set forth in the JBI Manual for Evidence Synthesis and PRISMA for Scoping Reviews (PRISMA ScR) and initially presented through a flowchart recommended by PRISMA ScR to indicate the evidence search flow. Subsequently, tables will be presented with information extracted from the articles included, taking into account the population, concept, and context. From the analysis of the tables, graphs will be prepared to present the correlations obtained in a didactic way. After presenting the data, they will be discussed in depth in order to list future research gaps and the limitations of the studies that will serve as a basis for further research focused on the analysis of this review.

3. RESULTS AND DISCUSSION

After the selection process, 108 studies met the inclusion criteria. The study selection process is shown in a flow diagram (Figure 1), according to the PRISMA standards.

Figure 1. Flowchart with the study selection steps adapted from the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).



3.1 Medicinal Plants and Their Bioactive Compounds

Currently, pharmaceutical products are considered a promising market that moves a large part of the world economy with constant product innovations. In this context, natural products have wide applicability in the pharmaceutical market, in the production of new drugs, and in other economic sectors [14]. Nature is the biggest producer of known organic substances. Natural products offer a wide variety of bioactive molecules with great diversity in their structures and biological activities [15].

Different methods can be used to synthesize secondary metabolites with therapeutic action. Plant species can be used in these processes. Many of these substances can be highly toxic and may even be carcinogenic [13,16,17].

Secondary metabolites play an important role in the interaction between the environment and its defense against invaders. Vegetation has a wide variety of secondary metabolites, which are synthesized from primary metabolites (e.g., carbohydrates, lipids, and amino acids). These compounds are necessary in the defense against herbivores, pathogens, and environmental stresses [18]. They also have characteristics that contribute to the plants' specific odors, tastes, and colors [19].

These substances have numerous applications, such as food additives, flavors, and industrially important products such as the development of new drugs [20]. Some of the natural products derived from plants include drugs such as morphine, codeine, cocaine, pilocarpine, and steroids such as diosgenin, digoxin, and digitoxin [8,21].

Medicinal plants are considered a great source of phytochemical compounds given their therapeutic activity, which enables the development of new drugs. Most natural compounds are of plant origin, such as phenolic substances and flavonoids, which are used in cancer treatment and prevention as well as for their antioxidant activity [22].

The interest in using natural sources in the development and formulation of skin care products such as antioxidant, photoprotective, and anti-aging products is considered an alternative to conventional cosmetic products and phytomedications, contributing to the increasing interest in research and industrial application of medicinal plants [23–25]. The medications derived from medicinal plants used in clinical practice in recent years are presented in Table 1.

Table 1. Medications derived from medicinal plants in clinical practice in recent years.

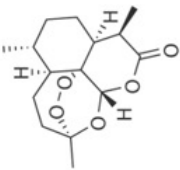
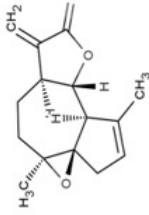
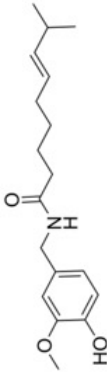
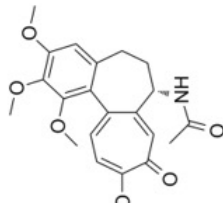
Compound Name/Commercial Name	Chemical Structure	Chemical Class	Species	Botanical Family	Indication	Mechanism	Year	Refs
Artemisinin		Sesquiterpene lactone	<i>Artemisia tenuifolia</i> <i>Artemisia annua</i> L.	Asteraceae	Malaria treatment	Radical formation	1987	[26,27]
Arglabin®		Sesquiterpene	<i>Artemisia myriantha</i> <i>Artemisia obfistula</i> var. <i>glabra</i> Leeb	Asteraceae	Cancer, colon, ovarian and lung cancer	Farnesyl transferase inhibition	1999	[28,29]
Capsaicin Qutenza®		Capsaicinoid	<i>Capsicum annuum</i> L., <i>C. mill mirtimo</i> <i>Capsicum pubescens</i>	Solanaceae	Neuropathic pain (topical analgesic)	TRPV1 agonist, Na-channel blocker.	2010	[30,31]
Colchicine Colerys®		Alkaloid	<i>Colchicum</i> spp.	Colchicaceae	Calcific tendinitis, gout, arthritis	Tubulin binding, CYT P450 3A4 inhibitor, p-glycoprotein interaction.	2009	[32,33]

Table 1. Cont.

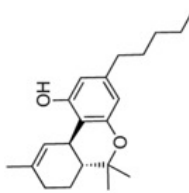
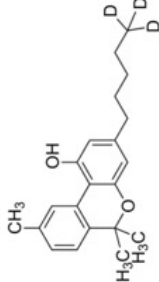
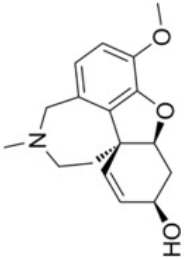
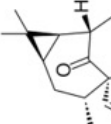
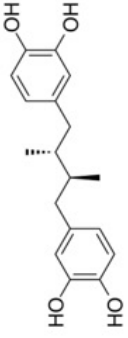
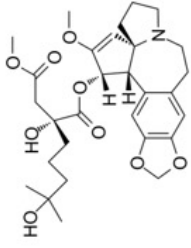
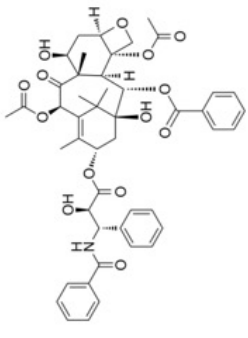
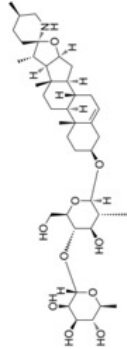
Compound Name/Commercial Name	Chemical Structure	Chemical Class	Species	Botanical Family	Indication	Mechanism	Year	Refs
Dronabinol Cannabidiol Dronabinol Sativex®	 <p>Dronabinol (delta9-THC)</p>  <p>Cannabidiol (CBD)</p>	Cannabinoids (diterpenoid)	<i>Cannabis sativa</i> L.	Cannabaceae	Chronic neuropathic pain, chemotherapy-associated nausea and anorexia nervosa cachexia	Activation of CB1 and CB2 receptors	2005	[34,35]
Galantamine Razadyne®		Alkaloid	<i>Galanthus caucasicus</i> (Baker) Grossh. <i>Galanthus nivalis</i>	Amaryllidaceae	Dementia associated with Alzheimer's disease, mild to moderate	Acetylcholinesterase inhibitor. Ligand of human nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs)	2001	[36,37]
Ingenuol Mebutate Picato®		Alkaloid	<i>Euphorbia pepilus</i> L.	Euphorbiaceae	Actinic keratosis	Cell death inducer	2012	[38,39]

Table 1. Cont.

Compound Name/Commercial Name	Chemical Structure	Chemical Class	Species	Botanical Family	Indication	Mechanism	Year	Refs
Masoprocol Actinex®		Terpene	<i>Larrea tridentata</i> (Sesse & Moc. Ex DC.) Coville	Zygophyllaceae	Cancer chemotherapy	Lipoxygenase inhibitor	1992	[40-41]
Omacetaxine Mepesuccinate Synribo®		Alkaloid	<i>Cephalotaxus harringtonia</i>	Cephalotaxaceae	Oncology	Protein transcription inhibitor	2012	[42-43]
Pacitaxel Taxol® Abraxane® Nanoxel®		Diterpene	<i>Taxus brevifolia</i> Nutt	Taxaceae	Cancer chemotherapy	Mitotic inhibitor	1971	[44-45]
Solamargine Curaderm®		Flavonoid	<i>Solanum</i> spp.	Solanaceae	Cancer chemotherapy	Triggering Apoptosis	1989	[46-48]

In the context of discovering new herbal substances, an advantageous approach is essential when applied to samples from regions marked by high biodiversity and endemism, as the chemical diversity of natural products can reflect the biodiversity of their organisms of origin [49,50].

The ethnopharmacological approach is a study where the use of traditional medicine with medicinal plants constitutes the basis for the selection of test materials and pharmacological assays. Ethnopharmacology involves the observation, description, and experimental investigation of traditionally used drugs and their bioactivities. It represents a transdisciplinary concept based on botany, chemistry, biochemistry, and pharmacology [25,51,52].

3.2 *Brugmansia Suaveolens* Bercht. & J. Presl

The Solanaceae family has approximately 100 genera and 2300 cataloged species. As a holder of species of world economic importance, most of its species are found in tropic areas such as Brazil, where it occupies a prominent place among economically important plants. Some examples of these species are tomato (*Solanum lycopersicum*) and, for the pharmaceutical industry, *Atropa belladonna* [3].

Brugmansia suaveolens Bercht. & J. Presl (Humb. & Bonpl. ex Willd.), considered a botanical synonym of *Datura suaveolens* (Humb. & Bonpl. ex Willd.), is a plant mainly used by indigenous peoples and credited with having originated in the Andes. It grows in Peru, Bolivia, and Ecuador in the Solanaceae family, genus *Brugmansia*, and species *suaveolens*; its growth is in the form of shrubs, reaching approximately 3–9 m in height, or even more in favorable conditions. It has white or pink flowers but presents color variations; it is aromatic, in the shape of a trombone, and can measure up to 15–50 cm, from where its popular name arises, “Trompeta”, as well as other popular names such as “Saia Branca”, “Cartuchiller”, “Canudo”, or “Zabumba” [3,4].

Its leaves vary from 15–30 cm in length and approximately 10 cm in width; the best type of soil for its cultivation is in humid places, it is easily found near rivers, and the time of year for its harvest and the intensity of exposure to sunlight can significantly interfere with greater or lesser yields of tropane alkaloids [3].

The *Brugmansia* species is native to South America. Previously, this species was considered a subgenus of *Datura*; however, more recent research shows that it should be classified within a genus of its own. Its popular use and wide distribution in the Americas demonstrate its relationship with men [53].

3.3 Tropane Alkaloids

Tropane alkaloids are named after nightshades and feature a tropane ring consisting of the pyrrolidine and piperidine rings. Tropanes have a bicyclic structure called the tropane ring. Nearly 150 tropane alkaloids are known, most of which are pyrrolidine derivatives such as hygrine and cuscohygrine, and the main ones are atropine, hyoscyamine, scopolamine, and cocaine. Atropine and scopolamine are potent anticholinergic agents used in therapy in the form of sulfate salts for ophthalmic use and as gastrointestinal relaxants [54–56].

Among the active pharmaceutical ingredients that have the tropane portion in their structure, the most significant in terms of volume and production value are those of natural origin, including atropine, hyoscyamine, and scopolamine. It is a group of its semi-synthetic derivatives that can be obtained by a single or more chemical steps, which can result in the formation of quaternary ammonium salts or undergo other chemical modifications or substitutions of functional groups. The biggest product in terms of production of this tropane active ingredient is scopolamine butylbromide (original preparation: Busco-

pan®, usually in soft capsules or coated tablets of 10 mg manufactured by Boehringer Ingelheim) with indications for problems of the intestinal tract, particularly as an antispasmodic agent [57–59].

Drugs containing tropane alkaloids are therapeutically indicated against colics in the ureters and those caused by kidney stones, bronchial spasms, cases of bronchial asthma, spasms of the gastrointestinal tract, and gastric hypersecretion. This group of substances is also used as local anesthetics, as they act by desensitizing nerve endings [56].

The biosynthesis of alkaloids takes place through metabolic pathways that have not yet been fully biochemically delineated due to the fact that many of the enzymes involved in several steps have not yet been isolated and characterized. The formation of the heterocyclic system of alkaloids normally occurs through simple inter- or intra-molecular reactions. In general, alkaloids are formed from amino acids. The alkaloids of this group are esters of acids derived from the phenylalanine amino acid by a rearrangement process [55,56].

Brugmansia suaveolens Bercht. & J. Presl present different secondary metabolites, which include alkaloids, steroids, phenolic compounds, terpenes, triterpenes, and flavonoids, among others, related to therapeutic potential [4,60,61]. The main metabolites are the tropane alkaloids related to significant biological activities and recognized as the main secondary metabolites in medications derived from plants [62].

These alkaloids represent 40% of all compounds isolated from the genus *B. suaveolens* Bercht. & J. Presl, therefore also helping as chemotaxonomic markers; in this way, the compounds found in this species and in their respective organs are presented in Table 2, as they have a wide spectrum of therapeutic activities. Among the reports in the literature, Figure 2 represents the compounds described and elucidated in the literature on the species in question, including 47 tropane alkaloids; 04 pyrrolidine and indole; 03 sesquiterpenoids; 26 monoterpenoids; 07 flavonoids; 06 carotenoids; 10 benzenoid compounds; 05 aldehydes; 03 alkanes; and another 09 elucidated compounds, mainly found in calculus, roots, leaves, flowers, and seeds, demonstrating countless possibilities of new biologically active compounds, thus being considered a promising alternative for the chemistry of natural products.

Table 2. Compounds found in *Brugmansia suaveolens* Bercht. & J. Presl.

No.	Compounds	Formula	Part	References
Tropane alkaloids				
01	3-(3-Acetoxytropoyloxy)-tropane	C ₁₉ H ₂₅ NO ₄		[63]
02	Apoatropine	C ₁₇ H ₂₁ NO ₂		[63,64]
03	Atropine	C ₁₇ H ₂₃ NO ₃		[5,9-11,65-67]
04	Hyoscyamine	C ₁₇ H ₂₃ NO ₃		[11,63,67,68]
05	Littorine	C ₁₇ H ₂₃ NO ₃		[6,63,67]
06	Noratropine	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃		[67,69]
07	Norhyoscyamine	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃		[69]
08	3α-Phenylacetoxytropane	C ₁₆ H ₂₁ NO ₂		
09	3-(Hydroxyacetoxy)-tropane	C ₁₀ H ₁₇ NO ₃	Whole plant (root, stem, leaf, fruit, flowers and seeds)	
10	6-Hydroxyacetoxytropane	C ₁₀ H ₁₇ NO ₃		[63]
11	3β-Tigloyloxytropane	C ₁₃ H ₂₁ NO ₂		
12	3-Tigloyloxynortropane	C ₁₂ H ₁₉ NO ₂		
13	3α-Acetoxytropane	C ₁₀ H ₁₇ NO ₂		[67,70]
14	Pseudotropine	C ₈ H ₁₅ NO		[63,71]
15	Tropine	C ₈ H ₁₅ NO		[6,63]
16	3α-tropanol	C ₈ H ₁₅ NO		[69,72]
17	3α-Apotropoyloxy-6β-hydroxytropane	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃		[63]
18	3,6-Dihydroxytropane	C ₈ H ₁₅ NO ₂		
19	3α,6β-Ditigloyloxytropane	C ₁₈ H ₂₇ NO ₄		[63,69]

Table 2. *Cont.*

No.	Compounds	Formula	Part	References
20	3β,6β-Ditigloyloxytropane	C ₁₈ H ₂₇ NO ₄		
21	3α-Hydroxy-6β-acetoxytropane	C ₁₀ H ₁₇ NO ₃		[63]
22	3-Hydroxy-6-(2-methylbutyryloxy)-tropane	C ₁₃ H ₂₃ NO ₃		
23	3α-Hydroxy-6β-tigloyloxytropane	C ₁₃ H ₂₁ NO ₃		[63,69]
24	6-Hydroxyhyoscyamine	C ₁₇ H ₂₃ NO ₄		
25	7-Hydroxyhyoscyamine	C ₁₇ H ₂₃ NO ₄		[63]
26	3-Hydroxy-6-methylbutyryloxytropane	C ₁₃ H ₂₃ NO ₃		
27	3-Isovaleryloxy-6-hydroxytropane	C ₁₃ H ₂₃ NO ₃		[63,69]
28	3-Phenylacetoxo-6-hydroxytropane	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃		[63]
29	3α-Tigloyloxy-6β-hydroxytropane	C ₁₃ H ₂₁ NO ₃		[63,69]
30	3-Tigloyloxy-6-propionyloxytropane	C ₁₆ H ₂₅ NO ₄		
31	3α-Tigloyloxy-6β-isobutyryloxytropane	C ₁₇ H ₂₇ NO ₄		[63]
32	3-Tigloyloxy-6-(2-methylbutyryloxy)-tropane	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄		
33	3,7-Dihydroxy-6-tigloyloxytropane	C ₁₂ H ₁₉ NO ₄		[63,69]
34	3α,6β-Ditigloyloxy-7β-hydroxytropane	C ₁₈ H ₂₇ NO ₅		[63,67]
35	3-Tigloyloxy-6-propionyloxy-7-hydroxytropane	C ₁₆ H ₂₅ NO ₅		[63]
36	3α-Tigloyloxy-6β-isovaleryloxy-7β-hydroxytropane	C ₁₈ H ₂₉ NO ₅		[63,67]
37	3β-Tigloyloxy-6β-isovaleryloxy-7β-hydroxytropane	C ₁₈ H ₂₉ NO ₅		[63]
38	Meteloidine	C ₁₃ H ₂₁ NO ₄		[63,67]
39	Aposcopolamine	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃		[6,63,67]
40	Apoxyoscine	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃		[67,69]
41	Hyoscyne	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄		[67-69,73]
42	Norhyoscyne	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄		[65,67,69]
43	Norscopolamine	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄		[67,69]
44	3-Phenylacetoxo-6,7-epoxynortropane	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃		[63]
45	Scopolamine	C ₁₇ H ₂₁ NO ₇		[63,65,67,74-76]
46	Scopoline	C ₈ H ₁₃ NO ₂		[6,63,77]
47	Scopine	C ₈ H ₁₃ NO ₂		[63,77]
Pyrrolidine and indole alkaloids				
01	Cuscohygrine	C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O	Roots	[67,77]
02	Indole	C ₈ H ₇ N	Roots Flowers	[70,71]
03	3-(3-indolyl) lactic acid	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃	Leaves	[78]
04	3-(3-indolyl) lactic acid methyl ester	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂		

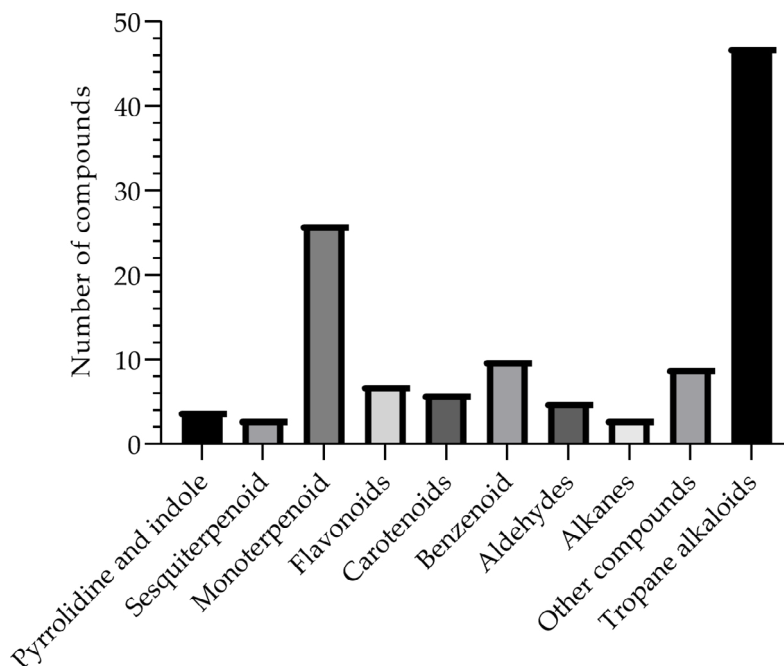
Table 2. Cont.

No.	Compounds	Formula	Part	References
Sesquiterpenoids				
01	<i>trans,trans</i> -Farnesol	C ₁₅ H ₂₆ O	Flowers	[70,71]
02	Farnesal	C ₁₅ H ₂₄ O		[67]
03	(<i>E</i>)-Nerolidol	C ₁₅ H ₂₆ O		[7]
Monoterpenoids				
01	Allo-ocimene	C ₁₀ H ₁₆	Flowers	[70]
02	Citronellal	C ₁₀ H ₁₈ O		
03	Citronellol	C ₁₀ H ₂₀ O		
04	Geranial	C ₁₀ H ₁₆ O		[70,79]
05	Geraniol	C ₁₀ H ₁₈ O		
06	Geranyl acetate	C ₁₂ H ₂₀ O ₂		[79]
07	Linalool	C ₁₀ H ₁₈ O		[7,79]
08	β-Myrcene	C ₁₀ H ₁₆		
09	Neral	C ₁₀ H ₁₆ O		[70,79]
10	<i>Cis</i> -β-Ocimene	C ₁₀ H ₁₆		
11	(<i>E</i>)-β-Ocimene	C ₁₀ H ₁₆		[7]
12	<i>Cis</i> -Ocimenol	C ₁₀ H ₁₈ O		
13	<i>trans</i> -Ocimenol	C ₁₀ H ₁₆ O		[79]
14	<i>trans</i> -β-Ocimene	C ₁₀ H ₁₆		[70,79]
15	α-Pinene	C ₁₀ H ₁₆		
16	β-Pinene	C ₁₀ H ₁₆		
17	α-Thujene	C ₁₀ H ₁₆		
18	Sabinene	C ₁₀ H ₁₆		
19	<i>trans</i> -Sabinene hydrate	C ₁₀ H ₁₈ O		[70]
20	1,8-Cineole	C ₁₀ H ₁₈ O		
21	Limonene	C ₁₀ H ₁₆		
22	α-Terpineol	C ₁₀ H ₁₈ O		
23	Terpinolene	C ₁₀ H ₁₆		
24	Terpinen-4-ol	C ₁₀ H ₁₈ O		
25	γ-Terpinene	C ₁₀ H ₁₆		[7]
26	SUPH036-022A	C ₁₃ H ₁₄ O ₅		[80]
Flavonoids				
01	Kaempferol	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	Flowers	[9]
02	Kaempferol 3-O-β-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-α-L-arabinopyranoside	C ₂₈ H ₂₈ O ₁₃		
03	Kaempferol 3-O-β-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-α-L-arabinopyranoside-7-O-β-D-glucopyranoside	C ₃₂ H ₃₈ O ₂₀		
03	20-hydroxyecdysone	C ₂₇ H ₄₄ O ₇		[70]
04	Acanthoside B	C ₂₈ H ₃₆ O ₁₃		[9]
05	Scopoletin-7-O-β-D-galactopyranoside	C ₁₆ H ₁₈ O ₉		
06	2-Isobutyl-3-methoxypyrazine	C ₉ H ₁₄ N ₂ O		[7]
07	6-Methyl hept-5-en-2-one	C ₈ H ₁₄ O		[67,79]
08	Hexanol	C ₆ H ₁₄ O		[70]
09	(<i>Z</i>)-3-Hexen-1-ol	C ₆ H ₁₂ O		

Table 2. Cont.

No.	Compounds	Formula	Part	References
05	Kaempferol 3-O-β-D-[2 ^{''} -O-(Ecaffeoyl)]-glucopyranosyl-(1 →2 ^{''})-O-α-L-arabinopyranoside-7-O-β-D-glucopyranoside	C ₄₁ H ₄₄ O ₂₃		
06	Kaempferol 3-O-L-arabinopyranoside	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₀		
07	Kaempferol 3-O-L-arabinopyranosyl-7-O-D-glucopyranoside	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₅		
Carotenoids				
01	Megastigmatrienone I	C ₁₃ H ₁₈ O		
02	Megastigmatrienone II	C ₁₃ H ₁₈ O		
03	Megastigmatrienone III	C ₁₃ H ₁₈ O	Flowers	[7]
04	Megastigmatrienone IV	C ₁₃ H ₁₈ O		
05	Theaspirane A	C ₁₃ H ₂₂ O		
06	Theaspirane B	C ₁₃ H ₂₂ O		
Benzenoid compounds				
01	Benzyl alcohol	C ₇ H ₈ O		
02	Benzaldehyde	C ₇ H ₆ O		
03	Benzyl benzoate	C ₁₄ H ₁₂ O ₂		
04	Benzyl salicylate	C ₁₄ H ₁₂ O ₃		
05	4-Methoxy benzaldehyde	C ₈ H ₈ O ₂	Flowers	[70,79]
06	Methyl benzoate	C ₈ H ₈ O ₂		
07	Methyl salicylate	C ₈ H ₈ O ₃		
08	Phenylacetaldehyde	C ₈ H ₈ O		
09	Phenylethyl alcohol	C ₈ H ₁₀ O		[7,71]
10	3-phenyllactic acid	C ₉ H ₁₀ O	Leaves	[78]
Aldehydes				
01	Decanal	C ₁₀ H ₂₀ O		
02	Hexanal	C ₆ H ₁₂ O		[70]
03	Heptanal	C ₇ H ₁₄ O	Flowers	[7]
04	Nonanal	C ₉ H ₁₈ O		
05	Octanal	C ₈ H ₁₆ O		
Alkanes				
01	Hentriacontane	C ₃₁ H ₆₄		
02	Nonacosane	C ₂₉ H ₆₀	Flowers	[7]
03	Pentacosane	C ₂₅ H ₅₂		
Other compounds				
01	Physalindicanol A	C ₂₈ H ₄₆ O ₂		
02	Physalindicanol B	C ₂₈ H ₄₆ O ₂	Leaves	[78]

Figure 2. Compounds isolated and described in the *B. suaveolens* Bercht. & J. Presl plant species obtained, compiled as source data for the review.



Based on the description of the compounds isolated from the *B. suaveolens* Bercht. & J. Presl plant species, Figure 3 shows the list of the main phytochemical constituents described in the literature. Thus, this review allows us to observe that Tropane alkaloids are the most frequently described compounds in the literature, followed by Monoterpenoids, respectively, corroborating data from the traditional use of the plant species.

Another fact that can be observed through the review is the frequency of compounds isolated and described through the bibliographic survey, in which the percentage (%) is presented based on the total number of studies analyzed in this review (Figure 4). Thus, it is possible to describe that the compounds commonly isolated from the different organs of the plant and described in studies based on extraction, isolation, and biological studies are the flowers, which represent 51% of the studies, followed by the whole plant with 38% and the leaves with 8%, while the roots represent 1.6%, being respectively associated with the *B. suaveolens* Bercht. & J. Presl plant species. These data allow for contributing to a broad spectrum of research on flowers, such as risks in a variety of compounds, whereas for roots, further research should be encouraged to expand knowledge and related secondary metabolites.

Figure 3. Compounds isolated and described in the *B. suaveolens* Bercht. & J. Presl plant species obtained, compiled as source data for the review.

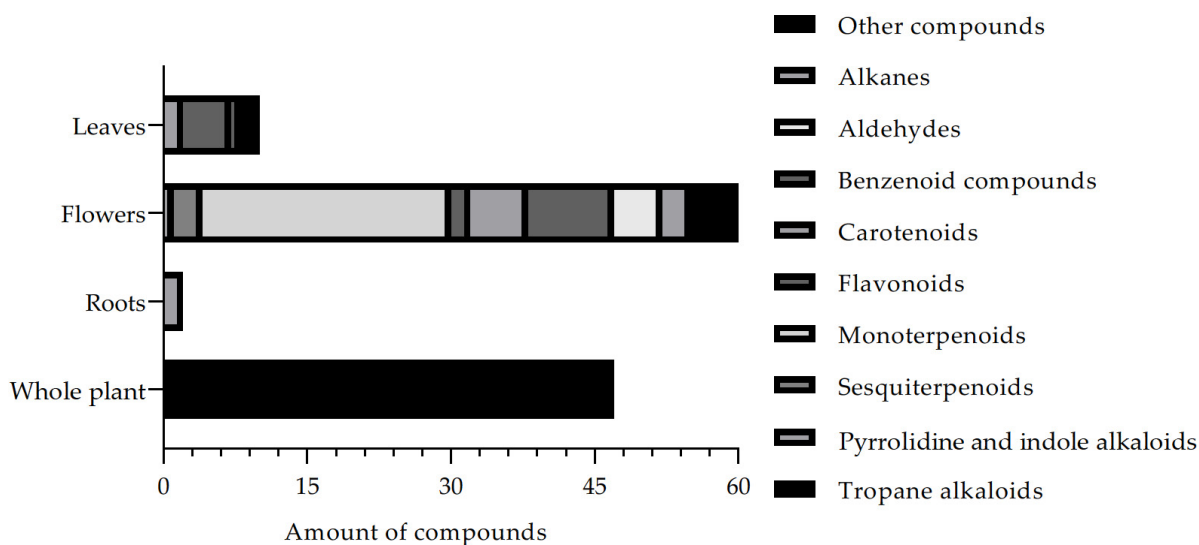
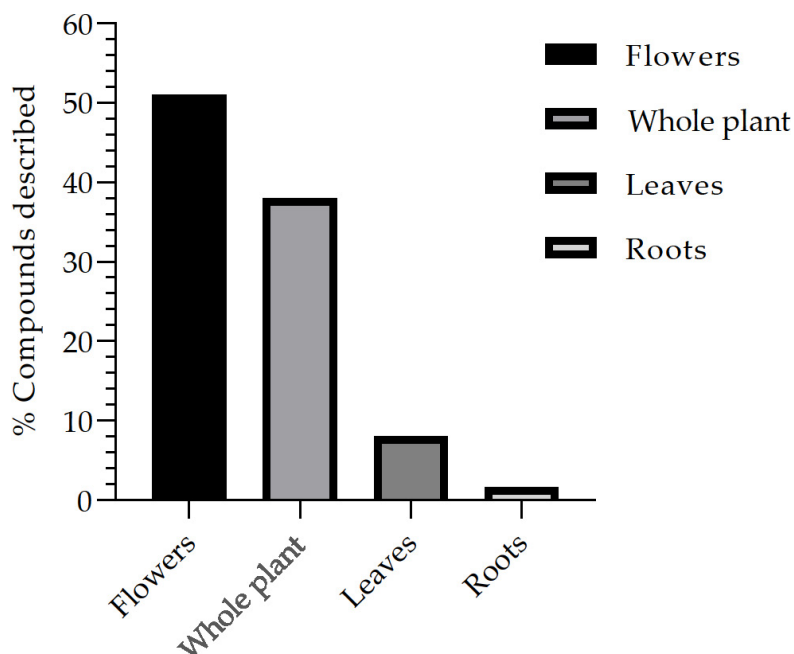


Figure 4. Frequency of the main parts of the *B. suaveolens* Bercht. & J. Presl plant species used for compound isolation studies and biological assays.



3.4 Therapeutic Applications of Tropane Alkaloids from *Brugmansia* spp.

Plants from the genus *Brugmansia*, as well as other Solanaceae, have alkaloids with wide therapeutic applications. Scopolamine and its derivatives have parasympholytic, anticholinergic, antiemetic, and sedative actions; these substances are mainly used as pre-anesthetics. Due to their action, they become mydriatic and cycloplegic agents, with a mechanism similar to atropine [1,4,12].

Brugmansia species differ in the concentration of atropine and scopolamine, both CNS depressants with sedative and tranquilizing properties, relevant ophthalmic action, and in the salivary, bronchial,

and sweat glands. One of the adverse effects of scopolamine is drowsiness, which can also produce excitement and hallucinations. These effects are similar to those caused by toxic doses [4,12], although scopolamine can still be used as a heroin detoxifying agent without causing dependence [12].

Regarding pharmacodynamics, scopolamine differs only quantitatively from atropine. While atropine has almost no detectable CNS effects at clinically applicable doses, scopolamine exerts prominent CNS effects at low therapeutic doses. This difference can be explained by better penetration of scopolamine into the blood–brain barrier [4,12].

The medicinal properties of plants can be based on phytochemical effects such as antioxidant, antimicrobial, and antipyretic activity. In this way, medicinal plants can be considered potent and promising therapeutic agents for the improvement of processes such as wound healing based on their variety of active and effective components, including flavonoids, alkaloids, phenolic compounds, and terpenoids. These metabolites can be adhered to as modern therapy due to their low cost, limited adverse effects, bioavailability, and efficacy. The emergence and development of nanoscience and technology can help improve the effectiveness of different therapies. Thus, nanoformulations have advantages over conventional therapy, providing a unique opportunity to ease the treatment of skin lesions, even for chronic wounds, and providing an efficient and fast healing process, resulting in reduced hospitalization costs [81].

Traditional uses of *Brugmansia* and bioactive compounds have led to improved validation of the species' therapeutic potential. These extracts have been shown to have a wide range of pharmacological properties. Table 3 shows the traditional uses and biological activities of the *B. suaveolens* Bercht. & J. Presl species.

Table 3. Therapeutic potential of *Brugmansia suaveolens* Bercht. & J. Presl and its bioactive compounds.

Popular Traditional Use					
Popular Name	Region	Part	Form of Preparation	Traditional Use	References
Pink wandug, Maikua	Ecuador	Leaves, stem and root	-	Hallucinogenic	[82-84]
...	Peru	Leaves	Maceration, decoction, juice and ointment	Gastric disorders, hallucinogenic, menstrual cramps, infections, wounds, ulcers, body pain, rheumatic pain and vaginal antiseptic	[85-87]
Trombeteira Canudo	Brazil	Flowers	Infusion	Gastric disorders, hallucinogenic, infections, wounds, ulcers, body pain, rheumatic pain	[60,88]
Floripon	Argentina and Mexico	Leaves and flowers	Hot oil	Boils, dermatological diseases	[89]
-	Dominica	Flowers	Cigarette	Hallucinogenic	[90]
Fleur trompette	Mauritius	Flowers	Cigarette and inhalation	Anti-asthmatic and bronchial problem	[91]
-	Philippines	Flowers	Infusion and ointment	Cough, anti-asthmatic and wounds	[92]
Padaing Kucubung	Indonesia	Leaves, flowers and seeds	-	Sedative and anti-asthmatic, gonorrhoea, inflammation, intoxication and loss of appetite	[90,93-96]
Gangmeto	Bhutan	Leaves	Infusion and ointment	Hallucinogenic	[97]
Shaitani	Pakistan	Leaves	-	Stomach pain, ulcer, ringworm, body pain, rheumatic pain, skin infection and diarrhea	[98]
Bakha tobowo, ...	India	Leaves, flowers	Decoction, ointment, inhalation and decoction	Wounds, rheumatic pain, body pain, swelling, cough, asthma, nasal congestion, sinusitis	[99-105]

Table 3. Cont.

Popular Traditional Use						
Popular Name	Region	Part	Form of Preparation	Traditional Use	References	
Screening of pharmacological activity						
Activity	Parts	Preparation	Concentration	Model and assay	Effect	Reference
Anti-inflammatory	Leaves and flowers	Ethanollic and n-hexanoic extracts	100 µg/mL	In vitro studies show changes in electrophoretic mobility for NF-kB, p38α, TNF-α and elastase assays	Extracts inhibit NF-kB DNA binding, p38α activity, and directly impair elastase activity	[106]
Cytotoxicity	Leaves and flowers	Ethanollic and n-hexanoic extracts	100 µg/mL	Colorimetric assay (in vitro)	Extracts showed cytotoxic activities	[80]
		Patent number 130SUPH036-022A	-	Analysis of cell viability and reactive oxygen species. Study of the cell cycle and levels of IFN-γ and IL-2	Antitumor activity by immunomodulation	
Antispasmodic	Stem and leaves	Ethanollic extract	71.5 µg/mL	In vitro analysis and smooth muscle contraction	Antispasmodic activities enhanced by the action of the extract.	[107]
Antibacterial	Stem, leaves and flowers	Methanollic extract	5 µL	In vitro analysis by disk diffusion technique	Stem extracts show antibacterial activity	[108]
Anti-asthmatic	Leaves	Aqueous extract	40 mg/kg body weight	In vivo, examining the anti-asthmatic action of the extract in the guinea pig	The extract showed considerable anti-asthmatic activity	[109]
Antinociceptive	Flowers	----- extract	100 and 300 mg/kg body weight	In vivo, hotplate, abdominal-writhing, sleep, formalin, and tail-flick experiments in mice	The extract presents significant antinociceptive potency	[110-112]
Antileishmanial	Flowers, leaves and stem	Hydroalcoholic extract	200 µg/mL	In vitro test on <i>L. amazonensis</i> promastigotes	The extract from flowers and leaves presents antileishmanial activity	[113]

3.4.1 Anti-Inflammatory Activity

Although many traditional use reports mention that the genus *Brugmansia* has different pharmacological properties, there is little research directing the proven biological activities to support these traditional uses. Recently, the anti-inflammatory activities of extracts from

B. suaveolens flowers and leaves were evaluated through cellular electrophoretic analysis of NF-kB, p38α, TNFα and elastase. The data showed that the ethanol extract (100 µg/mL) from *B. suaveolens*

inhibited NF- κ B binding to DNA. The extract also shows inhibition of the p38 α action with a value of 54.86 ± 2.82 μ g/mL. These extracts directly altered elastase activity, with a value of 51.35 ± 0.69 μ g/mL. In the elastase assay by human neutrophils, they showed release (65.98 ± 1.84 μ g/mL) [106]. Although this study presents several in vitro tests to investigate the anti-inflammatory activity of different parts of *B. suaveolens*, further pharmacological and phytochemical studies are required to precisely identify which isolated compound is responsible for the anti-inflammatory effect.

3.4.2 Cytotoxic Activity

The evaluation of the cytotoxicity of extracts from *B. suaveolens* leaves and flowers was analyzed by colometry assay through reaction with (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT). The results suggest that extracts (100 μ g/mL) from the plants show cytotoxic effects with a value of 92 ± 0.7 μ g/mL [106]. However, the constituents of the extracts must be elucidated by bio-guided isolation to define the cytotoxic relationship. Furthermore, phytochemical studies of the ethanolic extract from *B. suaveolens* leaves led to the isolation of a new monoterpene with immunomodulator-mediated antitumor activity. The results showed that this monoterpene increased the secretion of IFN- γ , an immunological marker, and of IL-2 from peripheral blood mononuclear cells. They therefore observed an increase in the number of cell deaths in the A549 and MCF7 cell lines and showed an increase in ROS production and mitochondrial membrane disruption leading to apoptosis [8,80].

3.4.3 Antispasmodic Activity

The antispasmodic activity of stem and leaf extracts from *B. suaveolens* was evaluated on smooth muscle contraction in rabbits. The results showed that the extract (71.5 μ g/mL) had a significant antispasmodic effect [107]. Together, the presence of tropane alkaloids in this species may explain the traditional use of these plants as antispasmodics. However, more research is necessary to isolate the bioactive compound with antispasmodic activity from these herbal extracts.

3.4.4 Antibacterial Activity

The antibacterial activity of methanolic extracts from *B. suaveolens* stem, leaves, and flowers was evaluated by means of the disk diffusion test. The result showed that extracts from the stem of the plant exerted mild antibacterial activity, while extracts from the leaves and flowers had no antibacterial activity [8,108].

3.4.5 Anti-Asthmatic Activity

Anisa et al. [109] performed an in vivo investigation of the antiasthmatic activity of the aqueous extract from the *B. suaveolens* leaves. Vogel's method was used to record breathing patterns, and the aqueous extract was administered orally after being dissolved in distilled water. The results showed that the dose of 40 mg/kg of body weight of the aqueous extract exerted a significant effect when compared to salbutamol sulfate at a dose of 0.16 mg/kg of body weight. The presence of tropane alkaloids in the plant extract may explain its antiasthmatic activity and corroborate its traditional use.

3.4.6 Antinociceptive Effects

The antinociceptive effects of the *B. suaveolens* flower extract were investigated using hotplates, muscle contractions, a formalin assay, and tail movement experiments in murines. The extracts were dissolved and administered intraperitoneally. The extract doses (100 and 300 mg/Kg) showed an increase in latency by the hotplate method, inhibiting the abdominal constrictions induced by acetic acid and producing the hypnotic effect generated by pentobarbital in a dose-dependent manner. Furthermore, both doses inhibited the formalin test phase. Similarly, the Tail-flick test shows attenuation of the response. The results suggest that the extract from *B. suaveolens* flowers has antinociceptive activity related to popular reports of the plant species [110–112]. However, further research studies are required, seeking bioguided isolation in the identification of the bioactive compounds related to the antinociceptive activity.

3.4.7 Antiprotozoal Activity

The in vitro antileishmanial activity of extracts from *B. candida* and *B. suaveolens* species was tested against *Leishmania amazonensis* promastigotes. The findings showed that extracts from *B. suaveolens* flowers ($86.2 \pm 9.5 \mu\text{g/mL}$) and leaves ($33.9 \pm 2.3 \mu\text{g/mL}$) exerted antileishmanial activity, while *B. candida* extracts showed no antiprotozoal activity [113]. The results are in line with the traditional use of the species for the treatment of antiprotozoa, skin infections, and ulcers. However, complementary assays are necessary for better data robustness, thus seeking bioguided monitoring of the bioactive compounds present in the extracts.

3.4.8 Toxicity

It is known that species from the genus *Brugmansia* are commonly associated with toxicity due to the presence of different alkaloids, among which the presence of atropine and scopolamine in different organs stands out [75,114]. The concentrations of these alkaloids vary according to seasonality, nutritional status, and organ; thus, in the leaves, there are concentrations of atropine ($0.79 \pm 0.03 \text{ mg/g}$) and scopolamine ($0.72 \pm 0.05 \text{ mg/g}$) in dry presentation, while the scopolamine concentrations in nectar are increased in the flowers ($149.80 \pm 6.01 \mu\text{g/mL}$) [75,115]. The main symptoms most related to toxicity are dry and red dermis, pupil dilation, hallucinations, headaches, hysteria, dry mouth, tachycardia, arrhythmias, fever, epilepsy, urinary incontinence, and other anticholinergic symptoms [116].

The *B. suaveolens* species represented one of the main ornamental plants responsible for poisoning in humans from 1992 to 2009, with the highest percentage rate (5.71%) among toxic species [117,118]. The systemic effects of poisoning by this species are similar to those caused by the atropine alkaloid from the belladonna species, which has high hallucinogenic power and causes several health problems with the possibility of leading to death [119].

According to Antony et al. (2009), the *B. suaveolens* flowers are also made up of essential oil, presenting a different tonality according to time alteration: before fully opening, they are yellow; at dusk, they are already fully open and white; and the next day, they are pink. The study carried out with the white flowers revealed the presence of several essential oil constituents, with 1,8-cineole (72.1%), ϵ -nerolidol (11.7%), and α -terpineol (5.3%) identified as the main compounds. The pink flowers showed megastigmatrienone II (24.5%), nonanal (17.4%), terpinen-4-ol (10.5%), and a series of long linear hydrocarbons. These hydrocarbons were also identified in the white flowers in low concentrations, but megastigmatrienone II was not identified.

Consequently, there are numerous reports of accidental poisoning by species from the genus *Brugmansia* [109]. Therefore, further studies using in vivo models are required to evaluate the toxicological profile in order to determine the minimum effective dose of the extract and clarify the changes and elucidation of pharmacodynamic and pharmacokinetic models associated with newly identified and isolated compounds from this species.

4. CONCLUSIONS

This review is a study focused on the traditional uses, secondary metabolites, biological activity, and toxicity of *Brugmansia suaveolens* Bercht. & J. Presl, capable of dazzling the promising therapeutic potential of this species and making it possible to establish scientific grounds to subsidize future studies on the species. Thus, this paper contributes to understanding current knowledge and gaps in the bioactive compounds found in *Brugmansia suaveolens*. It also points the way for the design of comprehensive studies to further explore the composition of active and relevant phytochemicals in this species.

Therefore, this review evidenced knowledge related to the traditional use based on fundamental scientific research about *Brugmansia suaveolens* Bercht. & J. Presl, highlighting an overview of bioactive compounds and biological and toxicological activities in order to provide the scientific grounds for future studies on the value of this species for the development of new therapeutic agents.

REFERENCES

- Elisabetsky, E. From indigenous disease concepts to laboratory working hypothesis: The case of “Nerve Tonics” from the Brazilian Amazon. *Intern. Found. Sci. Prov. Rep. Series* **1987**, *19*, S11438.
- Singh, M.; Govindarajan, R.; Nath, V.; Rawat, A.K.; Mehrotra, S. Antimicrobial, wound healing and antioxidant activity of *Plagiochasma ppendiculatum* Lehm. et Lind. *J. Ethnopharmacol.* **2006**, *107*, 67–72. [CrossRef] [PubMed]
- Wu, F.; Tanksley, S.D. Chromosomal evolution in the plant Family Solanaceae. *BMC Genom.* **2010**, *11*, 182. [CrossRef] [PubMed]
- Da Costa, S.P.; Schuenck-Rodrigues, R.A.; Da Cardoso, V.S.; Valverde, S.S.; Vermelho, A.B.; Ricci-Júnior, E. Antimicrobial activity of endophytic fungi isolated from *Brugmansia suaveolens* Bercht. & J. Presl. *Res. Soc. Dev.* **2021**, *10*, e113101421646. [CrossRef]
- Saroya, A.S.; Singh, J. *Psychoactive Medicinal Plants and Fungal Neurotoxins*; Springer: Singapore, 2020. [CrossRef]
- Marín-Saez, J.; Romero-Gonzalez, R.; Frenich, A.G. Effect of tea making and boiling processes on the degradation of tropane alkaloids in tea and pasta samples contaminated with Solanaceae seeds and coca leaf. *Food Chem.* **2019**, *287*, 265–272. [CrossRef]
- Anthony, S.J.; Zuchowski, W.; Setzer, W.N. Composition of the floral essential oil of *Brugmansia suaveolens*. *J. Chem. Inf. Model.* **2009**, *3*, 76. [CrossRef]
- Da Costa, S.P.; Schuenck-Rodrigues, R.A.; Cardoso, V.S.; Valverde, S.S.; Vermelho, A.B.; Ricci-Júnior, E. Phytochemical analysis of *Brugmansia suaveolens* Bercht. & J. Presl and its therapeutic potential for topical use. *Nat. Prod. Res.* **2022**, 1–7. [CrossRef]
- Carlini, E.A.; Lucas, O.M. Plant and fungal hallucinogens as toxic and therapeutic agents. In *Plant Toxins, Toxicology*; Gopalakrishnakone, P., Carlini, C.R., Ligabue-Braun, R., Eds.; Springer Science + Business Media: Dordrecht, The Netherlands, 2015; pp. 1–44. [CrossRef]

Júnior, W.S.F.; Cruz, M.P.; Albuquerque, U.P.; de Vieira, F.J. TT-son eficaces las sustancias alucinogenas en la curacion de enfermedades? [Revision]. *Boletín Latinoam. Caribe Plantas Med. Aromáticas* **2010**, *9*, 292–301.

Goldfarb, J.; Pesin, N.; Margolin, E. Gardening and dilated pupils: An interesting case of anisocoria from *Brugmansia versicolor*. *Can. J. Ophthalmol.* **2019**, *54*, e59–e61. [CrossRef]

Geller, F.; Murillo, R.; Steinhauser, L.; Heinzmann, B.; Albert, K.; Merfort, I.; Laufer, S. Four new flavonol glycosides from the leaves of *Brugmansia suaveolens*. *Molecules* **2014**, *19*, 6727–6736. [CrossRef]

Noedl, H.; Se, Y.; Schaecher, K.; Smith, B.L.; Socheat, D.; Fukuda, M.M; Artemisinin Resistance in Cambodia 1 (ARC1) Study Consortium. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 2619–2620. [CrossRef] [PubMed]

Ainsworth, S.J. Synthesis of Exotic Soaps in the Chemistry Laboratory Chem. *Eng. News* **1996**, *74*, 35. [CrossRef]

Reigosa, M.; Pedrol, N. *Allelopa: From Molecules to Ecosystems*; Science Publishers: Plymouth, UK, 2002; p. 316.

Masurekar, P.S. *Em Biotechnology of Filamentous Fungi: Technology and Products*; Finkelstein, D.B., Ball, C., Eds.; Butterworth- Heinemann: Boston, MA, USA, 1992; p. 241.

Miller, J.D.; Trenholm, H.L. (Eds.) *Mycotoxins in Grain: Compounds Other Than Aflatoxin*; Eagan Press: Michigan, MI, USA, 1994; p. 552.

Seigler, D.S. *Plant Secondary Metabolism*; Chapman and Hall (Kluwer Academic Publishers): Boston, MA, USA, 1998; p. 711.

Tuteja, N.; Sopory, S.K. Chemical signaling under abiotic stress environment in plants. *Plant Signal. Behav.* **2008**, *3*, 525–536. [CrossRef] [PubMed]

Xu, Z.; Zhou, G.; Shimizu, H. Plant responses to drought and rewatering. *Plant Signal. Behav.* **2010**, *5*, 649–654. [CrossRef] [PubMed]

Szakiel, A.; Paczkowski, C.; Henry, M. Influence of environmental abiotic factors on the content of saponins in plants. *Phytochem. Rev.* **2011**, *10*, 471–491. [CrossRef]

Venugopal, R.; Liu, R.H. Phytochemicals in diets for breast cancer prevention: The importance of resveratrol and ursolic acid.

Food Sci. Hum. Wellness **2012**, *1*, 1–13. [CrossRef]

Mukherjee, P.K.; Maity, N.; Nema, N.K.; Sarkar, B.K. Bioactive compounds from natural resources against skin aging. *Phytomedicine* **2011**, *19*, 64–73. [CrossRef]

Cragg, G.M.; Newman, D.J. Natural products: A continuing source of novel drug leads. *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, *1830*, 3670–3695. [CrossRef]

Fabricant, D.S.; Farnsworth, N.R. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environ. Health Perspect.* **2001**, *109* (Suppl. S1), 69–75.

Klayman, D.L.; Lin, A.J.; Acton, N.; Scovill, J.P.; Hoch, J.M.; Milhous, W.K.; Theoharides, A.D.; Dobek, A.S. Isolation of artemisinin (qinghaosu) from *Artemisia annua* growing in the United States. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 715–717. [CrossRef]

Diallo, M.A.; Yade, M.S.; Ndiaye, Y.D.; Diallo, I.; Diongue, K.; Sy, S.A.; Sy, M.; Seck, M.C.; Ndiaye, M.; Dieye, B.; et al. Efficacy and safety of artemisinin-based combination therapy and the implications of Pfk13 and Pfcronin molecular markers in treatment failure in Senegal. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 8907. [CrossRef] [PubMed]

Adekenov, S.M.; Muchametzhanov, M.N.; Kagarlitskii, A.D.; Kuprianov, A.N. Arglabin—A new sesquiterpene lactone from *Artemisia glabella*. *Chem. Nat. Compd.* **1982**, *18*, 655–656. [CrossRef]

- He, W.; Lai, R.; Lin, Q.; Huang, Y.; Wang, L. Arglabin is a plant sesquiterpene lactone that exerts potent anti-cancer effects on human oral squamous cancer cells via mitochondrial apoptosis and downregulation of the mTOR/PI3K/Akt signaling pathway to inhibit tumor growth in vivo. *J. Buon* **2018**, *23*, 1679–1685. [PubMed]
- Toh, C.; Lee, T.; Kiang, A. The pharmacological actions of capsaicin and analogues. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1955**, *10*, 175–182. [CrossRef]
- Ausín-Crespo, M.D.; Martín-de Castro, E.; Roldán-Cuartero, J.; de la Beldad-Diez, M.L.; Salcedo-Gómez, M.Á.; Tong, H. Capsaicin 8% Dermal Patch for Neuropathic Pain in a Pain Unit. *Pain Manag. Nurs.* **2022**, *23*, 452–457. [CrossRef]
- Dasgeb, B.; Kornreich, D.; McGuinn, K.; Okon, L.; Brownell, I.; Sackett, D.L. Colchicine: An ancient drug with novel applications. *Br. J. Dermatol.* **2018**, *178*, 350–356. [CrossRef]
- Wang, Z.; Zu, X.; Xiong, S.; Mao, R.; Qiu, Y.; Chen, B.; Zeng, Z.; Chen, M.; He, Y. The Role of Colchicine in Different Clinical Phenotypes of Behcet Disease. *Clin. Ther.* **2023**, *45*, 162–176. [CrossRef]
- Vree, T.B.; Breimer, D.D.; Van Ginneken, C.A.M.; Van Rossum, J.M. Identification in hashish of tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol analogues with a methyl side-chain. *J. Pharm. Pharmacol.* **1972**, *24*, 7–12. [CrossRef]
- Mitchell, V.A.; Harley, J.; Casey, S.L.; Vaughan, A.C.; Winters, B.L.; Vaughan, C.W. Oral efficacy of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse neuropathic pain model. *Neuropharmacology* **2021**, *189*, 108529. [CrossRef]
- Tsakadze, D.; Abdusamatov, A.; Yunusov, S.Y. Alkaloids of *Galanthus caucasicus*. *Chem. Nat. Compd.* **1969**, *5*, 281–282. [CrossRef]
- Kim, J.K.; Park, S.U. Pharmacological aspects of galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. *EXCLI J.* **2017**, *16*, 35–39. [CrossRef] [PubMed]
- Hohmann, J.; Evanics, F.; Berta, L.; Bartock, T. Diterpenoids from *Euphorbia peplus*. *Planta Med.* **2000**, *66*, 291–294. [CrossRef] [PubMed]
- Yang, C.-C.; Wong, T.-W.; Lee, C.-H.; Hong, C.-H.; Chang, C.-H.; Lai, F.-J.; Lin, S.-H.; Chi, C.-C.; Lin, T.-K.; Yen, H.; et al. Efficacy and safety of topical SR-t100 gel in treating actinic keratosis in taiwan: A phase III randomized double-blind vehicle-controlled parallel trial. *J. Dermatol. Sci.* **2018**, *90*, 295–302. [CrossRef]
- Luo, J.; Chuang, T.; Cheung, J.; Quan, J.; Tsai, J.; Sullivan, C.; Hector, R.F.; Reed, M.J.; Meszaros, K.; King, S.R.; et al. Masoprocol (nordihydroguaiaretic acid): A new antihyperglycemic agent isolated from the creosote bush (*Larrea tridentata*). *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *346*, 77–79. [CrossRef]
- Pereira, J.; Miguel Castro, M.; Santos, F.; Rita Jesus, A.; Paiva, A.; Oliveira, F.; Duarte, A.R.C. Selective terpene based therapeutic deep eutectic systems against colorectal cancer. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2022**, *175*, 13–26. [CrossRef] [PubMed]
- Powell, R.G.; Rogovin, S.P.; Smith, C.R., Jr. Isolation of antitumor alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia*. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1974**, *13*, 129–132. [CrossRef]
- Gandhi, V.; Plunkett, W.; Cortes, J.E. Omacetaxine: A protein translation inhibitor for treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin. Cancer Res.* **2014**, *20*, 1735–1740. [CrossRef]
- Wani, M.C.; Taylor, H.L.; Wall, M.E.; Coggon, P.; Mcphail, A.T. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327. [CrossRef]

Sharifi-Rad, J.; Quispe, C.; Patra, J.K.; Singh, Y.D.; Panda, M.K.; Das, G.; Adetunji, C.O.; Michael, O.S.; Sytar, O.; Polito, L.; et al. Paclitaxel: Application in Modern Oncology and Nanomedicine-Based Cancer Therapy. *Oxidative Med. Cell. Longev.* **2021**, *2021*, 3687700. [CrossRef]

Hsu, P.; Tien, H. Studies on the components of *Formosan Solanum* species. Part I Alkaloids of *Solanum incanum*. *Tai-wan Yao Hsueh. Tsa. Chih.* **1974**, *26*, 102338t. [CrossRef]

Liljegren, D. Glucosylation of solasodine by extracts from *Solanum laciniatum*. *Phytochemistry* **1971**, *10*, 3061–3064. [CrossRef]

Burger, T.; Mokoka, T.; Fouché, G.; Steenkamp, P.; Steenkamp, V.; Cordier, W. Solamargine, a bioactive steroidal alkaloid isolated from *Solanum aculeastrum* induces non-selective cytotoxicity and P-glycoprotein inhibition. *BMC Complement. Altern. Med.* **2018**, *18*, 137. [CrossRef]

Barbosa, W.L.R.; Nascimento, M.S.D.; Pinto, L.D.N.; Maia, F.L.C.; Sousa, A.J.A.; Júnior, J.O.C.S.; Melo, M.; De Oliveir, D.R.

Selecting Medicinal Plants for Development of Phytomedicine and Use in Primary Health Care, Bioactive Compounds in Phytomedicine. In *Rasooli*; Iraj, Ed.; InTech: London, UK, 2010.

Henrich, C.J.; Beutler, J.A. Matching the power of high throughput screening to the chemical diversity of natural products. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1284–1298. [CrossRef] [PubMed]

Heinrich, M. Ethnopharmacology in the 21st century—Grand challenges. *Front. Pharmacol.* **2010**, *1*, 8. [CrossRef] [PubMed]

Leonti, M. The future is written: Impact of scripts on the cognition, selection, knowledge and transmission of medicinal plant use and its implications for ethnobotany and ethnopharmacology. *J. Ethnopharmacol.* **2011**, *134*, 542–555. [CrossRef] [PubMed]

Schultes, R.E.; Hofmann, A. *Plantas de los Dioses: San Pedro de los Pinos*; Solar Servicios Editoriales: Ciudad de México, México, 2000; p. 208.

Martínez-Flórez, S.; González-Gallego, J.; Culabres, J.M.; Tuñón, M.J. Flavonoids: Properties and anti-oxidizing action. *Nutr. Hosp.* **2002**, *17*, 271–278.

Alagille, D.; Baldwin, R.M.; Roth, B.L.; Wroblewski, J.T.; Grajkowska, E.; Tamagnan, G.D. Functionalization at position 3 of the phenyl ring of the potent mGluR5 noncompetitive antagonists MPEP. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 945–949. [CrossRef]

Bruce, N.C. Alkaloids. In *Biotechnology: Biotransformations I*, 2nd ed.; Rehm, H.J., Reed, G., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, 2008; Volume 8a.

Christen, P. Tropane alkaloids: Old drugs used in modern medicine. In *Studies in Natural Products Chemistry, Bioactive Natural Products, Part C*; Rahman, A., Ed.; Elsevier Science and Technology: Amsterdam, The Netherlands, 2000; Volume 22, pp. 717–749. [CrossRef]

Gyermek, L. Tropane alkaloids. In *Pharmacology of Antimuscarinic Agents*; Gyermek, L., Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 1997; pp. 47–160.

Lounasmaa, M.; Tamminen, T. The tropane alkaloids. In *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, NY, USA, 1993; Volume 44, pp. 1–114. [CrossRef]

Geller, C.F. *Isolation, Structure Elucidation and Biological Investigation of Active Compounds in Cordia Americana and Brugmansia Suaveolens*; University of Tübingen: Tübingen, Germany, 2010.

Nandakumar, A.; Vaganan, M.; Sundararaju, P.; Udayakumar, R. Phytochemical analysis and nematocidal activity of ethanolic leaf extracts of *Datura metel*, *Datura innoxia* and *Brugmansia suaveolens* against *Meloidogyne incognita*. *Asian J. Biol.* **2017**, *2*, 1–11. [CrossRef]

- Li, S.; Cheng, X.; Wang, C. A review on traditional uses, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of the genus *Peganum*. *J. Ethnopharmacol.* **2017**, *203*, 127–162. [CrossRef]
- Doncheva, T.; Berkov, S.; Philipov, S. Comparative study of the alkaloids in tribe Datureae and their chemosystematic significance. *Biochem. Systemat. Ecol.* **2006**, *34*, 478–488. [CrossRef]
- Mattioli, L.; Bracci, A.; Titomanlio, F.; Perfumi, M.; De Feo, V. Effects of *Brugmansia arborea* extract and its secondary metabolites on morphine tolerance and dependence in mice. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* **2012**, *2012*, 741925. [CrossRef]
- Capasso, A.; Feo, V.; De Simone, F.; De Sorrentino, L.; Farmacia, F.; Emanuele, P.V. Activity—Directed Isolation of Spasmolytic (Anti-cholinergic). *Int. J. Pharmacogn.* **1997**, *35*, 43–48. [CrossRef]
- Albuquerque, U.P.; De Medeiros, P.M.; Casas, A. Evolutionary ethnobiology. *Evol. Ethnobiol.* **2015**, *1*, 1–197. [CrossRef]
- Evans, W.C.; Lampard, J.F. Alkaloids of *Datura suaveolens*. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 3293–3298. [CrossRef]
- Roses, O.E.; Lopez, C.M.; Fernandez, J.C.G. Isolation and identification of tropane alkaloids in species of the genus *Brugmansia* (Solanaceae). *Acta Farm. Bonaerense* **1987**, *6*, 167–174.
- Fodor, G. Chapter 5 the tropane alkaloids. *Alkaloids Chem. Physiol.* **1960**, *6*, 145–177. [CrossRef]
- Stashenko, E.E.; Martínez, J.R. Sampling flower scent for chromatographic analysis. *J. Separ. Sci.* **2008**, *31*, 2022–2031. [CrossRef]
- Kite, G.C.; Leon, C. Volatile compounds emitted from flowers and leaves of *Brugmansia × Candida* (Solanaceae). *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1093–1095. [CrossRef]
- Kim, H.G.; Ko, J.H.; Oh, H.J.; Kwon, J.H.; Oh, E.J.; Oh, S.M.; Lee, Y.G.; Lee, D.Y.; Baek, N.I. Tyrosinase inhibition activity of monoterpene glucosides from *Brugmansia arborea* flowers. *Nat. Prod. Commun.* **2019**, *14*. [CrossRef]
- Shah, C.; Saoji, A. Alkaloidal estimation of aerial parts of *Datura arborea* Linn 1. *Planta Med.* **1966**, *14*, 465–467. [CrossRef]
- Thomas, B. The psychoactive flora of Papua New Guinea. *J. Psychoact. Drugs* **2003**, *35*, 285–293. [CrossRef]
- Kerchner, A.; Darok, J.; Bacsakay, I.; Felinger, A.; Jakab, G.; Farkas, A. Protein and alkaloid patterns of the floral nectar in some solanaceous species. *Acta Biol. Hung.* **2015**, *66*, 304–315. [CrossRef]
- Bhatt, I.D.; Chang, J.I.; Hiraoka, N. In vitro propagation and storage of *Brugmansia versicolor* Lagerheim. *Plant Biotechnol.* **2004**, *21*, 237–241. [CrossRef]
- Zayed, R.; Wink, M. Induction of tropane alkaloid formation in transformed root cultures of *Brugmansia suaveolens* (Solanaceae). *Z. Nat.* **2004**, *59*, 863–867. [CrossRef] [PubMed]
- Begum, A.S.; Sahai, M.; Fujimoto, Y.; Asai, K.; Schneider, K.; Nicholson, G.; Suessmuth, R. A new kaempferol diglycoside from *Datura suaveolens* Humb. & Bonpl. ex. Willd. *Nat. Prod. Res.* **2006**, *20*, 1231–1236. [CrossRef]
- Knudsen, J.T.; Eriksson, R.; Gershenzon, J.; Ståhl, B. Diversity and distribution of floral scent. *Bot. Rev.* **2006**, *72*, 1. [CrossRef]
- Kumar, S.; Gupta, A.; Saini, R.V.; Kumar, A.; Dhar, K.L.; Mahindroo, N. Immunomodulation-mediated anticancer activity of a novel compound from *Brugmansia suaveolens* leaves. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115552. [CrossRef]

Ribeiro, B.; Lopes, R.; Andrade, P.B.; Seabra, R.M.; Gonçalves, R.F.; Baptista, P.; Quelhas, I.; Valentão, P.C. Comparative study of phytochemicals and antioxidant potential of wild edible mushroom caps and stipes. *Food Chem.* **2008**, *110*, 47–56. [CrossRef] [PubMed]

Armijos, C.; Cota, I.; González, S. Traditional medicine applied by the Saraguro yachakkuna: A preliminary approach to the use of sacred and psychoactive plant species in the southern region of Ecuador. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* **2014**, *10*, 26. [CrossRef] [PubMed]

Bennett, B.C. Hallucinogenic plants of the Shuar and related indigenous groups in Amazonian Ecuador and Peru. *Brittonia* **1992**, *44*, 483–493. [CrossRef]

Bennett, B.C.; Alarcon, R. Hunting and hallucinogens: The use psychoactive and other plants to improve the hunting ability of dogs. *J. Ethnopharmacol.* **2015**, *171*, 171–183. [CrossRef] [PubMed]

Sanz-Biset, J.; Campos-de-la-Cruz, J.; Epiqui'en-Rivera, M.A.; Canigual, S. A first survey on the medicinal plants of the *Chazuta valley* (Peruvian Amazon). *J. Ethnopharmacol.* **2009**, *122*, 333–362. [CrossRef] [PubMed]

De Feo, V. Ethnomedical field study in northern Peruvian Andes with particular reference to divination practices. *J. Ethnopharmacol.* **2003**, *85*, 243–256. [CrossRef]

De Feo, V. The ritual use of *Brugmansia* species in traditional andean medicine in Northern Peru. *Econ. Bot.* **2004**, *58*, 221–229. [CrossRef]

Lucinda, N.; Inoue-Nagata, A.K.; Kitajima, E.W.; Nagata, T. Complete genome sequence of *Brugmansia suaveolens* mottle virus, a potyvirus from an ornamental shrub. *Arch. Virol.* **2010**, *155*, 1729–1732. [CrossRef] [PubMed]

Kujawska, M.; Hilgert, N.I. Phytotherapy of polish migrants in Misiones, Argentina: Legacy and acquired plant species.

J. Ethnopharmacol. **2014**, *153*, 810–830. [CrossRef]

DeFilipps, R.A.; Krupnick, G.A. The medicinal plants of Myanmar. *PhytoKeys* **2018**, *102*, 1–341. [CrossRef]

Suroowan, S.; Mahomoodally, M.F. A comparative ethnopharmacological analysis of traditional medicine used against respiratory tract diseases in Mauritius. *J. Ethnopharmacol.* **2016**, *177*, 61–80. [CrossRef]

Balangcod, T.D.; Balangcod, A.K.D. Ethnomedical knowledge of plants and healthcare practices among the Kalanguya tribe in Tinoc, Ifugao, Luzon, Philippines. *Indian J. Tradit. Knowl.* **2011**, *10*, 227–238.

Rohman, F.; Juma, Y.; Utomo, D.H.; Lestari, S.R.; Arifah, S.N.; Putra, W.E. Plants diversity as a medicinal plants by the tengger tribe, bromo tengger semeru national park, east java, Indonesia. *EurAsian J. Biosci.* **2019**, *13*, 2293–2298.

Batoro, J.; Siswanto, D. Ethnomedicinal survey of plants used by local society in Poncokusumo district, Malang, East Java Province, Indonesia. *Asian J. Med. Biol. Res.* **2017**, *3*, 158–167. [CrossRef]

Nuraeni, H.; Rustaman, N.Y. Traditional knowledge of medicinal plants for health of women in Cibodas Village Lembang Subdistrict West Bandung Regency and their potency to development of biodiversity education. *J. Phys. Conf. Ser.* **2019**, *1157*, 022115. [CrossRef]

Oktavia, A.I.; Indriani, S.; Batoro, J. Ethnobotanical study of toxic plants in ngadiwono village, tosari district, pasuruan regency, east java. *J. Pembang.* **2017**, *8*, 83–88. [CrossRef]

Chetri, B.K.; Wangdi, P.; Penjor, T. Ethnomedicinal practices in kilikhar, mongar. *Asian Plant Res. J.* **2018**, *1*, 1–13. [CrossRef]

Ijaz, F.; Iqbal, Z.; Rahman, I.U.; Alam, J.; Khan, S.M.; Shah, G.M.; Khan, K.; Afzal, A. Investigation of traditional medicinal floral knowledge of Sarban Hills, Abbottabad, KP, Pakistan. *J. Ethnopharmacol.* **2016**, *179*, 208–233. [CrossRef]

- Lokho, K.; Narasimhan, D. Ethnobotany of Mao-Naga Tribe of Manipur, India. *Pleione* **2013**, *7*, 314–324.
- Shankar, R.; Tripathi, A.K.; Neyaz, S.; Anku, G. Distribution and conservation of medicinal plants in, kohima mokokchung, tuenseng and zunheboto districts of Nagaland. *World J. Pharmaceut. Res.* **2016**, *5*, 1225–1237.
- Shahid, M.; Singh, M. Ethnomedicinal use of plants by bhutia tribe in Sikkim himalaya. In Proceedings of the 1st Himalayan Researchers Consortium, Dehradun, India, 26–27 April 2018; Volume 1, pp. 71–78.
- Radha, B.; Dinesh, S.; Tiwari, J.K.; Tiwari, P. Diversity and availability status of ethno-medicinal plants in the Lohba range of Kedarnath forest division, Garhwal Himalaya. *Glob. J. Res. Med. Plants Indig. Med.* **2013**, *2*, 198–212.
- Lalzarzovi, S.T.; Lalramnghinglova, H. Traditional use of medicinal plants found within Aizawl city in Mizoram, India. *Pleione* **2016**, *10*, 269–277.
- Ningthoujam, S.S.; Talukdar A.Das Potsangbam, K.S.; Choudhury, M.D. Traditional uses of herbal vapour therapy in Manipur, North East India: An ethnobotanical survey. *J. Ethnopharmacol.* **2013**, *147*, 136–147. [CrossRef] [PubMed]
- Kumar, S.; Chand, G.; Sankhyan, P. Herbal folk remedies for curing various ailments in Lug valley of district Kullu, Himachal Pradesh (N. W. Himalaya). *Int. J. Ayurvedic Med.* **2013**, *3*, 1308–1314.
- Schmidt, C.; Fronza, M.; Goettert, M.; Geller, F.; Luik, S.; Flores, E.M.M.; Bittencourt, C.F.; Zanetti, G.D.; Heinzmann, B.M.; Laufer, S.; et al. Biological studies on Brazilian plants used in wound healing. *J. Ethnopharmacol.* **2009**, *122*, 523–532. [CrossRef]
- Encarnacion-Dimayuga, R.; Altamirano, L.; Aoki Maki, K. Screening of medicinal plants from Baja California Sur (Mexico) by their effects on smooth muscle contractility. *Pharm. Biol.* **1998**, *36*, 124–130. [CrossRef]
- San Luis, G.D.; Balangcod, T.D.; Abucay, J.B.; Wong, F.M.; Balangcod, K.D.; Afifi, N.I.G.; Apostol, O.G. Phytochemical and antimicrobial screening of indigenous species that have potential for revegetation of landslides in atok, benguet, Philippines. *Indian J. Tradit. Knowl.* **2014**, *13*, 56–62.
- Anisa, I.N.; Soedarmadji, A.A.; Djuliana, D. Uji efek bronkodilator ekstrak air bunga kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens* bercht & presl). *Kartika J. Ilm. Farm.* **2016**, *4*, 1–4. [CrossRef]
- Parker, A.G.; Peraza, G.G.; Sena, J.; Silva, E.S.; Soares, M.C.F.; Vaz, M.R.C.; Furlong, E.B.; Muccillo-Baisch, A.L. Antinociceptive effects of the aqueous extract of *Brugmansia suaveolens* flowers in Mice. *Biol. Res. Nurs.* **2007**, *8*, 234–239. [CrossRef]
- Akram, M.; Asif, H.; Usmanghani, K. Anti-nociceptive activities of medicinal plants: A Review. *J. Biol. Res. Appl. Sci.* **2013**, *4*, 50–58.
- Muccillo-Baisch, A.L.; Parker, A.G.; Cardoso, G.P.; Cezar-Vaz, M.R.; Soares, M.C.F. Evaluation of the analgesic effect of aqueous extract of *Brugmansia suaveolens* flower in mice: Possible mechanism involved. *Biol. Res. Nurs.* **2010**, *11*, 345–350. [CrossRef]
- Monzote, L.; Jimenez, J.; Cuesta-Rubio, O.; Marquez, I.; Gutierrez, Y.; da Rocha, C.Q.; Marchi, M.; Setzer, W.N.; Vilegas, W. In vitro assessment of plants growing in Cuba belonging to solanaceae family against *Leishmania amazonensis*. *Phyther. Res.* **2016**, *30*, 1785–1793. [CrossRef]
- Pinto, C.F.; Salinas, S.; Flores-Prado, L.; Echeverría, J.; Niemeyer, H.M. Sequestration of tropane alkaloids from *Brugmansia suaveolens* (Solanaceae) by the treehopper *Alchisme grossa* (Hemiptera: Membracidae). *Biochem. Syst. Ecol.* **2016**, *66*, 161–165. [CrossRef]
- Reis, R.B.; Bragagnolo, F.S.; Gianeti, T.M.R.; Rodrigues, S.A.; Funari, C.S.; Gonçalves, G.G.; Ming, L.C. *Brugmansia suaveolens* leaf productivity and alkaloid contents under different doses of organic fertilizer. *J. Agric. Sci.* **2019**, *11*, 341. [CrossRef]

Doan, U.V.; Wu, M.L.; Phua, D.H.; Mendez Rojas, B.; Yang, C.C. *Datura* and *Brugmansia* plants related antimuscarinic toxicity: An analysis of poisoning cases reported to the Taiwan poison control center. *Clin. Toxicol.* **2019**, *57*, 246–253. [CrossRef] [PubMed]

Baltar, S. *Características Epidemiológicas e Clínicas das Intoxicações Provocadas por Espécies Vegetais em Seres Humanos no Estado de Pernambuco—Brasil*; Tese (Doutorado em Inovação Terapêutica); Universidade Federal de Pernambuco: Recife, Brazil, 2013; p. 198.

Baltar, S.; de Araújo, L.S.M.; Franco, E.S.; Amorim, L.P.; Pedrosa, H.; Paixão, T.N.; Pereira, R.C.; Maia, M. Aspectos botânicos e clínicos das intoxicações por plantas das famílias Araceae, Euphorbiaceae e Solanaceae no estado de Pernambuco. *Revista Fitos* **2017**, *11*, 119–249. [CrossRef]

Dickell, O.E. *Efeitos Comportamentais e Neurotóxicos em Ratos Wistar Sob Efeito do Extrato Aquoso Bruto de Flores da Brugmansia Suaveolens (Solanaceae)*; Dissertação (Mestrado em Fisiologia Animal Comparada); Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Porto Alegre, Brazil, 2006; p. 17.