

Controle do carrapato-do-boi por meio de acaricidas

*Leandro de Oliveira Souza Higa
Marcos Valério Garcia
Jacqueline Cavalcante Barros
Paulino Bonatte Junior*

HISTÓRICO

O carrapato-do-boi, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, apresenta ampla distribuição geográfica, sendo encontrado, principalmente, em região tropical e subtropical (Ali et al., 2016). Devido ao crescimento e desenvolvimento da criação dos bovinos durante o século XIX para suportar a demanda alimentícia humana, houve também um crescimento na população desses carrapatos.

Os carrapatos são considerados os ectoparasitos de maior importância para a bovinocultura (Gray, 1985), participando na transmissão de agentes patogênicos, provocando irritação e/ou reações alérgicas na pele, anemia, diminuição no ganho de peso e na produção de leite (Lehman, 1993; Jonsson et al., 1998; Jonsson, 2006). A presença de altas infestações do carrapato *R. (B.) microplus* nos bovinos pode causar alterações no equilíbrio enzoótico e na epidemiologia dos patógenos e suas respectivas doenças.

Os danos considerados diretos aos bovinos, aliados, principalmente, ao quadro conhecido como Tristeza Parasitária Bovina (TPB), impulsionaram a necessidade de controle dos carrapatos. Inicialmente se fazia uso de uma série de agentes químicos, como por exemplo: solução de nicotina, cal-enzofre, glicerina, sulfito de sódio, cresol, graxa, petróleo em óleo, diferentes concentrações de querosene, óleo de semente de algodão, misturas de querosene, óleo de semente de algodão e petróleo bruto, entre outros (Graham; HOrrigan, 1977; George et al., 2008). Segundo a literatura, o controle químico iniciou de fato com uma formulação arsenical realizada no ano de 1895, em uma fazenda localizada em Queensland - Austrália, aplicado sob a forma de banheiro de imersão (Angus, 1996).

Diferentes metodologias para a aplicação dos acaricidas podem ser empregadas, sendo o banheiro de imersão (ou banheiro carrapaticida) uma delas (Figura 1).



Figura 1. Banho de imersão. Imagem cedida por Scott Bauer (USDA).

Este método consiste em diluir o acaricida em água, na concentração recomendada pelo fabricante, e manter o nível da solução carrapaticida adequada. Tanto os arsenicais quanto os banheiros de imersão foram de grande importância no controle dos carrapatos no mundo, participando inclusive dos programas de erradicação nos Estados Unidos (Graham; Hourrigan, 1977).

Entretanto, com o uso prolongado dos arsenicais, alterações nos valores de eficácia foram ficando cada vez mais comuns, tornando necessário aumentar a dose/concentração do produto para atingir o efeito desejado. Seu uso foi proibido nos Estados Unidos devido à ausência de técnicas para detecção de resíduos na carne para consumo (Graham; Hourrigan, 1977). Posteriormente, foi ainda relatada a presença de populações de carrapatos resistentes a este acaricida, além de ser pouco amigável ao meio ambiente e apresentar riscos carcinogênicos a diversos animais, incluindo os bovinos e o homem (Who, 2001; George et al., 2008; Mandal, 2017).

Problemas com resíduos ambientais também foram relatados no método do banheiro de imersão. Resíduos no solo, e em regiões próximas ao banheiro carrapaticida, podem mantê-los contaminados, de acordo com o tipo de acaricida utilizado, principalmente, aqueles com alta persistência (ex. arsênicos) (Kunz; Kemp, 1994).

O primeiro acaricida sintético desenvolvido pertence à família dos organoclorados, os quais substituíram os arsenicais nos tratamentos químicos, porém, deixaram de ser utilizados devido aos resíduos na carne e no meio ambiente (Kunz; Kemp, 1994). Sendo assim,



Figura 2. Brete de aspersão.

as principais famílias acaricidas utilizadas atualmente são: Organofosforados, Piretroides, Amidínicos, Lactonas Macrocíclicas, Fenilpirazóis e o Difluorobenzoilureia. Cada um desses acaricidas pode ser encontrado sob as diferentes formas de aplicação: pulverização, *pour-on* e injetáveis.

MÉTODOS DE APLICAÇÃO ATUAIS

Brete de aspersão

Na presença de grandes rebanhos a serem tratados, um dos métodos de aplicação por contato mais utilizado é conhecido como brete de aspersão (Figura 2). Neste método, o acaricida é diluído em tanques que fornecem a calda para o mecanismo automatizado de pulverização, permitindo um fluxo maior de bovinos e, conseqüentemente, o tratamento de rebanhos maiores. Dentre as desvantagens citadas com maior frequência na literatura encontram-se uma possível falha em banhar/atingir partes do corpo do animal, por exemplo, a região interna auricular e subcaudal com a solução acaricida, além do preço para aquisição e manutenção do equipamento (George et al., 2004; De Meneghi et al., 2016).

Pulverizador manual

Esta metodologia é a mais conhecida e empregada com maior frequência por produtores que possuem rebanhos pequenos. Assim como no brete de aspersão, possui

a vantagem de trocar a base química utilizada com maior facilidade e praticidade em relação ao tanque de imersão, pois necessita apenas da troca do acaricida a ser diluído em solução aquosa. A condição ideal para a pulverização manual ocorre com o bovino imobilizado (no brete), permitindo uma melhor cobertura do corpo do animal com a calda, atingindo regiões de difícil acesso (região auricular, entrepernas e perianal) observadas no brete de aspersão.

Dentre as desvantagens do uso dessa técnica encontram-se, principalmente, o possível erro na diluição do produto e a limitação do número de bovinos a serem tratados, uma vez que pode perder qualidade de aplicação ao longo do tempo.

Pour-on

O tratamento acaricida *pour-on* consiste na utilização de uma solução oleosa previamente diluída, onde apenas é necessário utilizar o peso do animal para realização da dosagem correta. A aplicação ocorre na linha dorsal do animal (Figura 3), onde o ingrediente ativo é capaz de se espalhar na pele e no pelo do animal (George, 2004).

A facilidade na dosificação na aplicação acaricida *pour-on*, contribui, também, para uma maior praticidade no tratamento químico, permitindo o uso em rebanhos maiores sem perder a concentração recomendada (desde que aplicada de acordo com o peso do animal).

CLASSES ACARICIDAS

Organofosforados

Os organofosforados são derivados do ácido fosfórico, os quais constituem a classe acaricida mais antiga ainda em uso no Brasil. Foram introduzidos em meados de 1955 para substituir os organoclorados, os quais apresentavam problemas de contaminação



Figura 3. Tratamento acaricida realizado com *pour-on*.

ambiental e resíduo animal (George et al., 2008). Os organofosforados apresentam ação inibitória da enzima acetilcolinesterase (Fukuto, 1990).

A acetilcolina é um neurotransmissor liberado na fenda sináptica (entre um terminal nervoso e um neurônio, por exemplo), se ligando ao canal de sódio do neurônio pós-sináptico, promovendo a abertura do canal e permitindo o influxo de íons Na^+ para o interior da célula (excitação e transmissão do impulso nervoso). A acetilcolinesterase (AChE) é responsável por degradar acetilcolina nos compostos não ativos colina e acetato. Sendo assim, quando presente no organismo do carrapato, a molécula acaricida inibe a ação da enzima, fazendo com que os canais de sódio permaneçam abertos, ocorrendo hiperexcitação e morte (Fukuto, 1990).

Um dos grandes problemas na utilização desta base química é sua alta toxicidade (Ramírez; Lacasa, 2001). Assim, a intoxicação, tanto do animal quanto do aplicador, pode ocorrer (principalmente na pulverização), uma vez que a enzima alvo AChE está presente em diversos animais, incluindo os mamíferos (Fukuto, 1990). Os sinais clínicos mais comuns de intoxicação são: salivação, paralisia e rigidez dos músculos, problemas respiratórios e protração da língua (Abdullahi, 2004).

Formamidinas

Na década de 1970, outra base química foi inserida no mercado de antiparasitários, com o intuito de sanar os crescentes casos de resistência aos produtos organofosforados. Além da menor toxicidade, tanto para os bovinos quanto para os humanos, as formamidinas possuem poder residual de 14 dias, o que permite intervalos maiores no tratamento e período de carência de 24 horas e 14 dias para gado de leite e corte, respectivamente.

Vários estudos foram conduzidos para elucidar o mecanismo de ação desta base química, imaginando-se que estivesse relacionado a efeitos tóxicos em receptores da octopamina (Abbas et al., 2014; Jonsson et al., 2018). Segundo o PubChem (CID 4585), a octopamina pode apresentar a função de neuromodulador, neuro-hormonal e neurotransmissor (este último encontrado nos organismos invertebrados).

Em condição fisiológica normal, o neurotransmissor octopamina regula a excitação celular, se ligando em um receptor localizado na proteína conhecida como proteína G. Esta proteína apresenta três subunidades: alfa, beta e gama. De acordo com a sequência e estrutura da subunidade alfa, a proteína G pode ser classificada em várias isoformas e com diferentes funções, sendo as principais a Gs, Gq e Gi (Moura et al., 2011).

Para o mecanismo de ação em questão, a mais importante é a proteína Gs, com ação estimulatória. Mediante a ligação entre a proteína Gs - neurotransmissor, ocorre a ativação de uma enzima chamada adenilato ciclase, catalisando a formação de adenosina monofosfato cíclico (AMPC). A molécula do amitraz, por exemplo, apresenta ação mimética à octopamina, causando uma hiperestimulação das sinapses octopaminérgicas e consequente alteração nos mecanismos mediados pela proteína G, resultando em tremores e convulsão (Jonsson et al., 2018).

Piretroides

Os piretroides foram disponibilizados no Brasil no ano de 1977, originalmente como o composto piretrina, derivado de plantas do gênero *Chrysanthemum* spp. Posteriormente, foram desenvolvidos os piretroides sintéticos, os quais apresentam uma melhor estabilidade e efeito mais duradouro que as piretrinas, pois são menos sensíveis à luz e ao ar

(Soderlund et al., 2002). Ambos possuem ação neurotóxica, agindo nos canais de sódio dependentes de voltagem encontrados nos neurônios dos invertebrados (Narahashi, 1971; Hayes Jr, 1982).

Os canais de sódio cumprem importante função na transmissão do impulso nervoso. Uma vez recebido o estímulo elétrico, os canais iônicos se abrem, causando um influxo de sódio (Na^+) para o interior da célula. Este movimento iônico causa a despolarização celular, processo que constitui uma das etapas da transmissão do impulso nervoso. Em seguida, os canais de sódio são fechados e os canais de potássio (K^+) se abrem, ocorrendo o efluxo desses íons para fora da membrana e consequente normalização do potencial de ação da membrana (Wakeling et al., 2012). A ação dos piretroides ocorre no canal de sódio, alterando a permeabilidade iônica da membrana ao Na^+ , causando hiperexcitação e morte (Narahashi, 1971; Vijverberg et al., 1982).

Com relação à toxicidade sabe-se que com o advento do piretroide sintético, além da maior estabilidade e durabilidade, estes compostos passaram a ser menos tóxicos do que as piretrinas. Em estudo realizado por Soderlund et al. (2002), os piretroides foram classificados com toxicidade moderada para os mamíferos, além de não acumularem no tecido animal.

Lactonas macrocíclicas

As lactonas macrocíclicas começaram a ser utilizadas comercialmente a partir do ano de 1979, chegando ao Brasil primeiramente para uso em ovinos, sendo responsável por uma revolução no mercado internacional de antiparasitários. Esses acaricidas possuem ação tanto ecto como endoparasitária, servindo como importante ferramenta no controle dos carrapatos e nematóides. São derivados de produtos obtidos através da fermentação da bactéria *Streptomyces avermitilis*. Esta bactéria pertence ao grupo dos Actinomicetos e pode ser encontrado no solo (Campbell, 1985; KIM; Goodfellow, 2002). Do processo de extração, obtém-se o composto denominado avermectina, sendo este um complexo de oito moléculas, incluindo abamectina e derivados como a ivermectina.

Dentro deste grupo químico podemos encontrar, principalmente, quatro subgrupos no Brasil: ivermectina, abamectina, moxidectina e doramectina. Segundo o Sindan (2018), a maioria desses produtos possui concentração em torno de 1% a 3,5%, sendo a abamectina e ivermectina os mais encontrados nos ectoparasiticidas comerciais registrados. A via de aplicação mais comum é a injeção subcutânea, com uso de medicamento oral para tratamentos específicos de endoparasitas.

Inicialmente, essa base química foi relatada como responsável por abrir os canais de Cloro (Cl^-) mediados por Ácido γ -Aminobutírico (GABA), gerando influxo desses íons, provocando a paralisia do parasito (Campbell, 2012). A presença do acaricida estimula a liberação e ligação do GABA nos terminais nervosos (Campbell, 1985; Bloomquist, 1996; 2003). Estudos recentes, com maior preocupação em desvendar os mecanismos de ação, foram realizados com foco na utilização desta base química como acaricida. Além do GABA, as lactonas macrocíclicas parecem ter efeito, principalmente, no glutamato, potencializando a resposta ou ativando os canais de cloro (Cully et al., 1994; Yates et al., 2003; Wolstenholme, 2012).

Em estudo realizado por Pereira (2009) foram utilizadas diferentes avermectinas (ivermectina, doramectina, abamectina e um grupo controle) em 40 bovinos infestados artificialmente com o carrapato *R. (B.) microplus*. Os quatro tratamentos foram avaliados por contagens de partenóginas, encontrando uma eficácia de até 80,20% para abamectina,

82,50% para ivermectina e 95,98% para doramectina, sugerindo que mesmo pertencendo ao mesmo grupo, uma variação na resposta ao controle pode ocorrer, sendo necessário monitoramento dos mesmos.

Quando utilizados sob a forma subcutânea, pode-se dizer que apresentam uma maior segurança ao aplicador, quando comparado a outras bases químicas como o organofosforado (pulverização). No entanto, a contaminação ambiental também está presente nas lactonas macrocíclicas, uma vez que o animal tratado excreta resíduos do acaricida na urina e, principalmente, nas fezes (González-Canga et al., 2009).

FENILPIRAZOLE

O principal representante desta classe acaricida é o fipronil, o qual originalmente foi desenvolvido para o controle de insetos considerados pragas agrícolas na década de 1980. Na década de 1990 passou a ser comercializado e utilizado tanto na agricultura quanto na medicina veterinária. São encontrados principalmente na forma *pour-on*, com ação sistêmica (Simon-Delso et al., 2015) e apresentam restrição para animais no período de lactação.

O mecanismo de ação do fipronil também parece estar relacionado com os canais de cloro controlados pelo GABA. No entanto, diferentemente das lactonas macrocíclicas essa molécula age bloqueando a ação do GABA (antagonista), o qual apresenta ação como neurotransmissor inibidor, gerando hiperexcitação através dos canais de cloro (Bloomquist, 1993; Cole et al., 1993).

Ainda com relação aos canais de cloro mediados pelo GABA, pode-se dizer que o fipronil apresenta uma maior afinidade pelos receptores presentes nos invertebrados, principalmente, nos insetos, e sua toxicidade ao vertebrado é diretamente dependente do metabólito secundário produzido (Hainzl et al., 1998). Um dos principais metabólitos gerados é chamado de fipronil sulfona, o qual se apresenta tóxico para mamíferos (Gunasekara et al., 2007). Outro neurotransmissor, o glutamato, que também controla os canais de cloro, sofre a ação do fipronil (Narahashi et al., 2007).

Fluazuron

De acordo com as informações apresentadas até aqui, pode-se observar que a maioria dos acaricidas possui ação neurotóxica (Tabela 1). Dentro dessa realidade, a indústria de químicos desenvolveu outros produtos com mecanismos de ação diferenciados, para complementar o atual quadro de controle químico, tanto de insetos quanto de carrapatos.

A molécula do fluazuron pertence a uma família acaricida conhecida como benzoilfeniluréis ou “reguladores do crescimento” e, assim como outros acaricidas, foi desenvolvido primeiramente para controle de insetos.

Os reguladores de crescimento agem principalmente na forma embrionária, larval e em ninfas, interferindo no processo de metamorfose ou reprodução (Graf, 1993). Segundo o mesmo autor, existem três diferentes categorias, no entanto, duas são as principais: ação hormonal (*juvenis*), inibidores da síntese de quitina, esta última inclui o fluazuron.

A quitina ou β -(1-4)-poli-N-acetil-D-glucosamina é um polissacarídeo encontrado abundantemente na natureza e é o componente principal do exoesqueleto de diferentes artrópodes, incluindo os carrapatos (Azuma et al., 2015). Uma vez aplicado, promove a inibição de enzimas relacionadas ao estágio final da síntese de quitina (Kemp et al., 1990).

Tabela 1. Principais classes acaricidas utilizadas e seus respectivos mecanismos de ação.

Classe acaricida	Acaricidas comuns utilizados	Sítio de ação	Modo de ação	Referência
Organofosforado	Clorpirifós, clorfenvinfós	Sistema nervoso	Inibidor de acetilcolinesterase	Fukuto, 1990
Piretroide	Cipermetrina	Sistema nervoso	Modulador de canais de sódio	Narahashi, 1971; Hayes; Wailand, 1982
Formamidinas	Amitraz	Sistema nervoso	Agonista da octopamina	Jonsson et al., 2018
Lactona macrocíclica	Avermectinas	Sistema nervoso	Ativador de canal de cloro (via GABA e/ou glutamato)	Cully et al., 1994; Yates et al., 2003; Wolstenholme, 2012
Fenilpirazole	Fipronil	Sistema nervoso	Bloqueador do canal de cloro (antagonista do GABA; Glutamato)	Bloomquist, 1993; Cole et al., 1993
Benzoilfeniluréia	Fluazuron	Quitina (exoesqueleto)	Inibe a síntese de quitina	Graf, 1993

Tal mecanismo permite uma aplicação eficaz no controle do carrapato do boi, pois este apresenta um ciclo parasitário único e preferencialmente em bovinos, o que permite que larvas e ninfas tratadas não sofram ecdise e teleóginas produzam ovos com alterações embrionárias (Graf, 1993).

Estudos utilizando essa classe acaricida têm sido cada vez mais comuns, visando a verificação da eficácia destes produtos. Benavides et al. (2017) avaliaram os efeitos de uma formulação comercial contendo fluazuron em bovinos em condições naturais (pasto) na Colômbia. Os autores encontraram um período de proteção de no mínimo sete semanas e, se aplicado a cada seis semanas, redução das larvas na pastagem também pode ser observada.

PRODUTOS COMERCIAIS

O mercado de produtos para saúde animal no Brasil movimentava cerca de R\$ 5,3 bilhões de reais por ano, sendo 27,2% representados apenas pelos antiparasitários (Figura 4) (Sindan, 2018). Apesar de envolver números expressivos não só no mercado brasileiro, mas também mundial, a descoberta de novas bases químicas é um processo demorado e laborioso, dependendo ainda de aprovação segundo critérios do Ministério da Agricultura e Abastecimento (MAPA), que hoje exige 95% de eficácia. Assim sendo, pode-se observar o uso cotidiano de bases químicas lançadas desde a década de 50 até os dias atuais.

Além do tempo prolongado de utilização no mercado, os produtos químicos são suscetíveis a erros de diluição (principalmente os de aspersão) e são escolhidos arbitrariamente muitas vezes segundo a recomendação do próprio vendedor na loja e não por dados técnicos e epidemiológicos sobre a propriedade individual. Tal fato pode estar relacionado

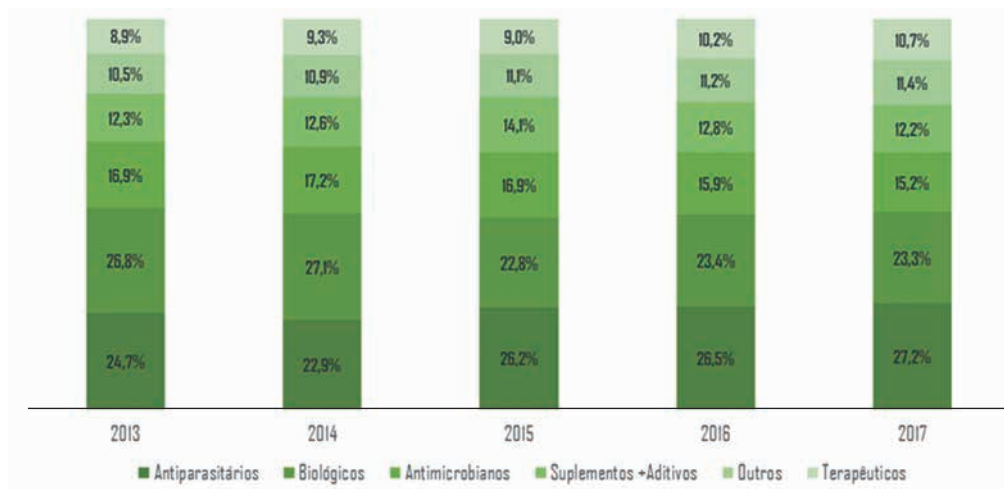


Figura 4. Faturamento por classe terapêutica durante os últimos cinco anos no Brasil. Fonte: Sindan, 2018.

à ausência de uma política de tratamento do carrapato vigente no país. Ademais, outros ectoparasitos como a mosca do chifre (*Haematobia irritans*) também são controlados por bases químicas em comum com as utilizadas no carrapato, sendo muitas vezes com diluição divergente, fato que configura não somente a ausência, mas também a necessidade de um controle integrado dos parasitas. Tudo isso, além de outros fatores podem contribuir para falha no controle químico, ou seja, o surgimento de um fenômeno conhecido como “resistência” parasitária.

Referências

- ABBAS, R. Z.; ZAMAN, M. A.; COLWELL D. C.; GILLEARD J.; IQBAL Z. Acaricide resistance in cattle ticks and approaches to its management: The state of play. **Veterinary Parasitology**, v. 203, n. 1-2, jun. 2014. 6-20 p.
- ABDULLAHI, U. S. Acute organophosphorus compound poisoning in cattle: a case report. **Nigerian Veterinary Journal**, v. 25, n. 1, 2004. 49-52 p.
- ALI, A.; PARIZI, L. F.; FERREIRA, B. R.; JUNIOR, I. S. V. A revision of two distinct species of *Rhipicephalus*: *R. microplus* and *R. australis*. **Ciência Rural**, v. 46, n. 7, 2016. 1240-1248 p.
- ANGUS, B. M. The history of the cattle tick *Boophilus microplus* in Australia and achievements in its control. **International Journal for Parasitology**, v. 26, n. 12, 1996. 1341-1355 p.
- AZUMA, K.; IZUMI, R.; OSAKI, T.; IFUKU, S.; MORIMOTO, M.; SAIMOTO, H.; MINAMI, S.; OKAMOTO, Y. Chitin, chitosan, and its derivatives for wound healing: old and new materials. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 6, 2015. 104-142 p.
- BENAVIDES, E.; PABLO-JIMÉNEZ, C.; BETANCUR, O.; VÉLEZ, G.; POLANCO, N.; MORALES, J. Effect of the use of fluazuron for control of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* in cattle. **Revista MVZ Córdoba**, v. 22 (Supl.), 2017. 6050-5061 p.
- BLOOMQUIST, J. R. Toxicology, mode of action and target site-mediated resistance to insecticides acting on chloride channels. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 106, n. 2, 1993. 301-314 p.
- BLOOMQUIST, J. R. Ion channels as targets for insecticides. **Annual Review of Entomology**, v. 41, 1996. 163-190 p.
- BLOOMQUIST, J. R. Chloride channels as tools for developing selective insecticides. **Archives of Insect Biochemistry Physiology**, v. 54, 2003. 145-146 p.

- CAMPBELL, W. C. Ivermectin: an update. **Parasitology Today**, v. 1, n. 1, 1985. 10-16 p.
- CAMPBELL, W. C. History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 13, 2012. 853-865 p.
- COLE, L. M.; NICHOLSON, R. A.; CASIDA, J. E. Action of phenylpyrazole insecticides at the GABA-Gated chloride channel. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 46, 1993. 47-54 p.
- CULLY, D. F.; VASSILATIS, D. K.; LIU, K. K.; PARESS, P. S.; VAN DER PLOEG, L. H.; SCHAEFFER, J. M.; ARENA, J. P. Cloning of a ivermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. **Nature**, v. 20, n. 371, 1994. 707-711 p.
- DE MENEGHI, D.; DE MENEGHI, D.; STACHURSKI, F.; ADAKA, H. Experiences in tick control by acaricide in the traditional cattle sector in Zambia and Burkina Faso: possible environmental and public health implications. **Frontiers in Public Health**, v. 4, n. 239, nov. 2016. 1-11 p.
- FUKUTO, T. R. Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides. **Environmental Health Perspectives**, v. 87, 1990. 245-254 p.
- GEORGE, J. E.; POUND, J. M.; DAVEY, R. B. Chemical control of ticks on cattle and the resistance of these parasites to acaricides. **Parasitology**, v. 129, 2004. 353-366 p.
- GEORGE, J. E.; POUND, J. M.; DAVEY, R. B. Acaricides for controlling ticks on cattle and the problem of acaricide resistance. In: BOWMAN, A. S.; NUTTALL, P. A. **Ticks: biology, disease and control**. Cambridge. University Press, 2008. 415-416 p.
- GONZÁLEZ-CANGA, A.; FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, N.; SAHAGÚN-PRIETO, A.; DIEZ-LIÉBANA, M. J.; SIERRA-VEJA, M.; GARCIA-VIEITEZ, J. A review of the pharmacological interactions of ivermectin in several animal species. **Current Drug Metabolism**, v. 10, 2009. 359-368 p.
- GRAF, J. F. The role of insect growth regulators in arthropod control. **Parasitology Today**, v. 9, n. 12, 1993. 471-474 p.
- GRAHAM, O. H.; HOURRIGAN, J. L. Eradication programs for the arthropod parasites of livestock. **Journal of Medical Entomology**, v. 13, n. 6, 1977. 629-658 p.
- GRAY, J. S. Ticks: their economic importance and methods of control. **Outlook on Agriculture**, v. 14, n. 3, 1985. 136-142 p.
- GUNASEKARA, A. S.; TRUONG, T.; GOH, K. S.; SPURLOCK, F.; TJEERDEMA, R. S. Environmental fate and toxicology of fipronil. **Journal of Pesticide Science**, v. 32, n. 3, 2007. 189-199 p.
- HAINZL, D.; COLE, L. M.; CASIDA, J. E. Mechanisms for selective toxicity of fipronil insecticide and its sulfone metanolate and desulfanyl phoroproduct. **Chemistry Research in Toxicology**, v. 11, 1998. 1529-1535 p.
- HAYES Jr, W. J. **Pesticides studied in man**. Baltimore/London: Williams and Wilkins, 1982. 672 p.
- JONSSON, N. N. The productivity effects of cattle tick (*Boophilus microplus*) infestation on cattle, with particular reference to *Bos indicus* cattle and their crosses. **Veterinary Parasitology**, v. 137, 2006. 1-10 p.
- JONSSON, N. N.; MAYER, D. G.; MATSCHOSS, A. L.; GREEN, P. E.; ANSELL, J. Production effects of cattle tick (*Boophilus microplus*) infestation of high yielding dairy cows. **Veterinary Parasitology**, v. 78, 1998. 65-77 p.
- JONSSON, N. N.; KLAFKE, G.; CORLEY, S. W.; TIDWELL, J.; BERRY, C. M.; KOH-TAN, H. H. C. Molecular biology of amitraz resistance in cattle ticks of the genus *Rhipicephalus*. **Frontiers in Bioscience**, v. 23, n. 2, 2018. 796-810 p.
- KEMP, D. H.; DUNSTER, S.; BINNINGTON, K. C.; BIRD, P. E.; NOLAN, J. Model of action of CGA 157419 on the cattle tick *Boophilus microplus*. **Bulletin de la Société Chimique de France**, v.8, 1990. 100-148 p.
- KIM, S. B.; GOODFELLOW, M. *Streptomyces avermetilis* sp. nov., nom. rev., a taxonomic home for the avermectin-producing streptomycetes. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 52, 2002. 2011-2014 p.
- KUNZ, S. E.; KEMP, D. H. Insecticides and acaricides: resistance and environmental impact. **Science Technical Office International Epizootology**, v. 1, n. 3, 1994. 1249-1286 p.
- LEHMAN, T. Ectoparasites: direct impact on host fitness. **Parasitology today**, v. 9, n. 1, 1993. 8-13 p.
- MANDAL, P. An animal of environmental contamination of arsenic on animal health. **Emerging Contaminants**, v. 3, 2017. 17-22 p.

- MOURA, P. R.; VIDAL, F. A. P. Transdução de sinais: uma revisão sobre proteína G. **Scientia Medica**, v. 21, n. 1, 2011. 31-36 p.
- NARAHASHI, T. Mode of action of pyrethroids. **Bulletin de l'Organisation modiale de la Santé**, v. 44, 1971. 337-345 p.
- NARAHASHI, T.; ZHAO, X.; IKEDA, T.; NAGATA, K.; YEH, J. Z. Differential actions of insecticides on target sites: basis for selective toxicity. **Human & Experimental Toxicology**, v. 26, 2007. 361-366 p.
- PEREIRA, J. R. The efficiency of avermectins (abamectin, doramectin and ivermectin) in the control of *Boophilus microplus*, in artificially infested bovines kept in field conditions. **Veterinary Parasitology**, v162, n. 1-2, 2009. 116-119 p.
- RAMÍREZ, J.; LACASA, M. Plaguicidas: clasificación, uso, toxicología y medición de la exposición. **Archivos de Prevención de Riesgos Laborales**, v. 4, n. 2, 2001. 67-75 p.
- SIMON-DELISO, N. AMARAL-ROGERS, V.; BELZUNCES, L. P.; BONMATIN, J. M.; CHAGNON, M.; DOWNS, C.; FURLAN, L.; GIBBONS, D. W.; GIORIO, C.; GIROLAMI, V.; GOULSON, D.; KREUTZWEISER, D. P.; KRUPKE, C. H.; LIESS, M.; LONG, E.; McFIELD, M.; MINEAU, P.; MITCHELL, E. A.; MORRISSEY, C. A.; NOOME, D. A.; PISA, L.; SETTELE, J.; STARK, J. D.; TAPPARO, A.; Van DYCK, H.; PRAAGH, J.; Van Der SLUIJS, J. P.; WHITEHORN, P. R.; WIEMERS, M. Systemic insecticides (neonicotinoids and fipronil): trends, uses, mode of action and metabolites. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, n. 1, 2015. 5-34 p.
- SINDAN – Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal. **Mercado Brasil 2017 e Anuário, 2018**. Disponível em: <http://www.sindan.org.br/mercado-brasil-2017/>. Acesso em: 26 out. 2018.
- SODERLUNG, D. M.; CLARK, J. M.; SHEETS, L. P.; MULLIN, L. S.; PICCIRILLO, V. J.; SARGENT, D.; STEVENS, J. T.; WEINER, M. L. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. **Toxicology**, v. 171, 2002. 3-59 p.
- VIJVERBERG, H. P. M.; VAN DER ZALM, J. M.; VAN DEN BERCKEN, J. Similar mode of action of pyrethroids and DDT on sodium channel gating in myelinated nerves. **Nature**, v. 295, n. 5850, 1982. 601-603 p.
- WAKELING, E. N.; NEAL, A. P.; ATCHINSON, W. D. Pyrethroids and their effects on ion channels. *In*: SOUNDARARAJAN, R. P. **Pesticides - Advances in chemical and botanical pesticides**. Intech – Open Science, Open Minds, 2012. 39-66 p.
- WHO - World Health Organization. **1. Arsenic – toxicity 2. Arsenicals – toxicity 3. Environmental exposure**. *In*: INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1.; II WHO TASK GROUP ON ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA FOR ARSENIC AND ARSENIC COMPOUNDS, 2., III Series. 2001.
- WOLSTENHOLME, A. J. Glutamate-gated chloride channels. **The journal of Biological Chemistry**, v 287, n. 48, 2012. 40232-40238 p.
- YATES, D. M.; PORTILLO, V.; WOLSTENHOLME, A. J. The avermectin receptors of *Haemonchus cotortus* and *Caenorhabditis elegans*. **International Journal for Parasitology**, v. 30, n. 33, 2003. 1183-1193 p.

