

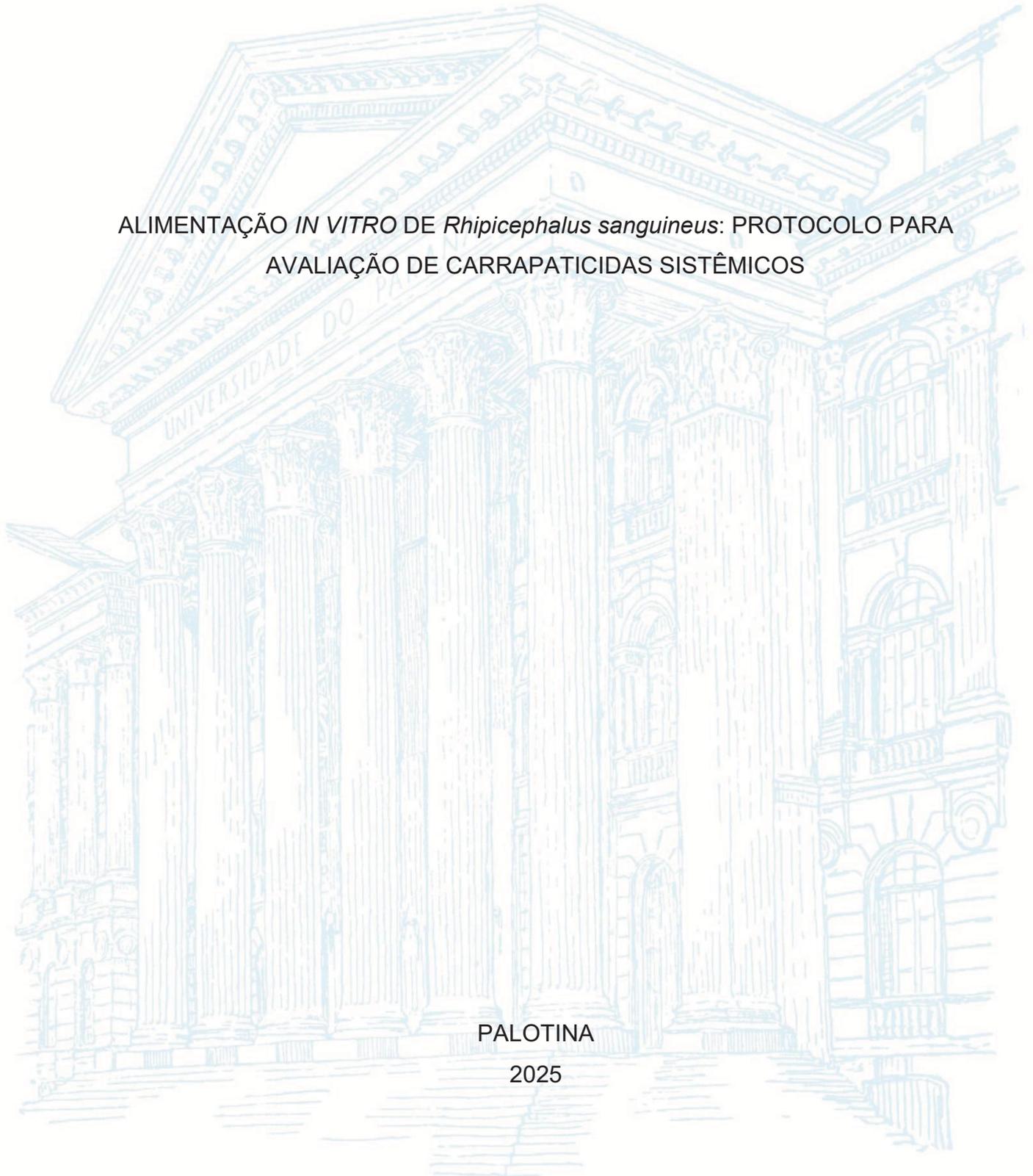
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CAROLLINI EMILLI VALISKI

ALIMENTAÇÃO *IN VITRO* DE *Rhipicephalus sanguineus*: PROTOCOLO PARA  
AVALIAÇÃO DE CARRAPATICIDAS SISTÊMICOS

PALOTINA

2025



CAROLLINI EMILLI VALISKI

ALIMENTAÇÃO *IN VITRO* DE *Rhipicephalus sanguineus*: PROTOCOLO PARA  
AVALIAÇÃO DE CARRAPATICIDAS SISTÊMICOS

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal, no Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal, Setor de Palotina, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Luis Mello Fernandes

PALOTINA

2025

Universidade Federal do Paraná. Sistemas de Bibliotecas.  
Biblioteca UFPR Palotina.

V173 Valiski, Carolini Emilli  
Alimentação *in vitro* de *rhhipicephalus sanguineus*: protocolo para avaliação de carrapaticidas sistêmicos / Carolini Emilli Valiski. – Palotina, PR, 2024.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor Palotina, PR, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal.  
Orientador: Prof. Dr. Nelson Luis Mello Fernandes.

1. Afoxolaner. 2. Carrapato. 3. Doramectina.  
I. Fernandes, Nelson Luis Mello. II. Universidade Federal do Paraná.  
III. Título.

CDU 636

Bibliotecária: Aparecida Pereira dos Santos – CRB 9/1653



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR PALOTINA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIA ANIMAL -  
40001016077P6

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIA ANIMAL da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **CAROLLINI EMILLI VALISKI**, intitulada: **ALIMENTAÇÃO IN VITRO DO *Rhipicephalus sanguineus*: PROTOCOLO PARA AVALIAÇÃO DE CARRAPATICIDAS SISTÊMICOS**, sob orientação do Prof. Dr. NELSON LUIS MELLO FERNANDES, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

PALOTINA, 26 de Fevereiro de 2025.

Assinatura Eletrônica

07/03/2025 07:18:51.0

NELSON LUIS MELLO FERNANDES

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

06/03/2025 14:34:35.0

FLÁVIA BORDIGNON HENDGES

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

31/03/2025 15:26:00.0

ERICA CRISTINA BUENO DO PRADO GUIRRO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

---

R. Pioneiro, 2153 - PALOTINA - Paraná - Brasil  
CEP 85950-000 - Tel: (44) 3211-8529 - E-mail: ppgca.ufpr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 425383

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/validante/autenticacaoassinaturas.jsp>  
e insira o código 425383

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela tranquilização durante meus desabafos, me concedendo força e disposição para continuar firme e seguindo em frente, mesmo diante de tantas dúvidas e medos.

Agradeço a minha mãe, Maria Inês Todeschini, que sempre se esforçou incansavelmente para me proporcionar uma boa educação e me ensinar sobre os valores da vida. Seu apoio incondicional me sustentou nos momentos difíceis e foram fundamentais para que eu persistisse nessa trajetória.

Ao meu pai (*in memoriam*), cuja presença e ensinamentos continuam a me guiar. Sei que está orgulhoso de mim, e sua memória e amor permanecem como fonte de inspiração e força em minha jornada.

À minha irmã, minha psicóloga particular, conselheira e amiga, obrigada por estar sempre ao meu lado, por me ouvir, me acalmar e por me lembrar que está tudo bem não ser forte o tempo todo.

Ao meu namorado, Matheus Augusto, pela enorme paciência nos momentos de crise, por suportar a distância e a ausência nos momentos em que foi necessária dedicação exclusiva aos estudos. Obrigada por estar ao meu lado em cada momento, inclusive nas longas esperas na faculdade.

As minhas amigas, pela cumplicidade, companheirismo, e pelas palavras de incentivo. Sou grata por cada conversa, risada e apoio incondicional, tornando esse caminho mais leve.

Aos meus amigos de quatro patas, que com sua lealdade incondicional e alegria genuína tornam a vida mais leve e os dias mais felizes. Obrigada por ensinarem, sem palavras, o verdadeiro significado do amor.

Ao meu orientador, Nelson Luis Mello Fernandes, pela oportunidade e disponibilidade de me orientar, pelos conselhos, apoio e ensinamentos. Sua contribuição ao longo desses anos fez toda a diferença para a minha formação profissional e desenvolvimento pessoal.

Agradeço a todas as Clínicas Veterinárias, ONGs e Médicos Veterinários envolvidos pela ajuda essencial na coleta das amostras, uma das etapas mais desafiadoras. Agradeço também à equipe do Laboratório de Doenças Parasitárias pelo grande auxílio em todas as fases, principalmente no processamento das amostras. Sem o apoio de todos, este projeto não teria sido possível.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal do Paraná – Setor Palotina, assim como seus colaboradores, por promoverem o programa e possibilitarem o meu aperfeiçoamento e inserção na rotina da pesquisa científica.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, meu sincero muito obrigada!

A grandeza de uma nação e seu progresso moral podem ser julgados pela forma  
como seus animais são tratados.

**Mahatma Gandhi**

## RESUMO

O artrópode *Rhipicephalus sanguineus*, mais conhecido como carrapato marrom, tem grande distribuição mundial e parasita diversos hospedeiros como cães, gatos, bovinos e humanos, sendo responsável por transmitir vários patógenos. Tratamentos com acaricidas são importantes para o controle deste ectoparasita, porém, o uso indiscriminado é um grande problema atual, fazendo com que os carrapatos criem uma seletividade e alta resistência a esses produtos. Esse estudo propôs a utilização de um biocarrapaticidograma baseado na ingestão sanguínea dos carrapatos. Utilizaram-se tubos microcapilares contendo sangue de cães tratados com afoxolaner associado a milbemicina, e a doramectina, comparando-se com um grupo controle. A análise incluiu parâmetros biológicos e reprodutivos, evidenciando que os grupos tratados apresentaram menor tempo de sobrevivência, de postura e de massa de ovos ( $p < 0,001$ ), demonstrando que a metodologia proposta é uma ferramenta válida para avaliar a eficiência de acaricidas e a resistência do *Rhipicephalus sanguineus*. Ao comparar os três grupos, verificou-se que o afoxolaner associado a milbemicina foi a molécula mais efetiva, promovendo uma maior redução na sobrevivência dos carrapatos.

Palavras-chave: carrapato; biocarrapaticidograma; afoxolaner; doramectina.

## ABSTRACT

The arthropod *Rhipicephalus sanguineus*, better known as the brown tick, is widely distributed around the world and parasitizes various hosts such as dogs, cats, cattle and humans, and is responsible for transmitting various pathogens. Treatments with acaricides are important for controlling this ectoparasite, but indiscriminate use is a major current problem, causing ticks to become selective and highly resistant to these products. This study proposed the use of a biocarrapaticidogram based on the blood ingestion of ticks. Microcapillary tubes containing blood from dogs treated with afoxolaner associated with milbemycin and doramectin were used and compared with a control group. The analysis included biological and reproductive parameters, showing that the treated groups had lower survival time, egg laying and egg mass ( $p < 0.001$ ), demonstrating that the proposed methodology is a valid tool for assessing the efficiency of acaricides and the resistance of *Rhipicephalus sanguineus*. When comparing the three groups, it was found that afoxolaner associated with milbemycin was more effective than doramectin, promoting a greater reduction in tick survival.

Keywords: tick; biocarrapaticidogram; afoxolaner; doramectin.

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 – FÊMEAS DE *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS* FIXADAS EM BANDEJA DE ISOPOR DURANTE O PROCESSO DE ALIMENTAÇÃO ARTIFICIAL POR MEIO DE TUBOS MICROCAPILARES .....25
- FIGURA 2 – FÊMEAS DE *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS* SUBMETIDAS À ALIMENTAÇÃO ARTIFICIAL POR MEIO DE TUBOS MICROCAPILARES .....26
- FIGURA 3 – VISUALIZAÇÃO MICROSCÓPICA DA ALIMENTAÇÃO IN VITRO DE FÊMEAS DE *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS* POR MEIO DE TUBOS MICROCAPILARES CONTENDO O SANGUE DE CÃES .....26

## LISTA DE GRÁFICOS

- GRÁFICO 1 – ANÁLISE DE COMPARAÇÃO DOS DIAS DE SOBREVIVÊNCIA DOS CARRAPATOS *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS* COLHIDOS DE CÃES QUE FORAM SUBMETIDOS A TRATAMENTOS COM DIFERENTES PRINCÍPIOS ATIVOS E DO GRUPO CONTROLE ....30
- GRÁFICO 2 – ANÁLISE DE COMPARAÇÃO DOS DIAS DE POSTURA DOS CARRAPATOS *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS* COLHIDOS DE CÃES QUE FORAM SUBMETIDOS A TRATAMENTOS COM DIFERENTES PRINCÍPIOS ATIVOS E DO GRUPO CONTROLE ....33
- GRÁFICO 3 – ANÁLISE DE COMPARAÇÃO DO PESO DA MASSA DE OVOS DOS CARRAPATOS *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS* COLHIDOS DE CÃES QUE FORAM SUBMETIDOS A TRATAMENTOS COM DIFERENTES PRINCÍPIOS ATIVOS E DO GRUPO CONTROLE ....35

## LISTA DE TABELAS

- TABELA 1 - ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DOS DIAS DE SOBREVIVÊNCIA, PESO DA MASSA DOS OVOS, PERCENTUAL DE ECLOSÃO E CONSUMO DE SANGUE DE CARRAPATOS *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS*, COLHIDOS DE CÃES, E QUE FORAM SUBMETIDOS A TRATAMENTOS COM AFOXOLANER ASSOCIADO A MILBEMICINA E DORAMECTINA, E GRUPO CONTROLE .....29
- TABELA 2 - ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DO TAMANHO, PESO E DIAS DE POSTURA DOS CARRAPATOS *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS*, COLHIDOS DE CÃES, E QUE FORAM SUBMETIDOS A TRATAMENTOS COM AFOXOLANER ASSOCIADO A MILBEMICINA E DORAMECTINA, E GRUPO CONTROLE.....32
- TABELA 3 - MATRIZ DE CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS BIOLÓGICAS E REPRODUTIVAS DE CARRAPATOS *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS*, COLHIDOS DE CÃES, E QUE FORAM SUBMETIDOS A TRATAMENTOS COM AFOXOLANER ASSOCIADO A MILBEMICINA E DORAMECTINA.....37

## SUMÁRIO

|          |                                    |           |
|----------|------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO.....</b>             | <b>12</b> |
| <b>2</b> | <b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>  | <b>14</b> |
| <b>3</b> | <b>OBJETIVOS .....</b>             | <b>23</b> |
| 3.1      | OBJETIVO GERAL .....               | 23        |
| 3.2      | OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....         | 23        |
| <b>4</b> | <b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>    | <b>24</b> |
| 4.1      | ANÁLISE ESTATÍSTICA.....           | 30        |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b> | <b>28</b> |
| <b>6</b> | <b>CONCLUSÃO.....</b>              | <b>39</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS .....</b>           | <b>40</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente os cães são vistos como membros da família e por isso, seus responsáveis prezam sempre pela sua saúde e bem-estar (Cruz *et al.*, 2020). Com o passar dos anos, as infestações por ectoparasitas têm aumentado cada vez mais no ambiente domiciliar, tornando uma enorme preocupação entre os proprietários (Rezende *et al.*, 2013).

O carrapato *Rhipicephalus sanguineus* tem grande importância para a saúde pública, sendo mundialmente distribuído e adaptado a variadas condições climáticas (Laatamna *et al.*, 2022). Parasita vários hospedeiros, principalmente os cães domésticos, mas também gatos, bovinos, roedores e humanos (Yessinou *et al.*, 2021).

Temperaturas elevadas e períodos chuvosos são fatores que contribuem para o seu desenvolvimento e a busca pelo seu hospedeiro, assim como as chances de parasitismo humano também podem aumentar nessas condições (Gray *et al.*, 2013). Além disso, também há possibilidade de introdução de diversas populações de carrapatos em novas áreas por meio de hospedeiros migratórios ou viajantes, onde estabelecem novos nichos e habitam áreas não endêmicas (Van Wyk *et al.*, 2024).

Esse ectoparasita causa danos pela irritação produzida a partir da sua fixação e ingestão sanguínea no hospedeiro, ocasionando anemia severa e servindo de vetor para algumas doenças, como a *Ehrlichia canis*, que afeta muitos caninos em todo o mundo (Prullage *et al.*, 2011). Por esses fatores, acabam gerando prejuízos econômicos devido aos custos com veterinários e médicos, por se tratar de uma zoonose (Van Wyk *et al.*, 2024).

O principal método para o controle de carrapatos é o uso de acaricidas, que podem ser encontrados na forma de diversas apresentações (Oliveira *et al.*, 2021). Produtos de ação rápida e eficiente são importantes para diminuir a chance de transmissão de doenças para cães e potencialmente para seus responsáveis (Prullage *et al.*, 2011).

Segundo Daniele *et al.* (2021), o uso excessivo e incorreto desses produtos tem desenvolvido uma força seletiva sobre os carrapatos, colaborando para a resistência e aumentando o risco de contaminação dos carrapatos aos hospedeiros.

Na prática clínica de pequenos animais, quando ocorrem falhas no controle de ectoparasitas e há suspeita de resistência, é comum substituir o princípio ativo, introduzindo um novo acaricida. No entanto, sempre que possível, o ideal é avaliar a condição de suscetibilidade por meio de testes *in vitro* antes de recomendar uma nova estratégia de controle. Esses testes são ferramentas essenciais que, combinados com a anamnese, auxiliam o profissional na escolha do protocolo de tratamento mais adequado para o animal. Para garantir a eficácia do tratamento, os testes devem ser realizados em um laboratório de referência, avaliando a sensibilidade do carrapato ao produto (Caldeira, 2022).

Considerando esse contexto, com o intuito de aprimorar as estratégias para reduzir a resistência e melhorar o controle desse parasita, o objetivo desta pesquisa foi avaliar a importância da metodologia da alimentação *in vitro*, baseada na ingestão sanguínea dos carrapatos tratados com afoxolaner associado a milbemicina, e a doramectina. Foram analisados os parâmetros biológicos e reprodutivos dos carrapatos, comparados a um grupo controle, além de identificar possíveis padrões de resistência.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

O artrópode *Rhipicephalus sanguineus* foi descrito em 1806 por Latreille, como *Ixodes sanguineus* e posteriormente transferido para o gênero *Rhipicephalus* (Torres, 2008). Mais conhecido como carrapato marrom do cão, teve sua origem na África e atualmente está presente em diversas regiões (Mumcuoglu *et al.*, 2022).

É um ectoparasita hematófago que completa seu ciclo de vida (ovos, larvas, ninfas e adultos) entre 63 e 91 dias em condições favoráveis (Ni *et al.*, 2020). Possui hábito nidícola, vivendo em tocas, ninhos e abrigos dos hospedeiros (Aguiar *et al.*, 2008) e se adapta em clima temperado, tropical, e até mesmo subártico (Dias, 2013). As alterações de temperatura ocasionadas pelas mudanças climáticas são, provavelmente, um dos principais motivos para essa adaptação (Van Wyk *et al.*, 2024).

Apresenta forte preferência em realizar o repasto sanguíneo nos caninos, e tê-lo como hospedeiros, pode ser uma condição fundamental para a evolução de grandes populações. Essa particularidade em conjunto com a capacidade de infestar e desenvolver-se facilmente no ambiente, faz com que seja um parasita comum e problemático para os cães (Prullage *et al.*, 2011).

Além de causar danos diretos como perdas sanguíneas, lesões e irritações cutâneas, reações inflamatórias e alérgicas e desconfortos (Coelho *et al.*, 2019), é responsável pela transmissão de diversos agentes como *Babesia vogeli*, *Babesia canis*, *Ehrlichia canis*, *Hepatozoon canis* e *Anaplasma platys* (Daniele *et al.*, 2021), com elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Outra doença emergente transmitida por esse patógeno é a *Rangelia vitalii*, que tem sido relatada em cães domésticos nas regiões sudeste e sul do Brasil, Argentina, Uruguai e Paraguai (Rodrigues *et al.*, 2022).

Recentemente, um estudo metagenômico identificou a presença de ácido desoxirribonucleico (DNA) de vírus emergentes nesses ectoparasitas, mostrando que os carrapatos também podem contribuir para a transmissão de novas doenças, que precisam ser acompanhadas para prevenção de surtos (Cabeza *et al.*, 2025).

Os carrapatos servem como reservatórios naturais para os vírus, transmitindo-os por meio de sua picada para diferentes hospedeiros, como os animais selvagens, domésticos e humanos, causando doenças graves como o vírus da encefalite transmitida por carrapatos (TBEV), o vírus da febre hemorrágica da

Crimeia-Congo (CCHFV) e o vírus da doença dos ovinos de Nairóbi (NSDV) (Liu *et al.*, 2022).

Como meio de controle desses agentes, os Médicos Veterinários orientam aos tutores de animais que administrem periodicamente produtos acaricidas para os estágios de vida do parasita (Becker *et al.*, 2019).

Normalmente os produtos são tópicos (xampus, *spot-on*, sprays), orais ou injetáveis (Tinkruejeen *et al.*, 2019), e agem como repelentes, impedindo a fixação do ectoparasita no hospedeiro, e/ou matando o mesmo após ingestão sanguínea (Cvejić *et al.*, 2017).

Segundo Raynal *et al.* (2015), os acaricidas começaram a ser utilizados mundialmente de forma sistêmica em 1896. Pelo seu uso indiscriminado, logo começaram a se tornar resistentes, sendo necessária a criação de novos produtos.

Em 1946 foram introduzidos ao mercado os organoclorados, logo após em 1947 os ciclodienos e toxafenos, em 1975 as formamidinas, em 1977 os piretróides, e na década de 1980 as lactonas macrocíclicas (LM). Nos anos 2000, foi lançado o fipronil (Fisara; Guerino; Sun, 2019), sendo amplamente utilizado. Nas últimas décadas, os laboratórios de saúde animal se dedicaram ao desenvolvimento de produtos administrados por via oral, chegando em 2010 a classe das isoxazolinias (Gassel *et al.*, 2014). A facilidade da administração se tornou um fator chave para a adesão ao tratamento pelos tutores.

Até 1980, o Brasil não contava com nenhum carrapaticida comercial com recomendação específica para o tratamento em cães. Hoje, já existem vários produtos disponíveis, com diferentes formulações e apresentações, gerando um faturamento significativo para a indústria farmacêutica veterinária (Rodrigues, 2017).

As formulações tópicas *spot-on* representaram um grande avanço na década de 1990 e, recentemente, foram desenvolvidas formulações orais mastigáveis para controle de pulgas e carrapatos. Dependendo da palatabilidade, os cães podem consumi-los espontaneamente, facilitando a administração (Beugnet; Liebenberg; Halos, 2015). Esses medicamentos atuam de modo que um comprimido ou pipeta de tamanho único possa ser fornecido para animais dentro de uma faixa específica de peso (Drag *et al.*, 2014).

O sucesso de um antiparasitário sistemicamente ativo depende na maioria das vezes das propriedades farmacocinéticas das espécies alvo. A velocidade e a duração da ação são determinadas pela absorção, distribuição, metabolização e

excreção do agente antiparasitário *in vivo* (Kunkle *et al.*, 2014). Sendo assim, a eficiência de um acaricida é definida com base no número de carrapatos mortos após o tratamento (Mutavi *et al.*, 2021).

De modo geral, a maioria dos acaricidas existentes tem como alvo o sistema nervoso do carrapato (Lees *et al.*, 2014). Os impulsos nervosos são desordenados pelo prolongamento da ativação dos canais de sódio nas membranas neuronais, fazendo com que os órgãos sensoriais e as terminações nervosas do parasita respondam de forma particularmente sensível provocando um estado de hiperexcitação (Roma *et al.*, 2013).

De acordo com o Comitê de Ação de Resistência a Inseticidas (IRAC, 2017), os medicamentos podem ser divididos em quatro grupos distintos, conforme com seu mecanismo de ação e seus alvos fisiológicos.

O primeiro grupo, com maior número de medicamentos disponíveis, afeta o sistema nervoso e os músculos do ectoparasita, incluindo a acetilcolinesterase que é inibida por carbamatos e organofosforados, canais de sódio controlados por ácido gama-aminobutírico (GABA) (organoclorados e ciclodienos), moduladores de canais de sódio (piretróides, piretrinas, dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) e metoxicloro), moduladores alostéricos de cloreto controlados por glutamato (avermectinas (AVM) e milbemicinas), e agonistas do receptor de octopamina, como o amitraz. Acaricidas que atuam nesses alvos geralmente são de ação rápida (IRAC, 2017).

O segundo grupo tem como objetivo inibir o crescimento do parasita, como as benzoilureias e buprofezina, que atuam na polimerização e biossíntese da quitina e inibidores da acetil-CoA carboxilase (derivados do ácido tetrônico e tetrâmico), agindo como reguladores de crescimento, normalmente de ação lenta a moderadamente lenta (IRAC, 2017).

Já o terceiro, atua no sistema respiratório e costumam ter ação rápida, afetando a adenosina trifosfato (ATP) sintase mitocondrial (diafentiurão, acaricidas organoestânicos, propargite), fosforilação oxidativa por interrupção do gradiente de prótons (dinitrofenóis e sulfloramida) e inibidores do complexo mitocondrial (carboxanilidas, fosfetos, cianetos, bifenazato, hidrametilona) (IRAC, 2017).

O quarto grupo é representado por medicamentos como a azadiractina, enxofre e polissulfeto de cálcio, com mecanismos ainda desconhecidos (Cabeza *et al.*, 2025).

Os derivados macrocíclicos da lactona, as avermectinas (ivermectina, doramectina, abamectina, selamectina e eprinomectina) e milbemicinas (moxidectina), começaram a ser utilizados na década de 80. São produtos obtidos através da fermentação de bactérias do gênero *Streptomyces* (Segundo, 2017). Possuem atividades inseticidas, acaricidas e nematicidas com indicação para diversas espécies como bovinos, equinos, caprinos, ovinos, caninos e felinos (Salman *et al.*, 2022).

Segundo Evangelista-Martínez e Moreno-Enríquez (2007), as LM possuem duas classificações: sintéticos (ivermectina e moxidectina) e bio sintéticos (doramectina); ambas apresentam mecanismo de ação e propriedades farmacológicas semelhantes e possuem atividade contra helmintos e ectoparasitas.

Com seu amplo uso no meio veterinário, as vendas anuais ultrapassaram um bilhão de dólares nas últimas duas décadas. Isso se deve principalmente pelas amplas apresentações comerciais disponíveis: comprimido, suspensão ou injetável (Salman *et al.*, 2022). Em apenas dois anos após sua entrada no mercado, se tornou o produto veterinário mais vendido (Souza; Guimarães, 2022).

As primeiras pesquisas sugeriam que as LM atuavam apenas na modulação da neurotransmissão mediada por GABA, mas estudos consideram que elas também se ligam seletivamente aos canais de cálcio mediados por glutamato, pelos quais têm grande afinidade, provocando aumento da permeabilidade celular aos íons de cloro e bloqueio neuromuscular, resultando assim em paralisia e morte do parasito (Silva *et al.*, 2008).

O GABA nos mamíferos são encontrados apenas no cérebro, e ainda que os utilizem como neurotransmissores, estes não costumam causar efeitos tóxicos por não atravessarem a barreira hematoencefálica, o que demonstra uma elevada segurança quando utilizado na dose recomendada (Delayte *et al.*, 2006).

As avermectinas são contraindicadas para algumas raças de cães como *Collie*, *Pastor de Shetland*, e *Australian Sheepdog*, uma vez que podem apresentar sinais neurológicos como convulsão, tremores, letargia, ataxia, salivação, ocasionando até a morte (Roulet *et al.*, 2003). Essa neurotoxicidade ocorre por meio da associação da glicoproteína-P, que codificada pelos genes de resistência a múltiplas drogas (MDR1) agem em diversas locais do organismo desses animais, atuando na absorção e excreção dos fármacos (Pires *et al.*, 2021).

A doramectina (25-ciclohexil-5-O-demetil-25-de (1-metilpropil) AVM A1a, é produzida por uma técnica chamada biossíntese mutacional, utilizada para preparar avermectinas modificadas na posição C-25 pela fermentação de *Streptomyces avermectinius* (Salman *et al.*, 2022).

Foi introduzida comercialmente em 1993, tendo aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA). Possui propriedades físico-química de alta lipofilicidade, o que permite uma maior permanência na circulação e maior tempo de ação. A administração na dose de 0,2 mg/kg mostra-se eficiente para o controle de carrapatos em cães. Sua principal via de metabolização é a hidroxilação pelo fígado, e sua excreção ocorre por via biliar, aonde vai para o intestino e é eliminada através das fezes (DeRosa *et al.*, 2023). Possui meia vida plasmática duas vezes maior do que a ivermectina, com menor resistência e com proteção residual maior, que varia com a espécie parasitária (Santos *et al.*, 2017).

Os avanços na pesquisa para o controle ectoparasitológico trouxeram novos medicamentos terapêuticos para uso clínico, como o afoxolaner [4-{5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4, 5-dihidro-1, 2-oxazol-3-il]-N-{2-oxo- 2-[(2, 2, 2-trifluoroetil)amino]etil}-1-naftamida], membro de uma das mais novas classes de antiparasitários conhecidos como isoxazolinas, disponível comercialmente em formulação oral (Smith *et al.*, 2020).

Após a administração na dose de 2,5mg/kg, o afoxolaner é rapidamente absorvido na circulação sistêmica, onde o composto se torna ativo contra pulgas e carrapatos que se alimentam do sangue (Kunkle *et al.*, 2014). A biodisponibilidade absoluta é de 88%. A concentração máxima média (Cmax) é 1822 ± 165 ng/ml no plasma em 2 a 6 horas (Tmáx), após a administração na dose de 2,5 mg/kg. Possui ampla dispersão nos tecidos, com um volume de distribuição de 2,6 ± 0,6 l/kg e um valor de depuração sistêmica de 5,0 ± 1,2 ml/h/kg. A semivida terminal no plasma é aproximadamente de 2 semanas no cão (European Medicines Agency, 2019). Uma única dose de afoxolaner atinge >90% de eficiência contra *R. sanguineus* em 48 horas e por até 28 dias e as eficácias variam de 86,4% a 99,5% em 24 horas até 4 semanas (Tinkruejeen *et al.*, 2019).

O medicamento tem alta afinidade pelas proteínas plasmáticas (> 99%), enquanto o restante se distribui pelos tecidos. Sua metabolização ocorre lentamente pelo fígado e é eliminado do organismo através de excreção biliar (> 99% da eliminação através das fezes). Embora haja a eliminação renal, esta é bem limitada

(< 1%). A lenta eliminação permite longa meia-vida nos cães, de 9 a 14 dias, e persistente atividade ectoparasiticida (Kunkle *et al.*, 2014).

Essa molécula foi desenvolvida exclusivamente para a medicina veterinária, atuando através do bloqueio dos receptores GABA e de canais de cloro modulados por glutamato, nas membranas das células nervosas dos parasitas (Buckingham *et al.*, 2005). Durante o repasto sanguíneo os carrapatos ingerem o medicamento, que tem como alvo o sistema nervoso sendo, portanto, um princípio ativo sistêmico (Shoop *et al.*, 2014).

O fármaco se liga aos canais de cloro, onde se encontram antagonistas dos receptores GABA. Sua ação neste sítio específico consiste em bloquear o fluxo de íons de cloro nas membranas celulares, inibindo o disparo de novos potenciais de ação. Também foi demonstrada a ligação aos canais de cloro modulados por glutamato. A prolongada hiperexcitação induzida pelo afoxolaner resulta em atividade descontrolada do sistema nervoso central (Shoop *et al.*, 2014), provocando um excesso de estimulação neuronal e assim a morte do artrópode (Tinkruejeen *et al.*, 2019).

Apesar de os canais de cloro com receptores GABA também serem alvos dos fármacos da classe das avermectinas, fipronil e ciclodienos (dieldrina), o afoxolaner tem como alvo um lugar distinto dentro do complexo proteico pentamérico no qual o canal de cloro está situado (Shoop *et al.*, 2014)

Em um estudo de resistência cruzada utilizando insetos portadores da mutação genética RDL, resistente à dieldrina (gene codificante do canal receptor de GABA em canais de cloro), o autor não encontrou evidência de resistência cruzada ao afoxolaner em comparação à dieldrina, o que demonstra que o afoxolaner atua num receptor específico (Buckingham *et al.*, 2005).

Novos produtos mais eficazes e de rápida ação são importantes para diminuir a irritação produzida diretamente pelos carrapatos e minimizar o risco de transmissão de doenças como a *Ehrlichia canis*, que pode ocorrer a partir de 3 horas após a fixação do *Rhipicephalus sanguineus* no cão (Cvejić *et al.*, 2017).

Ainda não há informações sobre a frequência das aplicações, porém, sabe-se que no Brasil, a comercialização desses medicamentos para cães e gatos atingiu US\$ 65 milhões em 2017, demonstrando um uso excessivo desses produtos e conseqüentemente o desenvolvimento de resistência a essas moléculas (Becker *et al.*, 2019).

A resistência nos artrópodes teve seu primeiro relato em 1914, quando *Quadraspidotus perniciosus*, conhecido popularmente como Piolho-de-São-José se mostrou resistente ao enxofre (Nogueira; Melville, 2020).

O carrapato bovino *Rhipicephalus microplus* apresentou resistência descrita por Freire em 1950, no Rio Grande do Sul, contra o acaricida da classe dos arsenicais. Esses compostos logo foram substituídos por produtos de maior eficácia e segurança, pois exigiam cuidados de manejo devido a riscos de intoxicação (Ferreto, 2013).

O primeiro relato de resistência a acaricidas em *Rhipicephalus sanguineus* ocorreu no Panamá, apresentando adaptação a permetrina, DDT, coumafos e amitraz (Miller *et al.*, 2001).

Acredita-se que a resistência dos carrapatos aos acaricidas ocorreu principalmente por seu uso incorreto contínuo, tendo em vista que antigamente não existiam produtos desenvolvidos exclusivamente para os caninos. Com isso, eram utilizados medicamentos para uso em bovinos e equinos ou produtos para desinfecção ambiental, sem doses e formas de aplicações pré-estabelecidas (Fernandes *et al.*, 2007).

A escolha de um medicamento quase nunca se baseia em evidências experimentais, mas sim na impressão do responsável do animal quanto a sua eficácia (Becker *et al.*, 2019).

Conforme Torres (2008), os principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de resistência nos carrapatos incluem o aumento da frequência de utilização, o uso prolongado e/ou indiscriminado e a escolha do produto. Githaka *et al.* (2022) citam que fatores como genética e a dinâmica das populações também podem contribuir para a resistência.

Fenótipos resistentes podem manifestar-se ocasionalmente, produzindo populações de carrapatos que são resistentes a muitas dessas classes acaricidas. Também há relatos de carrapatos partenogenéticos, ou seja, que podem espalhar seus genes de resistência para as futuras gerações (Cabeza *et al.*, 2025).

A evolução adaptativa de sobrevivência dos carrapatos pode ser explicada por diversos fatores. De acordo com Ferreto (2013), os carrapatos desenvolvem mecanismos comportamentais e fisiológicos para resistir à pressão de seleção, como a redução da penetração cuticular do medicamento, detoxificação celular, quando o carrapato resistente é capaz de eliminar o produto acaricida de seu

organismo via mecanismos celulares enzimáticos (citocromo P450 monooxigenase; esterases e o glutathione S-transferases), e insensibilidade no local de ação, aonde mutações genéticas podem provocar alterações na sequência de nucleotídeos, afetando a capacidade das moléculas acaricidas de se ligarem aos seus sítios de ação (Koller *et al.*, 2019).

A resistência medicamentosa é definida como um conjunto de características hereditárias específicas em uma população de ectoparasitas expostos a um acaricida, ocasionando um aumento importante na porcentagem da população que permanecerá viva após uma exposição padrão recomendada (Dzemo; Thekiso; Vudriko, 2022).

O controle dos carrapatos é um problema constante, onde o valor comercial dos produtos também tem papel importante, pois acaricidas habituais e com menores custos geralmente são os que causam maior potencial de resistência. Em contrapartida, medicamentos mais atuais tendem a ter valores maiores, o que os torna inacessíveis para alguns países e classes sociais (Cabeza *et al.*, 2025).

Com o aumento expressivo da resistência dos artrópodes a vários princípios ativos, muitos estudos vêm sendo realizados a fim de buscar uma solução para esse problema, bem como várias metodologias estão sendo testadas para avaliar a eficiência dos medicamentos (Veiga *et al.*, 2012).

Casos evidentes de resistência requerem confirmação por testes de bioensaios *in vitro* (Githaka *et al.*, 2022), que permitem determinar as características da população em relação a um ou mais princípios ativos. Essas metodologias são conhecidas no Brasil como biocarrapaticidograma. Existem várias técnicas desenvolvidas, como o teste de imersão de larvas (TIL), descrito por Shaw (1966) e modificado por Sabatini *et al.* (2001), teste do pacote de larvas (TPL) (Stone; Haydock, 1962), e o teste de imersão de adultos (TIA) (Drummond *et al.*, 1973).

De acordo com a FAO (2004) - Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação, os bioensaios devem ser práticos, econômicos e fornecer resultados confiáveis e precisos. Para isso, a organização recomenda o uso do teste de pacote larval e o teste de imersão de adultos como métodos padrão. O TPL demanda um tempo considerável para ser concluído, levando no mínimo 35 dias para produzir uma quantidade suficiente de larvas com idades entre 7 e 14 dias. Já o TIA, apesar de ser executado com maior rapidez, sua aplicação é restrita em situações em que a frequência de resistência é baixa, pois a dificuldade em obter

uma quantidade necessária de carrapatos fêmeas ingurgitadas pode ser um problema (Githaka *et al.*, 2022).

Embora esses testes sejam reconhecidos, é importante considerar que eles não possuem sensibilidade suficiente para identificar o surgimento da resistência em seus estágios iniciais e podem demandar tempo para apresentar os resultados (Evans *et al.*, 2024).

O controle dos carrapatos se tornou um grande desafio que exige atenção e a implementação de novas estratégias e técnicas mais eficientes. Para obter sucesso, é essencial considerar aspectos como o ciclo de vida do parasita, as variações climáticas e sua dinâmica populacional. A rotação de acaricidas e a combinação de diferentes classes podem contribuir para preservar a eficácia dos princípios ativos disponíveis (Githaka *et al.*, 2022). Além disso, o monitoramento das populações por meio de testes *in vitro* é fundamental para a identificação precoce da resistência aos acaricidas (Veiga *et al.*, 2012).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e avaliar a efetividade de um biocarrapaticidograma baseado na alimentação *in vitro* de carrapatos *Rhipicephalus sanguineus*.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Analisar os parâmetros biológicos (tamanho, peso, tempo de sobrevivência e ingestão sanguínea) e reprodutivos (dias de postura, percentual de eclosão e peso da massa de ovos);
- b) Testar duas classes de acaricidas (afoxolaner associado a milbemicina e a doramectina), com essa metodologia;
- c) Analisar a resistência e susceptibilidade dos carrapatos a esses princípios ativos.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Para realização de testes *in vitro* de verificação de resistência à princípios ativos de acaricidas usados em cães, foram coletadas manualmente aproximadamente 250 teleóginas de carrapatos, em fase intermediária de ingurgitamento. Os carrapatos foram removidos diretamente de cães infestados, selecionados em áreas rurais e urbanas de diversos municípios do Oeste do Paraná, considerando apenas animais que não haviam recebido tratamento para o controle de ectoparasitas. As teleóginas foram acondicionadas em frascos com tampa de rosca e perfurados para permitir a entrada de ar. Os frascos foram armazenados em caixa isotérmica e transferidos para o Laboratório de Doenças Parasitárias da Universidade Federal do Paraná – Campus Palotina.

Os espécimes foram classificados com auxílio do estereomicroscópio, baseando-se nas características morfológicas de acordo com a chave de identificação proposta por Barros-Battesti, Arzua e Bechara (2006). As fêmeas de *Rhipicephalus sanguineus* foram separadas de acordo com o tamanho, peso e viabilidade (motilidade espontânea). De acordo com dados obtidos em experimentos anteriores, foram consideradas aptas as teleóginas com peso entre 0,064 e 0,096mg, tamanho de 4,15 a 6,12mm, e que estivessem ativas, apresentando boa movimentação. Os exemplares foram lavados em água destilada corrente, com auxílio de uma pinça, secos cuidadosamente em papel toalha e acondicionados em frascos com tampa de rosca, que foram armazenados em geladeira até o momento de sua utilização.

Foram selecionados dois carrapaticidas de grupos farmacológicos distintos, largamente utilizados para o controle de carrapatos na região. Os medicamentos comerciais escolhidos foram o Nexgard Spectra®, um afoxolaner associado a milbemicina, da classe das isoxazolinas e o Dorax Pet®, doramectina, da classe das lactonas macrocíclicas.

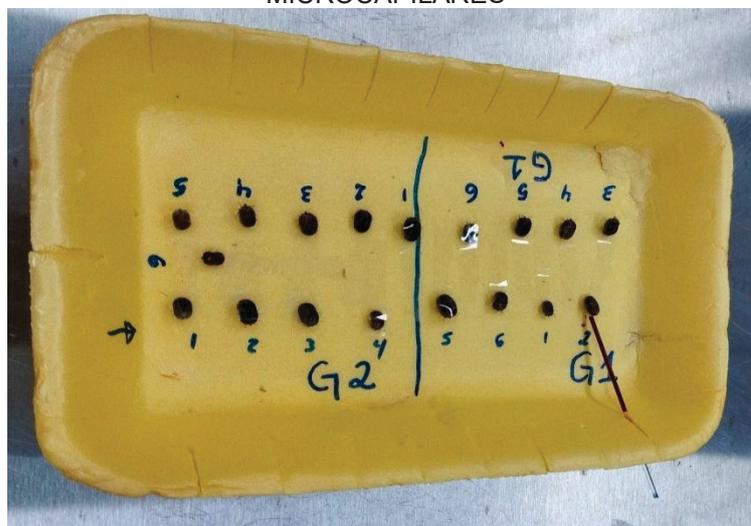
Como esses produtos têm ação sistêmica, foram selecionados 3 cães hígdidos que nunca haviam recebidos tais medicamentos para o controle de carrapatos, e que estavam sem receber qualquer tipo de droga a pelo menos 90 dias. Os cães foram então medicados com as drogas comerciais, de acordo com as especificações do fabricante. O terceiro cão não recebeu nenhum medicamento e foi usado como controle. Após o período de biodisponibilidade da droga no plasma,

sendo de 2 a 6 horas para o afoxolaner associado a milbemicina e 3 a 4 horas para a doramectina, foi colhida uma amostra de sangue por venopunção braquial, de aproximadamente 20mL usando como anticoagulante o citrato de sódio 2,5%. A escolha pela utilização desse anticoagulante foi baseada em estudos anteriores conduzidos em nosso laboratório (dados não publicados) que demonstraram que o EDTA comprometia a viabilidade dos carrapatos. O sangue obtido foi armazenado em geladeira até o momento de sua utilização.

As teleóginas armazenadas na geladeira foram retiradas para temperatura ambiente até que recuperassem sua vitalidade, foram selecionadas de acordo com sua capacidade de movimentação e separadas em grupos com 10 espécimes cada, sendo um grupo teste para o afoxolaner com milbemicina (grupo I, que foram feitas triplicatas: I-A, I-B e I-C), um grupo teste para a doramectina (grupo II, que foram feitas em triplicata: II-A, II-B e II-C), e um grupo controle (grupo III).

Cada exemplar de cada grupo foi então fixado pelo dorso, com auxílio de fita adesiva, a uma bandeja de isopor, que foi adaptada para que pudesse nela ser encaixado um tubo microcapilar (usado para determinação do hematócrito), que continha o sangue colhido dos cães que foram selecionados para receber o medicamento. O sangue com o citrato de sódio foi retirado da geladeira para atingir a temperatura ambiente e preencher o microcapilar e encaixá-lo na bandeja onde as teleóginas foram afixadas.

FIGURA 1 – FÊMEAS DE *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS* FIXADAS EM BANDEJA DE ISOPOR DURANTE O PROCESSO DE ALIMENTAÇÃO ARTIFICIAL POR MEIO DE TUBOS MICROCAPILARES



FONTE: A autora (2025).

Cada microcapilar recebeu aproximadamente 70 microlitros ( $\mu\text{L}$ ) de sangue, sendo 10 microcapilares para o grupo I, 10 microcapilares para o grupo II e 10 microcapilares para o grupo III. Os microcapilares contendo o sangue foram cuidadosamente posicionados da forma com que as teleóginas pudessem introduzir seu hipostômio e completar seu ingurgitamento com o sangue referente a cada grupo farmacológico testado.

FIGURA 2 - FÊMEAS DE *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS* SUBMETIDAS À ALIMENTAÇÃO ARTIFICIAL POR MEIO DE TUBOS MICROCAPILARES



FONTE: A autora (2025).

Figura 3 - VISUALIZAÇÃO MICROSCÓPICA DA ALIMENTAÇÃO IN VITRO DE FÊMEAS DE *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS* POR MEIO DE TUBOS MICROCAPILARES CONTENDO O SANGUE DE CÃES



FONTE: A autora (2025).

Uma vez completa, a bandeja foi levada à estufa controlada (B.O.D) mantidas a uma temperatura de 27-28°C e aproximadamente 85% de umidade relativa para permitir completar seu desenvolvimento até a oviposição.

As bandejas foram observadas diariamente e o microcapilar contendo o sangue com o princípio ativo a ser testado era substituído todos os dias. Os parâmetros de volume sanguíneo no microcapilar e viabilidade (motilidade) dos carrapatos foram observados até o 14º dia. As teleóginas que paravam de se alimentar e ainda continuavam vivas foram transferidas para placas de Petri e mantidas em estufa nas mesmas condições de temperatura, umidade e exposição ao fotoperíodo (dia/noite), por mais 14 dias, até que terminassem a postura e eclosão. A massa de ovos produzida foi retirada da placa, transferida para microtubos tipo Eppendorff® e mantida nas condições para que a taxa de eclosão pudesse ser estimada. Diariamente as placas e tubos eram observados e após os 28 dias de armazenamento em estufa, os carrapatos que não apresentassem movimento espontâneo, eram considerados mortos.

#### 4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foi utilizado o software SPSS v. 20.0. As variáveis quantitativas foram analisadas quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Quando apresentaram distribuição normal, foram descritas pela média e desvio padrão; caso contrário, pela mediana e intervalo interquartil. A comparação entre grupos foi feita por ANOVA, seguido do teste *post hoc* de Tukey, para distribuições normais, e pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido de Dunn-Bonferroni, para distribuições assimétricas. As correlações foram avaliadas pelo coeficiente de Pearson para dados paramétricos e Spearman para não paramétricos.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um dos principais problemas para poder avaliar a resistência à medicamentos é estabelecer a metodologia aplicada, dada a diversidade de mecanismos de ação das drogas existentes. O biocarrapaticidograma, descrito por Drummond *et al.* (1973), foi idealizado para o teste de produtos usados em banheiros carrapaticidas desde o século XIX. O mecanismo de ação dos acaricidas dependia do contato com o carrapato, e assim o princípio da imersão dos espécimes na solução com o medicamento foi estabelecido. Com o avanço da farmacologia, novas drogas e mecanismos de ação foram propostas e a necessidade de criação de novos testes passa a ser fundamental para o estudo da resistência medicamentosa. Não faz sentido que uma droga de ação sistêmica seja diluída em solução aquosa, para que seja testada sob imersão como propõe Drummond *et al.* (1973). O fármaco de ação sistêmica precisa ser absorvido, biodisponibilizado e biotransformado para que apresente o efeito desejado. Assim é necessário avaliar a concentração plasmática do princípio ativo para discutirmos os mecanismos de resistência.

Shoop *et al.* (2014) investigaram o modo de ação do afoxolaner utilizando a técnica de alimentação *in vitro*, seguido pela avaliação *in vivo* deste composto no controle de pulgas e carrapatos em cães, demonstrando que a molécula apresentou uma potência superior à de qualquer outro composto previamente avaliado por esse método, incluindo as avermectinas. Nesse estudo, a alimentação *in vitro* foi realizada através de membranas de sangue contendo o princípio ativo, conforme descrito por Zakson *et al.* (2001). Os espécimes foram mantidos em condições controladas para alimentação artificial, utilizando três tipos de gaiolas de tamanhos distintos. A parte superior de cada gaiola foi posicionada sobre um alimentador de sangue para insetos denominado Rutledge, equipado com uma membrana de Parafilm®, permitindo que se alimentassem com o sangue bovino contendo citrato de sódio.

Apesar de amplamente utilizada, a técnica de alimentação por membrana artificial ainda é muito limitada e exige adaptações constantes, como por exemplo, a necessidade de modificar a espessura e composição da membrana para diferentes espécies de carrapatos. Sua aplicação se torna mais difícil devido a interferência de fatores ambientais como a temperatura e umidade, sendo que a membrana deve ser cuidadosamente preparada para imitar a pele do hospedeiro, prevenindo

ressecamento e degradação. Além disso, algumas espécies não se alimentam adequadamente com determinados materiais, apresentando dificuldades para iniciar a sucção. Portanto, a técnica de alimentação por tubo microcapilar utilizada em nosso estudo mostra ser um método confiável para a alimentação dos carrapatos, superando algumas das limitações associadas ao uso de membranas artificiais.

Em estudo conduzido por Tinkruejeen *et al.* (2019), os pesquisadores avaliaram a efetividade do afoxolaner e da ivermectina no controle de *Rhipicephalus sanguineus* em cães naturalmente infestados. O primeiro experimento comparou os dois parasiticidas em cães com infestação moderada a intensa (< 500 carrapatos) enquanto o segundo avaliou apenas o afoxolaner em cães com infestação muito intensa (> 500 carrapatos). Em ambos os casos, o afoxolaner manteve uma eficácia superior a 90% ao longo de 84 dias. Já no grupo tratado com ivermectina, a eficácia foi inferior a 50%. Esses resultados corroboram os apresentados em nosso estudo, onde a associação do afoxolaner com a milbemicina, também foi mais efetiva que o uso da doramectina.

O Grupo Controle (Grupo III) apresentou uma média de sobrevivência significativamente maior em comparação aos grupos tratados com afoxolaner com milbemicina (Grupo I) e doramectina (Grupo II) ( $p < 0,001$ ), demonstrando que os medicamentos utilizados foram capazes de reduzir o tempo de sobrevivência do *R. sanguineus* (Tabela 1).

TABELA 1 - ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DOS DIAS DE SOBREVIVÊNCIA, PESO DA MASSA DOS OVOS, PERCENTUAL DE ECLOSÃO E CONSUMO DE SANGUE DE CARRAPATOS *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS*, COLHIDOS DE CÃES, E QUE FORAM SUBMETIDOS A TRATAMENTOS COM AFOXOLANER ASSOCIADO A MILBEMICINA E DORAMECTINA, E GRUPO CONTROLE

|                        | <b>Afoxolaner +<br/>Milbemicina<br/>Grupo I</b> | <b>Doramectina<br/>Grupo II</b>  | <b>Controle<br/>Grupo III</b>    |
|------------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|
| Dias de sobrevivência  | 4 (2-5) <sup>a</sup>                            | 5 (3-6) <sup>a</sup>             | 10 (7-12) <sup>b</sup>           |
| Peso massa de ovos (g) | 0,053 (0,034-0,082) <sup>a</sup>                | 0,077 (0,066-0,092) <sup>a</sup> | 0,955 (0,885-1,405) <sup>b</sup> |
| % eclosão              | 70 (10-75)                                      | 65 (50-74)                       | 80 (63-80)                       |
| Consumo sangue (%)     | 75 (50-75)                                      | 75 (50-75)                       | 75 (50-100)                      |

Letras distintas na linha indicam diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

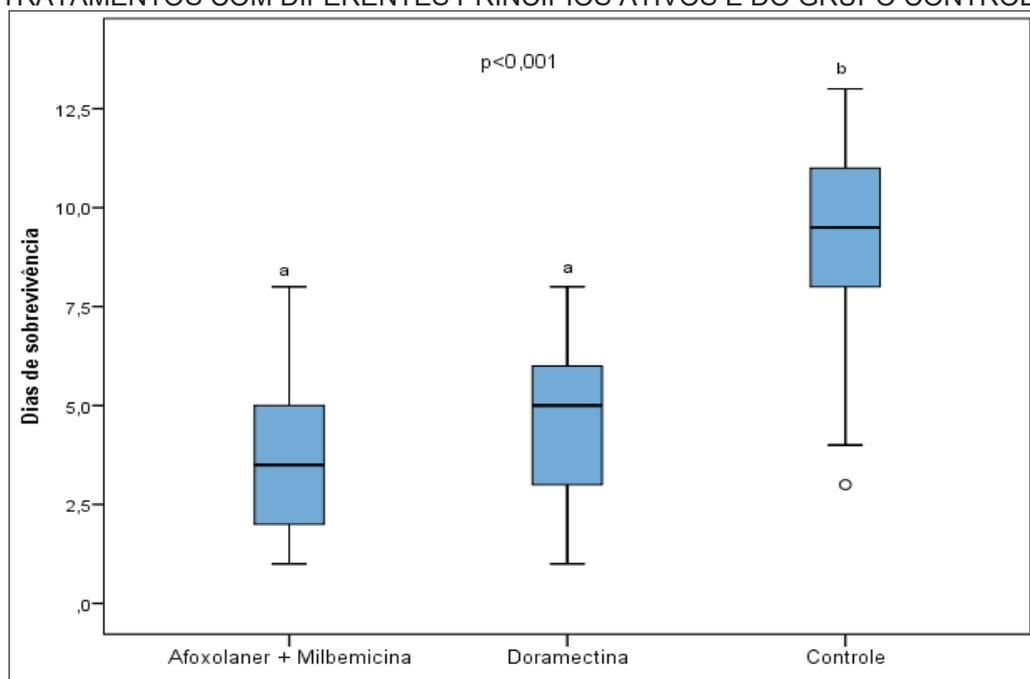
FONTE: A autora (2025).

Apesar da redução na sobrevivência, algumas fêmeas ainda foram capazes de completar seu ciclo reprodutivo nos grupos tratados. Nesses grupos (I e II), o consumo de sangue não apresentou diferença estatística em relação aos carrapatos

que não sobreviveram, além de ocorrer oviposição, cuja taxa de eclosão também não mostrou diferença estatística.

As análises do tempo de sobrevivência dos carrapatos submetidos a diferentes tratamentos revelaram variações importantes entre os grupos. O Grupo I e II apresentaram uma redução expressiva na sobrevivência dos carrapatos em comparação ao Grupo III, demonstrando a efetividade dos princípios ativos testados. O grupo II mostrou uma distribuição mais simétrica, sugerindo que a mortalidade dos carrapatos ocorreu de maneira mais uniforme, reforçando a ação dos acaricidas. Já no Grupo III a sobrevivência dos carrapatos foi significativamente maior, com ampla variação entre os indivíduos, visto que estes não receberam nenhum medicamento (Gráfico 1).

GRÁFICO 1 – ANÁLISE DE COMPARAÇÃO DOS DIAS DE SOBREVIVÊNCIA DOS CARRAPATOS *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS* COLHIDOS DE CÃES QUE FORAM SUBMETIDOS A TRATAMENTOS COM DIFERENTES PRINCÍPIOS ATIVOS E DO GRUPO CONTROLE



Letras distintas indicam diferenças estatisticamente significativas.

FONTE: A autora (2025).

Diversas pesquisas destacam a influência de algumas condições, como a temperatura, na sobrevivência e no ciclo de vida dos carrapatos. Dantas-Torres *et al.* (2010) realizaram um estudo *in vitro* expondo os ovos de *Rhipicephalus sanguineus* em baixas temperaturas, verificando que estes foram sensíveis à exposição, o que poderia ser um fator limitante para o estabelecimento de populações deste carrapato em regiões mais frias. Entretanto, Dias (2013) investigou os efeitos da temperatura

sobre o mesmo carrapato, utilizando fêmeas incubadas em estufa individualmente, a 80% de umidade relativa, avaliando os parâmetros biológicos e reprodutivos. O autor observou que as temperaturas mais baixas prolongaram as etapas biológicas e reduziram a eficácia reprodutiva, permitindo a sobrevivência do carrapato durante períodos frios. A temperatura constante de 15°C impediu a embriogênese, mas ainda permitiu a postura de ovos férteis e viáveis. Esses fatores, aliados ao comportamento nidícola do parasita, que busca abrigo em ninhos, tocas ou refúgios dos hospedeiros, asseguram sua sobrevivência em áreas mais frias.

Gomes *et al.* (2024) utilizaram fêmeas ingurgitadas de *Rhipicephalus microplus* e realizaram o teste de imersão em adultos (TIA) com adaptações para avaliar a influência da luz solar na reprodução. O grupo de tratamento foi imerso no fotossensibilizador (PS) por 5 minutos e irradiado com luz solar direta por 30 minutos. Três grupos controles foram avaliados: (I) fêmeas tratadas com diluente e expostas à luz solar; (II) fêmeas tratadas com diluente no escuro; e (III) fêmeas tratadas com solução de PS no escuro. Após a inativação fotodinâmica, os grupos foram incubados na ausência de luz por 15 dias a 80% de umidade relativa. Os parâmetros reprodutivos (massa de ovos e eclosão larval) foram avaliados no 15º e 25º dia, respectivamente. A inativação fotodinâmica utilizando o fotossensibilizador, aplicada sob luz solar, foi eficaz em comprometer os parâmetros reprodutivos das fêmeas. Esse processo resultou em uma diminuição na produção de ovos e na taxa de eclosão larval, o que, por sua vez, aumentou as taxas de controle da população de carrapatos, uma vez que a capacidade reprodutiva foi prejudicada e a sobrevivência das larvas foi reduzida. Em nosso estudo, os carrapatos foram mantidos em estufas com controle rigoroso de temperatura, umidade e fotoperíodo, a fim de minimizar a influência desses fatores nos resultados. Dessa forma, o efeito observado na sobrevivência dos carrapatos pode ser atribuído exclusivamente aos medicamentos utilizados, garantindo uma avaliação mais confiável.

Embora alguns espécimes dos Grupos I e II tenham sobrevivido, a eclosão ocorreu em um número pouco significativo e sem relação direta com o consumo de sangue. Esses achados indicam uma possível resistência aos princípios ativos testados, explicado por Koller *et al.* (2019), que afirmam que a cada vez que um acaricida é aplicado, ocorre uma pressão de seleção artificial sobre a população de carrapatos. Contudo, nem todos os parasitas serão sensíveis ao tratamento, visto

que alguns indivíduos possuem mutações aleatórias que lhes conferem resistência, permitindo sua sobrevivência.

Borges *et al.* (2001) observaram que o peso das teleóginas possui uma relação direta com o peso da postura, sendo que fêmeas de menor peso tendem a apresentar uma eficiência reprodutiva reduzida. Já Oliveira *et al.* (2019) em sua pesquisa realizada com a técnica de imersão de fêmeas ingurgitadas em solução acaricida, discordaram dos autores, não constatando uma relação entre o peso da fêmea com a postura e a massa de ovos, o que foi confirmado em nosso estudo, onde também não se observou uma correlação significativa entre o peso da fêmea e o peso da massa de ovos (Tabela 2).

TABELA 2 - ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DO TAMANHO, PESO E DIAS DE POSTURA DOS CARRAPATOS *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS*, COLHIDOS DE CÃES, E QUE FORAM SUBMETIDOS A TRATAMENTOS COM AFOXOLANER ASSOCIADO A MILBEMICINA E DORAMECTINA, E GRUPO CONTROLE

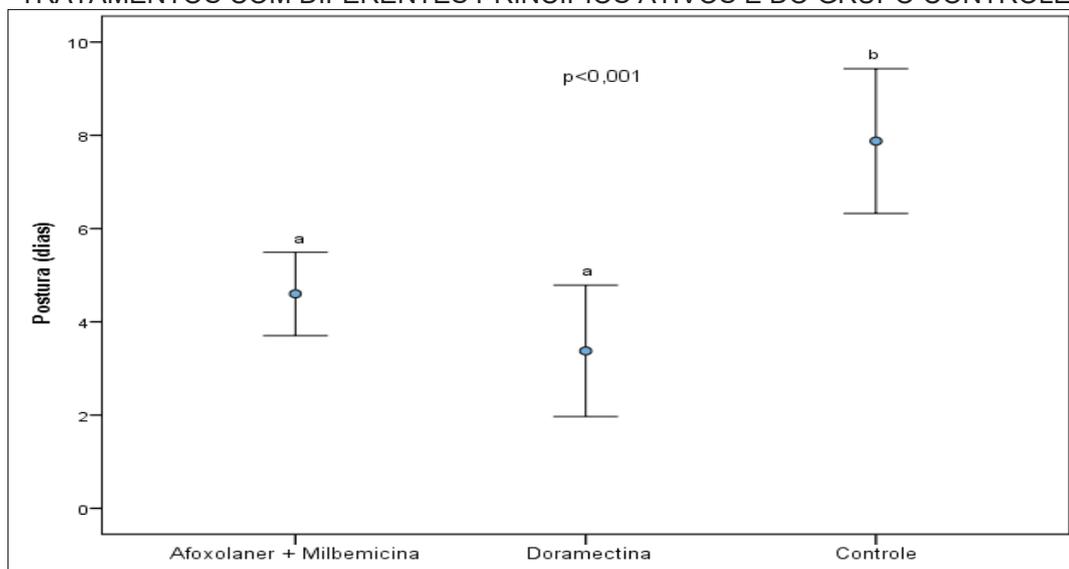
|                | <b>Afoxolaner +<br/>Milbemicina<br/>Grupo I</b> | <b>Doramectina<br/>Grupo II</b> | <b>Controle<br/>Grupo III</b> |
|----------------|---|---------------------------------|-------------------------------|
| Tamanho (mm)   | 5,08±0,34                                       | 5,25±0,51                       | 5,21±0,47                     |
| Peso (g)       | 0,076±0,008                                     | 0,077±0,009                     | 0,079±0,012                   |
| Postura (dias) | 4,60±0,89 <sup>a</sup>                          | 3,38±1,41 <sup>a</sup>          | 7,88±1,55 <sup>b</sup>        |

Letras distintas na linha indicam diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

FONTE: A autora (2025).

Os resultados ilustrados no Gráfico 2, indicam uma diferença significativa entre os Grupos I e II em relação ao Grupo III, este, apresentando um tempo de postura mais prolongado, demonstrando que os tratamentos influenciaram a reprodução dos carrapatos.

GRÁFICO 2 - ANÁLISE DE COMPARAÇÃO DOS DIAS DE POSTURA DOS CARRAPATOS *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS* COLHIDOS DE CÃES QUE FORAM SUBMETIDOS A TRATAMENTOS COM DIFERENTES PRINCÍPIOS ATIVOS E DO GRUPO CONTROLE



Letras distintas indicam diferenças estatisticamente significativas.

FONTE: A autora (2025).

O Grupo I e Grupo II apresentaram menor dispersão, com intervalos de confiança reduzidos, indicando menor variação nos tempos de postura, enquanto o Grupo III apresenta maior variabilidade nos dias de postura dos espécimes. Carneiro *et al.* (2015) avaliaram as práticas de manejo adotadas no controle de carrapatos em rebanhos leiteiros na região Norte de Minas Gerais, analisando a sensibilidade de *Rhipicephalus microplus* a diferentes acaricidas, incluindo as ivermectinas, pela técnica do biocarrapaticidograma. As teleóginas foram imersas nas soluções dos tratamentos, e após, mantidas em estufas durante 15 dias. Analisando os resultados, os autores observaram que, nos rebanhos aonde a ivermectina foi utilizada, houve uma redução significativa na postura, em comparação ao grupo controle, indicando que menos ovos foram depositados pelos carrapatos expostos ao tratamento. Além disso, a porcentagem de ovos que eclodiram foi reduzida, sugerindo que, mesmo com ovos depositados, estes, apresentaram menor viabilidade. Os achados apresentados sugerem que a classe das ivermectinas pode ter um efeito negativo na reprodução dos carrapatos, impactando na quantidade e na viabilidade dos ovos, como observado em nosso estudo.

Gaudêncio *et al.* (2017) avaliou os efeitos do fluazuron sobre o *Rhipicephalus microplus*, administrando uma formulação comercial tópica com o princípio ativo nos bovinos do grupo tratado, comparando-o com um grupo controle.

As fêmeas ingurgitadas foram coletadas em dias determinados, antes e após o tratamento dos animais. Foram analisados os mesmos parâmetros utilizados em nossa pesquisa, e observou-se uma diferença significativa no período de postura entre os grupos controle e tratado no oitavo dia, evidenciando uma redução decorrente do tratamento. Esse achado é semelhante ao observado neste estudo, no qual, apesar dos diferentes fármacos, os animais medicados também apresentaram um período de postura reduzido.

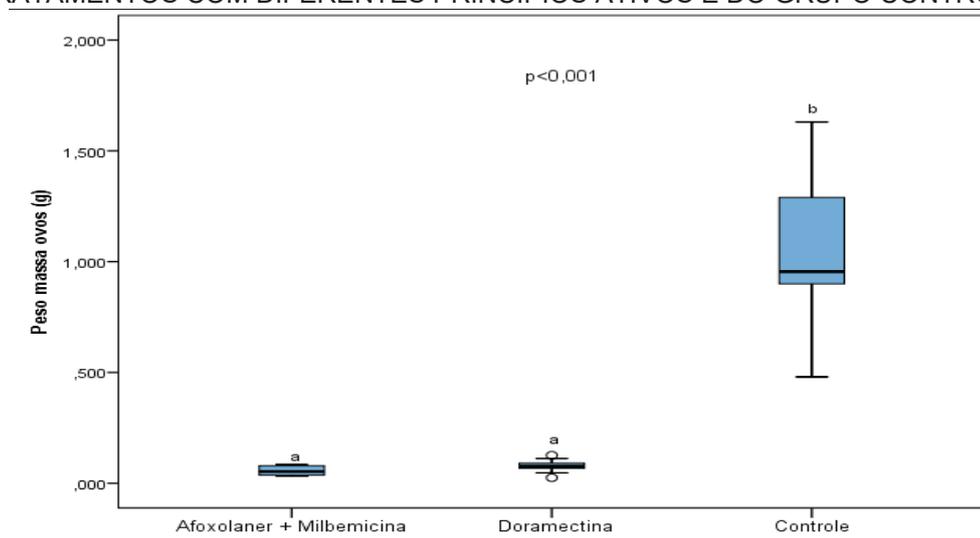
Silva *et al.* (2020) avaliaram a influência de diferentes princípios ativos (cipermetrina 0,1%, deltametrina 0,1%, associação clorpirifós + cipermetrina 0,125% e amitraz 0,2%) na sobrevivência das teleóginas de *Rhipicephalus microplus* e sua produção de ovos (viáveis e inviáveis), utilizando a técnica de imersão de adultos. Os resultados indicaram que, embora a associação clorpirifós + cipermetrina tenha reduzido o tempo de sobrevivência das teleóginas, não houve uma redução significativa no peso das fêmeas ou na massa de ovos. Isso sugere que, apesar da diminuição na longevidade das teleóginas, o impacto sobre a postura não foi tão expressivo. Assim os autores afirmam que o possível efeito de maior postura das fêmeas pode ter sido um fator compensatório, já que o tempo de vida reduzido não teve impacto negativo suficiente sobre a produção de ovos. Os resultados obtidos no presente estudo indicam que os produtos de ação sistêmica, como a doramectina e o afoxolaner, apresentam um mecanismo de ação distinto em comparação aos princípios ativos avaliados pelos autores. Enquanto eles observaram que a redução na longevidade das teleóginas não resultou em uma diminuição significativa na produção de ovos, nosso trabalho demonstrou que os carrapatos expostos aos medicamentos sistêmicos apresentaram uma redução na postura. Esse fato pode sugerir que a ação sistêmica das moléculas utilizadas em nosso trabalho interfere diretamente o desenvolvimento reprodutivo das fêmeas, reduzindo sua capacidade de postura. Diferente do efeito compensatório sugerido por Silva *et al.* (2020), onde a menor sobrevivência das teleóginas poderia ter levado a um aumento relativo na oviposição, nossos resultados indicam que a exposição aos fármacos testados compromete a produção de ovos, evidenciando um impacto mais efetivo no controle da população dos carrapatos.

Dantas (2009) afirma que quando o produto testado é eficiente, a maioria das fêmeas ingurgitadas morrem antes mesmo de iniciar a postura. Algumas, no entanto, podem depositar poucos ovos, geralmente escuros e secos. Esses ovos

são inviáveis e não eclodirão, impossibilitando o desenvolvimento das larvas. Por outro lado, quando o acaricida é ineficaz, as fêmeas colocam uma massa de ovos maior, normalmente caracterizados por uma coloração marrom, brilho intenso e aderência entre si, indicando a viabilidade e alto potencial para eclosão das larvas, assim como encontrados no presente estudo.

O Grupo I e Grupo II apresentaram pesos de massa de ovos menores em comparação ao Grupo III, mostrando uma redução na produção de ovos devido ao tratamento. Em contraste, o Grupo III apresenta uma maior variação nos pesos das massas de ovos, com valores mais elevados e dispersos (Gráfico 3).

GRÁFICO 3 - ANÁLISE DE COMPARAÇÃO DO PESO DA MASSA DE OVOS DOS CARRAPATOS *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS* COLHIDOS DE CÃES QUE FORAM SUBMETIDOS A TRATAMENTOS COM DIFERENTES PRINCÍPIOS ATIVOS E DO GRUPO CONTROLE



Letras distintas indicam diferenças estatisticamente significativas.

FONTE: A autora (2025).

Os dados encontrados sobre o peso da massa de ovos podem indicar que os carrapatos que receberam tratamento apresentaram ovos mais leves devido a deposição de ovos não viáveis, ou o número de ovos reduzidos, já que os carrapatos não realizaram postura devido à morte precoce. Dos 30 espécimes do Grupo I, apenas 5 realizaram postura, e isso ocorreu após o 5º dia. Todos os espécimes morreram, sendo que os que sobreviveram por mais tempo alcançaram 8 dias. No Grupo II, 50% dos espécimes realizaram postura, também com total mortalidade, e o tempo de sobrevivência foi o mesmo, de 8 dias. Por outro lado, os carrapatos do Grupo III que não receberam tratamento, apresentaram as maiores sobrevivências, com os carrapatos de maior longevidade alcançando 13 dias. Esses

dados sugerem que a mortalidade pode ser um fator crítico para a produção de ovos, impactando diretamente o peso e a quantidade de ovos depositados.

Gomes (2015) afirma que, quanto menor o peso da massa de ovos, maior será a probabilidade de apresentarem deformações devido à perda de umidade. Esses ovos tornam-se inviáveis, resultando em uma redução ou ausência de larvas.

Righi (2013) analisou a efetividade terapêutica e os efeitos reprodutivos da doramectina, comparando-a com ivermectina e moxidectina no controle de *Rhipicephalus microplus*. Os bovinos foram divididos em quatro grupos com os respectivos tratamentos (doramectina 3,5%, moxidectina 10%, ivermectina 3,15% e solução salina no grupo controle) e infestados com larvas de *R. microplus* em diferentes dias, até o final do estudo, para avaliar o efeito residual dos tratamentos. As teleóginas desprendidas foram coletadas e incubadas para análise da performance reprodutiva. Em conclusão, observaram que a doramectina teve um impacto mais significativo sobre os parâmetros reprodutivos das fêmeas em comparação com a ivermectina, reduzindo a postura e a eclodibilidade dos ovos. Gonzales *et al.* (1993) utilizando a mesma metodologia de infestação experimental com larvas de *R. microplus*, confirmaram que a doramectina possui uma efetividade satisfatória na reprodução, reduzindo a oviposição das teleóginas. Assim como observado por esses autores, nossos dados indicam que a doramectina impactou significativamente a postura dos carrapatos tratados, resultando em uma menor produção de ovos, quando comparados ao grupo controle.

Gaudêncio *et al.* (2017), ao investigar o efeito do fluazuron sobre *Rhipicephalus sanguineus*, constatou que o grupo exposto ao tratamento apresentou menor eclosão, havendo uma diferença significativa com o grupo controle em todos os dias do experimento. Esse fato ocorreu devido à maior quantidade de ovos inviáveis observados nesse dia experimental no grupo exposto. Os achados desta pesquisa corroboram com os resultados obtidos no presente estudo, demonstrando que os acaricidas afetam diretamente os parâmetros reprodutivos, especialmente a produção de ovos do *R. sanguineus*.

Soares *et al.* (2012) descrevem uma relação entre os níveis de desenvolvimento e as fases dos carrapatos com a temperatura e a umidade, principalmente durante a eclosão. Os ovos são sensíveis à baixa umidade e a sobrevivência dos carrapatos sem alimentação diminui à medida que a temperatura aumenta.

Os resultados dos testes de correlação mostrados na Tabela 2, indicam que os carrapatos que sobreviveram mais, também apresentaram maior tempo de postura e produziram massas de ovos mais pesadas. Esses dados ressaltam a importância da longevidade na eficiência reprodutiva dos carrapatos, demonstrando como o controle populacional, por meio de medicamentos como afoxolaner ou doramectina, pode impactar esses parâmetros ao reduzir a sobrevivência dos carrapatos.

TABELA 3 - MATRIZ DE CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS BIOLÓGICAS E REPRODUTIVAS DE CARRAPATOS *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS*, COLHIDOS DE CÃES, E QUE FORAM SUBMETIDOS A TRATAMENTOS COM AFOXOLANER ASSOCIADO A MILBEMICINA E DORAMECTINA

|                       | Tamanho                     | Peso                                   | Dias de sobrevivência                     | Postura                                   | Peso massa ovos                           | Eclosão                                   | Consumo sangue |
|-----------------------|-----------------------------|--|---|---|---|---|----------------|
| Tamanho               | r=0,70<br><b>p&lt;0,001</b> | r <sub>s</sub> =0,18<br>p=0,127        | r= -0,21<br>p=0,287                       | r <sub>s</sub> =0,01<br>p=0,965           | r <sub>s</sub> =0,21<br>p=0,281           | r <sub>s</sub> =0,04<br>p=0,800           |                |
| Peso                  |                             | r <sub>s</sub> =0,26<br><b>p=0,028</b> | r= -0,13<br>p=0,488                       | r <sub>s</sub> =0,09<br>p=0,631           | r <sub>s</sub> =0,26<br>p=0,168           | r <sub>s</sub> =0,19<br>p=0,166           |                |
| Dias de sobrevivência |                             |  | r <sub>s</sub> =0,89<br><b>p&lt;0,001</b> | r <sub>s</sub> =0,66<br><b>p&lt;0,001</b> | r <sub>s</sub> =0,47<br><b>p=0,010</b>    | r <sub>s</sub> =0,47<br><b>p&lt;0,001</b> |                |
| Postura               |                             |  |   | r <sub>s</sub> =0,65<br><b>p&lt;0,001</b> | r <sub>s</sub> =0,37<br><b>p=0,047</b>    | r <sub>s</sub> =0,36<br>p=0,055           |                |
| Peso massa ovos       |                             |  |   |   | r <sub>s</sub> =0,70<br><b>p&lt;0,001</b> | r <sub>s</sub> =0,34<br>p=0,075           |                |
| % eclosão             |                             |  |   |   |   | r <sub>s</sub> =0,42<br><b>p=0,022</b>    |                |
| Consumo sangue        |                             |  |   |   |   |   |                |

FONTE: A autora (2025).

A taxa de eclosão dos espécimes mostrou uma correlação positiva com a massa de ovos, indicando que fêmeas que produziram maior quantidade de ovos, estes, tiveram mais eclosão. A correlação entre os dias de postura e a massa de ovos reforça a ideia de que carrapatos que vivem mais tempo conseguem produzir uma maior quantidade de ovos ao longo do seu ciclo de vida, garantindo maior reprodução. Por outro lado, a relação entre a sobrevivência dos carrapatos e a taxa de eclosão evidencia que a longevidade também influencia o sucesso reprodutivo,

uma vez que fêmeas que vivem por mais tempo têm maior chance de concluir a oviposição e garantir a continuidade da população.

Cunha *et al.* (2010) utilizaram a metodologia de alimentação artificial de fêmeas parcialmente ingurgitadas de *Rhipicephalus sanguineus* por meio de tubos capilares para avaliar o ganho de peso e sua influência na fase não parasitária. As teleóginas foram fixadas em bandejas de isopor com a face ventral voltada para cima, por meio de fita adesiva dupla face e alimentadas com sangue de cães saudáveis. Os grupos foram divididos e submetidos a diferentes tempos de alimentação (2, 6, 12 e 24 horas). Os resultados evidenciaram um aumento progressivo no peso médio conforme o tempo de exposição, com diferença significativa entre os grupos alimentados por 2 e 24 horas. Com base nesses achados, os autores afirmam que a metodologia de alimentação *in vitro* é efetiva e de fácil aplicação para a ingestão de sangue pelos carrapatos. Nesse estudo, empregamos a mesma técnica de alimentação realizada pelos autores, utilizando sangue de cães submetidos a diferentes tratamentos acaricidas. Os resultados obtidos confirmam a viabilidade da metodologia de alimentação *in vitro*, corroborando os achados de Cunha *et al.* (2010).

## 6 CONCLUSÃO

O monitoramento contínuo dos carrapatos em relação aos princípios ativos utilizados nas estratégias para seu controle, é fundamental para retardar a evolução dos mecanismos de resistência e preservar a eficácia dos tratamentos disponíveis. A metodologia proposta da alimentação *in vitro*, mostrou-se eficiente para acompanhar esse monitoramento e detectar o aparecimento precoce de mecanismos de resistência medicamentosa nas populações do carrapato *Rhipicephalus sanguineus* em cães infestados.

## REFERÊNCIAS

- AGUIAR, C. L. G. *et al.* **Aspectos biológicos de *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) (Latreille, 1806) sob condições laboratoriais.** Trabalho apresentado ao XVII Congresso de Iniciação Científica, [S.l.], 2008. Disponível em: [https://www2.ufpel.edu.br/cic/2008/cd/pages/pdf/CB/CB\\_00323.pdf](https://www2.ufpel.edu.br/cic/2008/cd/pages/pdf/CB/CB_00323.pdf). Acesso em: 12 ago. 2024.
- BARROS-BATTESTI, D. M.; ARZUA, M.; BECHARA, G. H. **Carrapatos de importância médico-veterinária da região neotropical: um guia ilustrado para identificação de espécies.** São Paulo: Vox/International Consortium on Ticks and Tick-borne Diseases - Butantan, 2006.
- BECKER, S. *et al.* Resistance to deltamethrin, fipronil and ivermectin in the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* sensu stricto, Latreille (Acari: Ixodidae). **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 10, n. 5, p. 1046-1050, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877959X19300329?via%3Dihub>. Acesso em: 1 set. 2023.
- BEUGNET, F.; LIEBENBERG, J.; HALOS, L. Comparative efficacy of two oral treatments for dogs containing either afoxolaner or fluralaner against *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato and *Dermacentor reticulatus*. **Veterinary Parasitology**, v. 209, p. 142-145, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401715000473#bib0040>. Acesso em: 22 jan. 2025.
- BORGES, L. M. F. *et al.* Influência do peso inicial e da estação do ano na conversão em ovos de fêmeas de *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae). **Ciência Animal Brasileira**, v. 2, n. 2, p. 127-131, 2001.
- BUCKINGHAM, S. D. *et al.* Insect GABA receptors: splicing, editing, and targeting by antiparasitics and insecticides. **Molecular Pharmacology**, v. 68, n. 4, p. 942–951, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16027231/>. Acesso em: 18 mai. 2024.
- CABEZA, J. F. R. *et al.* A review of acaricides and their resistance mechanisms in hard ticks and control alternatives with synergistic agents. **Acta Tropica**, v. 261, p. 107519, jan. 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001706X24004030>. Acesso em: 18 jan. 2025.
- CALDEIRA, A. G. **Métodos de controle do carrapato *Rhipicephalus sanguineus* – revisão de literatura.** 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, 2022. Disponível em: [https://ri.ufrb.edu.br/bitstream/123456789/4033/1/METODOS\\_CONTROLADO\\_CARRAPATO\\_TCC\\_2022.pdf](https://ri.ufrb.edu.br/bitstream/123456789/4033/1/METODOS_CONTROLADO_CARRAPATO_TCC_2022.pdf). Acesso em: 22 jan. 2025.
- CARNEIRO, J. C. *et al.* Diagnóstico do controle e eficácia de acaricidas para o carrapato bovino no Semiárido do Norte de Minas Gerais. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 43, p. 1-10, 2015. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/actavet/43/PUB%201267.pdf>. Acesso em: 8 fev. 2024.

COELHO, L. *et al.* Combinação de timol e eugenol para o controle de *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato: avaliação do sinergismo em estágios imaturos e desenvolvimento de formulação. **Veterinary Parasitology**, v. 277, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304401719302705>. Acesso em: 19 maio 2024.

CRUZ, B. C. *et al.* Does bathing affect tick and flea burdens and ectoparasiticide effectiveness of a spot-on formulation (fipronil + (S)-methoprene) for dogs? **Veterinary Parasitology**, v. 283, s/n, s/p, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401720301722>. Acesso em: 27 nov. 2023.

CUNHA, N. C. *et al.* Avaliação do ganho de peso e dos parâmetros biológicos de fêmeas *Rhipicephalus sanguineus* alimentadas artificialmente por meio de tubos capilares. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 40, n. 4, p. 928-933, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/TBFncnHCqQbM6sgYCdbwvKh/?lang=en>. Acesso em: 1 nov. 2024.

CVEJIC, D. *et al.* The sustained speed of kill of ticks (*Rhipicephalus sanguineus*) and fleas (*Ctenocephalides felis felis*) on dogs by a spot-on combination of fipronil and permethrin (Effitix®) compared with oral afoxolaner (NexGard®). **Veterinary Parasitology**, v. 243, s/n, p. 52-57, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401717302790>. Acesso em: 8 out. 2023.

DANIELE, M. R. *et al.* Current status of resistance to ivermectin in *Rhipicephalus sanguineus* sensu stricto infesting dogs in three provinces in Argentina. **Veterinary Parasitology**, v. 26, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405939021000964>. Acesso em: 19 set. 2024.

DANTAS, E. P. M. **Prospecção de biocida em plantas amazônicas e exóticas, visando seu uso racional**. 2009. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal do Pará, Belém, 2009. Disponível em: [https://repositorio.ufpa.br/bitstream/2011/4713/1/Dissertacao\\_ProspeccaoBiocidaPlantas.pdf](https://repositorio.ufpa.br/bitstream/2011/4713/1/Dissertacao_ProspeccaoBiocidaPlantas.pdf). Acesso em: 6 maio 2024.

DANTAS-TORRES, F. *et al.* Effects of prolonged exposure to low temperature on eggs of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae). **Veterinary Parasitology**, v. 171, n. 3-4, p. 327-330, 4 ago. 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401710001834?via%3Dihub>. Acesso em: 3 set. 2024.

DEROSA, A. A. *et al.* Effectiveness of a fixed-dose combination injectable (0.2 mg/kg doramectin + 6.0 mg/kg levamisole hydrochloride) against *Rhipicephalus microplus* and sucking lice infesting cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 23, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401723001401>. Acesso em: 15 out. 2023.

DELAYTE, E. H. *et al.* Eficácia das lactonas macrocíclicas sistêmicas (ivermectina e moxidectina) na terapia da demodicidose canina generalizada. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 58, n. 1, p. 31-38, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/k3MwQXhcSRzynCNvDtjTZSf/?format=pdf>. Acesso em: 15 out. 2023.

DIAS, L. P. **Efeito de diferentes temperaturas sobre a fase não parasitária de *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodida) adaptado a clima temperado**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências – Parasitologia) – Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2013. Disponível em: [https://guaiaca.ufpel.edu.br/bitstream/handle/prefix/5025/dissertacao\\_luiza\\_peres\\_dias.pdf?sequencia=1&isAllowed=y](https://guaiaca.ufpel.edu.br/bitstream/handle/prefix/5025/dissertacao_luiza_peres_dias.pdf?sequencia=1&isAllowed=y). Acesso em: 23 jan. 2024.

DRAG, M. *et al.* Safety evaluation of orally administered afoxolaner in 8-week-old dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 201, n. 3-4, p. 198-203, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401714000958?via%3Dihub>. Acesso em: 14 ago. 2024.

DRUMMOND, R. O. *et al.* *Boophilus annulatus* and *B. microplus*: Laboratory Tests of Insecticides. **Journal of Economic Entomology**, v. 66, n. 1, p. 130–133, fev. 1973. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jee/66.1.130>. Acesso em: 8 dez. 2024.

DZEMO, W. D.; THEKISOE, O.; VUDRIKO, P. Development of acaricide resistance in tick populations of cattle: A systematic review and meta-analysis. **Heliyon**, v. 8, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844022000068>. Acesso em: 7 set. 2024.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Anexo I - Resumo das Características do Medicamento: nexgard spectra**. [S.l.:s.n.], 2019. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190819145729/anx\\_145729\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190819145729/anx_145729_pt.pdf). Acesso em: 4 nov. 2024.

EVANGELISTA-MARTÍNEZ, Z.; MORENO-ENRÍQUEZ, A. Metabolitos secundarios de importancia farmacéutica producidos por actinomicetos. **BioTecnología**, v. 11, n. 3, p. 37-50, 2007. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Zahaed-Evangelista-Martinez/publication/284665858\\_Metabolitos\\_secundarios\\_de\\_importancia\\_farmacéutica\\_producidos\\_por\\_actinomicetos/links/57a2623308aeef35741eb1fa/Metabolitos-secundarios-de-importancia-farmacéutica-producidos-por-actinomicetos.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Zahaed-Evangelista-Martinez/publication/284665858_Metabolitos_secundarios_de_importancia_farmacéutica_producidos_por_actinomicetos/links/57a2623308aeef35741eb1fa/Metabolitos-secundarios-de-importancia-farmacéutica-producidos-por-actinomicetos.pdf). Acesso em: 24 nov. 2024.

EVANS, A. *et al.* Acaricide resistance status of livestock ticks from East and West Africa and in vivo efficacy of acaricides to control them. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 25, p. 1-11, s/n, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211320724000228>. Acesso em: 2 jan. 2025.

FAO - FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Resistance management and integrated parasite control in ruminants – guidelines, module 1 – ticks: acaricide resistance: diagnosis, management and prevention.** Rome: Food and Agriculture Organization, Animal Production and Health Division, 2004.

FERNANDES, F. F. *et al.* Larvicidal potential of *Sapindus saponaria* (Sapindaceae) against *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae). **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 59, n. 1, p. 145-149, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/t5scWmjRLxQc6WpfrRhBLVf/?lang=en>. Acesso em: 6 jul. 2024.

FERRETO, R. **Revisão de literatura sobre *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*.** 2013. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/81215/000902183.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 21 out. 2023.

FISARA, P.; GUERINO, F.; SUN, F. Efficacy of a spot-on combination of fluralaner plus moxidectin (Bravecto® Plus) in cats following repeated experimental challenge with a field isolate of *Ctenocephalides felis*. **Parasites Vectors**, v. 12, n. 259, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122282/>. Acesso em: 14 out. 2023.

GASSEL, M. *et al.* The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: selective inhibition of arthropod  $\gamma$ -aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, v. 45, p. 111-124, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965174813002105?via%3Dihub>. Acesso em: 5 out. 2024.

GAUDÊNCIO, F. N. *et al.* Efeitos do fluazuron em parâmetros biológicos de fêmeas ingurgitadas de *Rhipicephalus microplus*. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 39, n. 4, p. 231-238, 2017.

GITHAKA, N. W. *et al.* Acaricide resistance in livestock ticks infesting cattle in Africa: Status and potential mitigation strategies. **Current Research in Parasitology & Vector-Borne Diseases**, v. 2, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667114X22000164>. Acesso em: 7 ago. 2024.

GOMES, I. C. P. *et al.* Daylight photodynamic inactivation of cattle tick *Rhipicephalus microplus* by porphyrins: An alternative for the ectoparasite control. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 251, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1011134424000071>. Acesso em: 7 ago. 2024.

GOMES, L. V. C. **Dinâmica populacional de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (CANESTRINI, 1887) em bovinos mestiços, mantidos em pastagens de *Brachiaria decumbens* no município de Formiga, Minas Gerais.** 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2015. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/88225c03-15b5-444c-bbe6-1e024bde5e24/content>. Acesso em: 5 maio 2024.

GONZALES, J. C. *et al.* Therapeutic and persistent efficacy of doramectin against *Boophilus microplus* in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 49, n. 1, p. 107-119, jul. 1993. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030440179390229G>. Acesso em: 25 jan. 2024.

GRAY, J. *et al.* Systematics and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 4, n. 3, p. 171-180, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877959X13000150>. Acesso em: 7 out. 2023.

IRAC - INSECTICIDE RESISTANCE ACTION COMMITTEE. **Prepared by:** IRAC International MoA Working Group Approved by: IRAC Executive. CropLife, 2017. Disponível em: [https://www.irc-br.org/\\_files/ugd/6c1e70\\_96fa5e320c6d4245b9d0e0296d7beda6.pdf](https://www.irc-br.org/_files/ugd/6c1e70_96fa5e320c6d4245b9d0e0296d7beda6.pdf). Acesso em: 4 mar. 2025.

KOLLER, I. W. *et al.* **Resistência dos carrapatos aos acaricidas**. 2019. Disponível em: <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/handle/doc/1107102>. Acesso em: 3 nov. 2024.

KUNKLE, B. *et al.* Assessment of the efficacy of orally administered afoxolaner against *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato. **Veterinary Parasitology**, v. 201, p. 226-228, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401714000910>. Acesso em: 12 ago. 2023.

LAATAMNA, A. *et al.* Molecular detection of tick-borne pathogens in *Rhipicephalus sanguineus* sensu stricto collected from dogs in the steppe and high plateau regions of Algeria. **Acta Tropica**, v. 234, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X22002741?via%3Dihub>. Acesso em: 15 out. 2024.

LEES, K. *et al.* Functional characterisation of a nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha$  subunit from the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. **International Journal for Parasitology**, v. 44, n. 1, p. 75-81, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020751913002750>. Acesso em: 5 out. 2023.

LIU, L. *et al.* Identification of a rickettsial endosymbiont in a soft tick *Ornithodoros turicata americanus*. **Research Article**, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36473013/>. Acesso em: 24 nov. 2023.

MILLER, R. J. *et al.* Caracterização da resistência acaricida em *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille) (Acari: *Ixodidae*) coletados no Centro de Quarentena Veterinária do Exército de Corozal, Panamá. **Journal of Medical Entomology**, v. 38, p. 298-302, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11296838/>. Acesso em: 12 out. 2023.

MUMCUOGLU, K. Y. *et al.* Pathogens in ticks collected in Israel: II. Bacteria and protozoa found in *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato and *Rhipicephalus turanicus*. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 13, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877959X22000917?via%3Dihub>. Acesso em: 1 out. 2024.

MUTAVI, F. *et al.* Tick treatment practices in the field: Access to, knowledge about, and on-farm use of acaricides in Laikipia, Kenya. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 12, n. 5, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877959X21001102>. Acesso em: 6 out. 2023.

NI, J. *et al.* Ultrasound-assisted extraction extracts from *Stemona japonica* (Blume) Miq. and *Cnidium monnieri* (L.) Cuss. could be used as potential *Rhipicephalus sanguineus* control agents. **Experimental Parasitology**, v. 217, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014489419305764>. Acesso em: 17 maio 2024.

NOGUEIRA, L.; MELVILLE, C. C. Insetos e ácaros: resistência a pesticidas e estratégias de manejo. **Revista Agrotecnologia**, v. 11, n. 1, p. 68-74, 2020. Disponível em: <https://www.revista.ueg.br/index.php/agrotecnologia/article/view/9776>. Acesso em: 5 set. 2023.

OLIVEIRA, F. P. de *et al.* Atividade do dimetilsulfóxido (DMSO) e de dois extratos de *Magonia pubescens* sobre *Rhipicephalus (BOOPHILUS) microplus*. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 11, p. 23724–23736, 2019. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/4405/4134>. Acesso em: 8 fev. 2024.

OLIVEIRA, P. R. *et al.* Exposure of *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato Latreille, 1806 (Acari: Ixodidae) to hexane extract of *Acmella oleracea* (Jambu): semi-engorged and engorged ticks. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 12, n. 4, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877959X21000583?via%3Dihub>. Acesso em: 7 out. 2024.

PIRES, A. R. *et al.* Primeiro relato da mutação nt230(del4) no gene MDR1 em Pastores Alemães no Sul do Brasil. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 51, n. 10, p. 1-5, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/Kz3YCTmfTRC5VC7nT9QxRYH/>. Acesso em: 10 fev. 2025.

PRULLAGE, J. B. *et al.* The prevention of attachment and the detachment effects of a novel combination of fipronil, amitraz and (S)-methoprene for *Rhipicephalus sanguineus* and *Dermacentor variabilis* on dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 179, n. 4, p. 311-317, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401711002299>. Acesso em: 7 out. 2024.

RAYNAL, J. T. *et al.* Resistência do carrapato *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* a acaricidas. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 110, n. 593-594, p. 23-29, 2015. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/3978/397841487013.pdf>. Acesso em: 4 mar. 2023.

REZENDE, P. M. *et al.* Controle de carrapato com medicamento homeopático. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, v. 11, n. 36, p. 180-184, 2013. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/vti-8288>. Acesso em: 25 nov. 2023.

RIGHI, T. S. **Farmacocinética e eficácia endectocida de uma nova formulação contendo doramectina 3,5% em bovinos**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Jaboticabal, 2013. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/106907/000746017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 9 fev. 2024.

RODRIGUES, R. G. *et al.* First report of canine rangellosis in domestic dogs from different regions of Santa Catarina State, Brazil. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, v. 36, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405939022001204>. Acesso em: 13 ago. 2024.

RODRIGUES, S. C. B. **Suscetibilidade acaricida do “carrapato do cão” *Rhipicephalus sanguineus s.l.* na região metropolitana de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil**. 2017. Dissertação (Mestrado em Saúde Animal) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Animal, Porto Alegre, 2017. Disponível em: [https://sucupira-legado.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id\\_trabalho=5808556](https://sucupira-legado.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=5808556). Acesso em: 3 jan. 2025.

ROMA, G. C. *et al.* Neurotoxic action of permethrin in *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: *Ixodidae*) female ticks. Morphological and cytochemical evaluation of the central nervous system. **Veterinary Parasitology**, v. 196, n. 3-4, p. 482-491, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401713001374>. Acesso em: 4 set. 2023.

ROULET, A. *et al.* MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. **European Journal of Pharmacology**, v. 460, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299902029552>. Acesso em: 4 set. 2024.

SABATINI, G. A. *et al.* Tests to determine LC50 and discriminating doses for macrocyclic lactones against the cattle tick, *Boophilus microplus*. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 95, n. 1, p. 53-62, fev. 2001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401700004064?via%3Dihub>. Acesso em: 16 nov. 2024.

SALMAN, M. *et al.* Assessment of avermectins-induced toxicity in animals. **Pharmaceuticals**, v. 15, p. 332, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8950826/pdf/pharmaceuticals-15-00332.pdf>. Acesso em: 12 ago. 2024.

SANTOS, R. R. dos *et al.* Eficácia de doramectin no tratamento oral para *Psoroptes ovis* e *Leporacarus gibbus* em coelhos naturalmente infestados. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 1, p. 47-51, jan. 2017. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/158664/1/Efficacy-of-oral-doramenctin-as-treatment.pdf>. Acesso em: 4 mai. 2024.

SEGUNDO, G. S. de O. **Avaliação da doramectina em rebanho Curraleiro Pé-Duro no semiárido da Paraíba**. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/4267/1/GSOS16052018.pdf>. Acesso em: 12 ago. 2024.

SHAW, R. D. Culture of an organophosphorus-resistant strain of *Boophilus microplus* (Can.) and an assessment of its resistance spectrum. **Bulletin Entomological Research**, v. 56, n. 3, p. 389-405, 1966.

SHOOP, W. L. *et al.* Discovery and mode of action of afoxolaner, a new isoxazoline parasiticide for dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 201, n. 3-4, p. 179-189, 2 abr. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401714000934?via%3Dihub>. Acesso em: 29 out. 2023.

SILVA, M. J. M. dos S. *et al.* **Eficiência de carrapaticidas químicos usados em *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* no município de Viçosa, AL, Brasil**. [S.l.]: Atena Editora, 2020. Disponível em: <https://atenaeditora.com.br/catalogo/post/eficiencia-de-carrapaticidas-quimicos-usados-em-rhipicephalus-boophilus-microplus-no-municipio-de-vicosa-al-brasil>. Acesso em: 5 maio 2024.

SILVA, R. P. B. da *et al.* Sarna demodécica canina e suas novas perspectivas de tratamento – revisão. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, Umuarama, v. 11, n. 2, p. 139-151, 2008. Disponível em: <https://revistas.unipar.br/index.php/veterinaria/article/view/2570>. Acesso em: 15 out. 2023.

SMITH, J. S. *et al.* Afoxolaner as a Treatment for a Novel *Sarcoptes scabiei* Infestation in a Juvenile Potbelly Pig. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, p. 1-6, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33102538/>. Acesso em: 28 out. 2023.

SOARES, D. B. *et al.* Distribuição sazonal do *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: *Ixodidae*) no município de Uberlândia, Minas Gerais. **Veterinary Notebooks**, Uberlândia, v. 18, n. 2, p. 27-30, jul.-dez. 2012. Disponível em: <https://seer.ufu.br/index.php/vetnot/article/view/22869/>. Acesso em: 6 maio 2024.

SOUZA, R. B. de; GUIMARÃES, J. R. Effects of Avermectins on the Environment Based on Its Toxicity to Plants and Soil Invertebrates - a Review. **Water, Air, and Soil Pollution**, v. 233, p. 259, 2022. Disponível em: [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9243718/pdf/11270\\_2022\\_Article\\_5744.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9243718/pdf/11270_2022_Article_5744.pdf). Acesso em: 17 mai. 2024.

STONE, B. F.; HAYDOCK, K. P. A method for measuring the acaricide susceptibility of the cattle tick *Boophilus microplus*. **Bulletin of Entomological Research**, v. 53, n. 3, p. 563-578, 1962.

TINKRUEJEEN, G. *et al.* Comparative efficacy of afoxolaner and ivermectin in dogs naturally infested with *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato: A clinical field study conducted in Thailand. **Veterinary Parasitology**, v. 18, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405939019300632>. Acesso em: 7 out. 2023.

TORRES, F. D. The brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: *Ixodidae*): From taxonomy to control. **Veterinary Parasitology**, v. 152, n. 3-4, p. 173-185, 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401707006838?via%3Dihub>. Acesso em: 8 set. 2024.

VAN WYK, C.-L. *et al.* Distribution of *Rhipicephalus sanguineus* and *Haemaphysalis elliptica* dog ticks and pathogens they are carrying: A systematic review. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, v. 47, p. 100969, jan. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405939023001399>. Acesso em: 22 jan. 2025.

VEIGA, L. P. H. N. *et al.* Situação da resistência do *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* à cipermetrina e amitraz no Planalto Catarinense, Brasil. **Rev. Bras. Parasitol. Vet.**, Jaboticabal, v. 21, n. 2, p. 133-136, abr.-jun. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpv/a/58LjfL7pf6qRf7XQhtTTCkt/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 22 jan. 2025.

YESSINOU, R. E. *et al.* Phenotypic and genotypic characterization of dog tick *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato (Acari: *Ixodidae*) resistance to deltamethrin in Benin. **Veterinary Parasitology**, v. 26, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34879949/>. Acesso em: 2 nov. 2023.

ZAKSON-AIKEN, E. *et al.* Systemic activity of the avermectins against the cat flea (*Siphonaptera: Pulicidae*). **Journal of Medical Entomology**, v. 38, n. 4, p. 576–580, 1 jul. 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11476339/>. Acesso em: 8 dez. 2024.