

# Resistência dos carrapatos aos acaricidas

*Wilson Werner Koller*

*Leandro de Oliveira Souza Higa*

*Namor Pinheiro Zimmermann*

*Leandra Marla Oshiro*

*Renato Andreotti*

## **INTRODUÇÃO**

Um dos principais métodos de controle do carrapato bovino, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, é o uso de produtos químicos. No decorrer dos anos diversas substâncias foram utilizadas como acaricidas, no entanto, devido a diferentes fatores; principalmente visando segurança ao animal e/ou ambiente, os químicos mais largamente utilizados se restringem às seguintes classes: organofosforados, piretroides, amidinas, lactonas macrocíclicas, fenilpirazóis e benzoilfeniluréia (Furlong; Martins, 2000).

Basicamente, para cada classe acaricida há um mecanismo de ação específico, o que permite que a abordagem no controle seja de maneira racional e proposital. A cada aplicação acaricida, é exercida uma pressão de seleção artificial na população de carrapatos. No entanto, nem todos os ectoparasitos vão ser suscetíveis ao tratamento. Tal fato ocorre porque, em uma população qualquer, alguns indivíduos apresentam mutações aleatórias, o que permite a sobrevivência dos mesmos ao tratamento. Pode-se dizer que, a cada milhão de indivíduos, um apresentará a condição de mutante de forma natural (Roush, 1993).

Dentro desse contexto, após o início do controle químico, os indivíduos que apresentam tais mutações podem ser naturalmente resistentes (menos sensíveis aos acaricidas), capazes de sobreviverem e posteriormente se reproduzirem. Isso faz com que haja uma perpetuação do gene que confere a resistência na população, fenômeno também conhecido como estabelecimento do alelo resistente (Furlong; Martins, 2000).

Alguns fatores podem influenciar na velocidade em que o “gene resistente” se estabelece na população, o que é capaz de afetar diretamente a eficácia do acaricida. Segundo o manual da FAO (2004) e revisão realizada por Abbas et al. (2014), os principais fatores

que influenciam no surgimento da resistência são: a taxa de indivíduos naturalmente resistentes já presentes na população; se o gene resistente apresenta alelo dominante, co-dominante ou recessivo; fatores operacionais (frequência do tratamento acaricida, modo de aplicação); o gradiente de concentração do acaricida e fatores biológicos (proporção entre carrapatos tratados e não tratados - população refúgio; fatores bióticos, diversidade de hospedeiros).

A grande maioria dos acaricidas apresentam ação neurotóxica, e os carrapatos, por sua vez, podem apresentar alguns mecanismos para burlar/sobreviver à ação do tratamento químico, uma vez que a resistência é um fenômeno evolutivo. Sendo assim, o surgimento da resistência pode ser advindo de três mecanismos principais: detoxificação celular/resistência metabólica, insensibilidade no sítio de ação e diminuição da penetração cuticular da droga (Hemingway et al., 1998; Oakeshott et al., 2003; Ffrench-Constant et al., 2004).

A resistência metabólica ocorre quando o carrapato resistente é capaz de eliminar o produto acaricida de seu organismo via mecanismos celulares enzimáticos, processo que também é conhecido como detoxificação celular. A detoxificação pode ocorrer devido, principalmente, à presença de três famílias distintas de enzimas: o citocromo P450 monooxigenase; esterases e o glutathione S-transferases (Ranson et al., 2002; Li et al., 2007). Nos insetos, essas enzimas estão relacionadas ao metabolismo de uma variedade de substratos endógenos como hormônios e na oxidação de xenobióticos (acaricidas, por exemplo) (Hodgson; Rose, 1991; Hemingway et al., 1998). Um carrapato resistente pode apresentar os seguintes mecanismos para otimizar essa resistência metabólica: 1) aumento da expressão gênica dessas enzimas e/ou 2) aumento da especificidade enzimática; ambos facilitando o processo de detoxificação celular (Li et al., 2007).

Como se sabe, a maioria dos acaricidas possui um sítio de ação específico (por exemplo, determinada subunidade da proteína do canal de sódio, no caso de piretroides). No mecanismo de insensibilidade no sítio de ação, mutações genéticas podem gerar modificações na sequência de nucleotídeos, o que por sua vez pode alterar o(s) aminoácido(s) constituinte(s) da proteína, conseqüentemente causando uma alteração em sua estrutura terciária. Essas mudanças podem interferir na ligação das moléculas acaricidas em seus sítios de ação, ocasionando a resistência (Soderlund; Bloomquist, 1990; Pereira, 2008).

## **RESISTÊNCIA DOS CARRAPATOS A DIFERENTES CLASSES ACARICIDAS**

### **Organofosforados**

Como já demonstrado anteriormente, os organofosforados (OF) apresentam ação inibitória da acetilcolinesterase, o que acarreta uma série de acontecimentos que são, no geral, tóxicos ao carrapato (Fukuto, 1990). Um dos mecanismos de resistência anteriormente citados ocorre com essa classe: a insensibilidade no sítio de ação. Segundo Nolan (1994), uma série de mutações no gene que expressa a acetilcolinesterase pode afetar sua estrutura terciária e diminuir a afinidade entre a enzima e seu inibidor fosforado. Tal fato pode gerar diferentes níveis de sensibilidade à molécula em questão, tendo como consequência a resistência da população de carrapatos ao químico.

Posteriormente, Baxter; Barker (1999) investigaram a presença de mutações em cepas de *R. (B.) microplus* suscetíveis e resistentes a OF, porém sem sucesso. No entanto, esses

autores relataram a presença de duas diferentes formas de acetilcolinesterase: I e II (suscetível e resistente, respectivamente), tendo sido isolado por métodos moleculares o gene correspondente ao componente I, contribuindo assim para o entendimento da resistência nesta classe acaricida.

Outro mecanismo já abordado na literatura é a detoxificação celular. Estudos realizados por Li et al. (2003) apontaram o envolvimento do butóxido de piperonila como sinergista de acaricidas como diazinon e coumafós, o que sugere participação das enzimas citocromo p450 na resistência (metabólica). O butóxido de piperonila apresenta ação inibidora dessas enzimas, afetando então o processo celular de sequestro ou metabolização de moléculas químicas na célula. Segundo os autores, a resistência metabólica pode ser um mecanismo auxiliar no processo de resistência e nos demais mecanismos descritos desta classe acaricida.

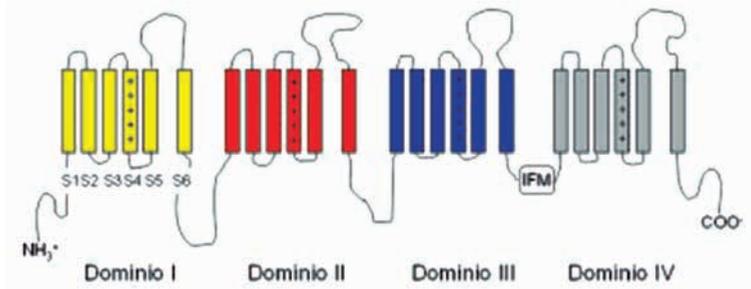
## Formamidinas

A classe química das formamidinas apresenta mecanismo de ação relacionado aos receptores do neurotransmissor octopamina (Abbas et al., 2014; Jonsson et al., 2018). Informações tanto sobre a detecção da resistência quanto sobre seu mecanismo de ação sempre foram escassas ou imprecisas, se compararmos com a quantidade de informações para OF por exemplo. No mesmo artigo discutido em OF, é citado que existe um mecanismo de resistência metabólica por detoxificação também para as formamidinas, porém sem muitos detalhes (Nolan, 1994). Seguindo esse tema, Li et al. (2004), avaliando cepas de carrapatos provenientes do México e a cepa resistente de referência, Santa Luiza, comprovaram a participação do butóxido de piperonila e trifetilfosfato (afetam as enzimas citocromo p450 e esterases, respectivamente) nos valores de taxa de resistência obtidos por meio de bioensaios, sugerindo a presença da resistência metabólica envolvendo a classe das formamidinas.

Em um estudo realizado por Chen et al. (2007), os autores identificaram a insensibilidade no sítio de ação em receptores da octopamina, onde 37 substituições de nucleotídeos foram encontradas em sequências obtidas de amostras de carrapatos resistentes e suscetíveis, que causaram oito alterações de aminoácidos. Posteriormente Corley et al. (2013) associou uma mutação pontual (mutação de nucleotídeo único - SNP) presente no gene do receptor B-adrenérgico da octopamina à cepa resistente ao amitraz. Juntos, esses dois artigos formam as primeiras evidências de resistência por alteração de sítio de ação para esta classe.

## Piretroides

Os piretroides são conhecidos por terem ação sobre o canal de sódio ligado à voltagem (Narahashi et al., 1971). Um dos mecanismos de resistência a essa classe ocorre por insensibilidade no sítio de ação, gerada por mutação no canal de sódio. He et al. (1999) realizaram um estudo utilizando *primers* degenerados derivados de sequências de aminoácidos de região conservada pertencentes a três organismos diferentes: cérebro de rato (*Rattus spp.*), *Drosophila melanogaster* e *Musca domestica*. Amostras de *R. (B.) microplus* demonstraram similaridade de 57% com *D. melanogaster* e *M. domestica*, levando os autores a teorizar sobre a existência de uma região homóloga ao canal de sódio também para o carrapato bovino. Neste estudo ainda, os autores utilizaram a sequência de cDNA da sequência correspondente ao mRNA do canal de sódio no carrapato e usaram um par de *primers* específicos para amplificação de mutação no Domínio II, porém sem sucesso.



**Figura 1.** Representação da subunidade alfa do canal de sódio. Fonte: Araújo et al., 2008.

Em se tratando de canal de sódio, a proteína em questão apresenta quatro domínios, os quais são subdivididos em seis subunidades cada (s1 - 6) (Figura 1).

Posteriormente, utilizando essa região homóloga do canal de sódio entre o carrapato e outros artrópodes que confere a resistência, como mencionado anteriormente, Jamroz et al. (2000) não obtiveram sucesso em associar a resistência à mutação do sítio de ação, apenas ao mecanismo de detoxificação via esterases. A técnica molecular de reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção da mutação no sítio de ação foi padronizada por Guerrero et al. (2001), detectando a substituição do aminoácido fenilalanina por isoleucina e localizada no Domínio III. Lovis et al. (2013) investigaram a presença de mutação por substituição de nucleotídeo (insensibilidade de sítio de ação) em amostras provenientes do Brasil, Argentina, México, África do Sul e Austrália. A mutação no Domínio III foi encontrada apenas no México, ao passo que não houve detecção da mutação denominada L64I (Domínio II) neste país. No entanto, nos demais países do hemisfério sul, a mutação L64I foi encontrada com frequência entre 38 e 100% nas populações de carrapatos resistentes à flumetrina e à cipermetrina. A exceção foram amostras de cepas australianas, as quais apresentaram apenas a mutação específica para a flumetrina (Domínio II), denominada de G72V.

## OUTRAS CLASSES QUÍMICAS

Pouco se conhece com relação às bases químicas pertencentes às lactonas macrocíclicas e fenilpirazóis quanto aos seus mecanismos específicos da resistência nos carrapatos. As lactonas macrocíclicas são acaricidas que possuem ação tanto no canal de cloro mediado pelo Ácido  $\gamma$ -Aminobutírico (GABA) e glutamato (Cully et al., 1994; Yates et al., 2003; Campbell, 2012; Wolstenholme, 2012). Apesar de não existir muitas informações a respeito do funcionamento da resistência nesta base química, notificações de resistência já foram relatadas (Martins; Furlong, 2001; Klafke et al., 2006; Lopes et al., 2014).

Assim como as lactonas macrocíclicas, os fenilpirazóis também possuem ação no GABA, porém como antagonista (Bloomquist, 1993; Cole et al., 1993), porém sabe-se que apresentam sítios de ação distintos (Castro-Janer et al., 2010). Pouco se sabe também sobre os mecanismos exatos da resistência ao fipronil, no entanto estudos comprovam o envolvimento de esterases (detoxificação metabólica) como um possível fator associado à resistência, embora não o único (Miller et al., 2012). Enquanto o entendimento sobre a resistência continua em andamento, relatos de resistência também já foram descritos no

país, nos estados de Mato Grosso do Sul e Rio Grande do Sul (Castro-Janer et al., 2010). Vale ressaltar ainda a presença de cepas multirresistentes, que englobam praticamente todas as bases químicas disponíveis, inclusive a base química fluazuron (Reck et al., 2014).

### Status da resistência

De acordo com o que foi aqui relatado, pode-se notar que vários acaricidas já foram lançados no mercado desde o começo do século 20. No entanto, muitos deles já deixaram de ser utilizados devido a três problemas centrais: toxicidade aos animais, impacto ambiental e resistência. Na Tabela 1 pode-se ter uma noção de como estão as diferentes classes acaricidas com relação à resistência, em diferentes espécies de carrapatos de importância na pecuária.

### Avaliação da resistência no Brasil

Diversos estudos com relação à eficácia e instalação da resistência de *R. (B.) microplus* aos acaricidas vêm sendo conduzidos no país. Em uma revisão de literatura feita por Higa et al. (2015, modificado), diversos artigos científicos disponíveis na literatura foram analisados e estratificados por estados quanto à presença de resistência no Brasil. Segundo os autores, a presença de resistência já foi relatada em 15 estados brasileiros a pelo menos uma das bases químicas revisadas (Organofosforado, Piretroide, Amidinas, Lactonas Macrocíclicas, Fipronil e Fluazuron) (Figura 2). Existe também uma maior concentração dos relatos na região centro-sul do país, com atenção especial para o estado do Rio Grande do Sul, o qual apresentou relatos de resistência a todas as classes químicas, inclusive entre associações.

Dentro dessa realidade no panorama nacional e internacional do controle químico, ficam evidenciadas a importância e a necessidade de estratégias para otimizar o uso dos acaricidas a fim de burlar os mecanismos de resistência.

### Manejo da resistência

Alguns fatores podem ser implementados para que haja ao menos um prolongamento da vida útil dos acaricidas. Pensando apenas nas diferentes classes acaricidas e no conhecimento construído até aqui, uma alternativa da indústria química ao surgimento da resistência foi a utilização de produtos em associação, ou seja, com mais de um princípio ativo.

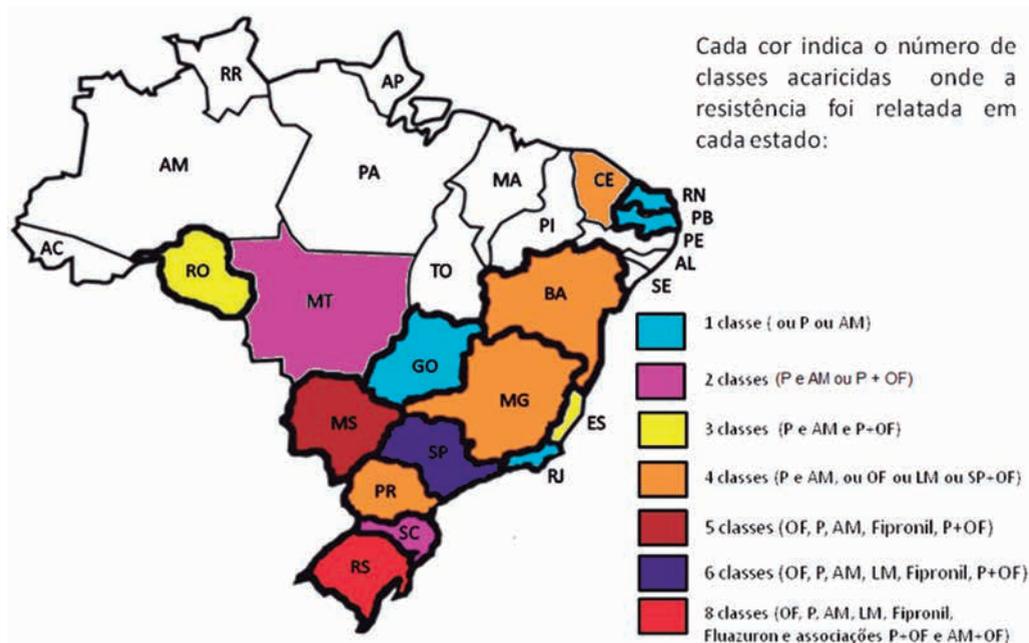
Dentre as associações mais comuns encontra-se a formulação “piretroide + organofosforado”. Em estudo realizado por Higa et al. (2016), foi feita uma avaliação de cepas provenientes de diferentes estados do Brasil e avaliadas por meio de bioensaios. Segundo os dados apresentados, das 49 vezes em que a base química pertencente aos piretroides foi testada, em 42 (85,7%) não houve eficácia superior a 90%, e entre 29 testes realizados com amidinas, 20 (68,9%) também foram ineficazes. Testes com associações também foram realizados, nos quais os autores encontraram eficácia menor que 90% apenas em 32,9% dos testes, sendo 20,9% para associação entre organofosforados. Tal fato compactua com a ideia de que a associação entre formulações otimiza a eficácia acaricida, mesmo para a classe química dos organofosforados citada, pois os mesmos também apresentam formulação conjunta (por exemplo, diclorvós + clorpirifós).

**Tabela 1.** Diferentes classes acaricidas e seus respectivos anos de introdução com relação a diferentes espécies de carrapato e os respectivos inícios de relatos de resistência no mundo.

Acaricida (ano de introdução)	Espécies	Países
Arsenicais (1893)	<i>Rhipicephalus (B.) microplus</i>	Austrália e Argentina 1936; Brasil e Colômbia 1948; Uruguai 1953; Venezuela 1966
	<i>Rhipicephalus decoloratus</i>	África do Sul 1937; Quênia 1953; Zimbábue 1963; Malawi 1969;
	<i>Amblyomma hebraeum</i>	África do Sul 1975
	<i>Amblyomma variegatum</i>	Zâmbia 1975
	<i>Hyalomma rufipes, H. truncantum</i>	Sul de África 1975
	<i>Rhipicephalus apendiculatus, R. evertsi evertsi</i>	Sul de África 1975
DDT (1946)	<i>Rhipicephalus (B.) microplus</i>	Argentina, Austrália e Brasil 1953; Venezuela 1966; Sul de África 1979
	<i>Rhipicephalus decoloratus</i>	África do Sul 1954
Cliclodienes e Toxaphene (1947)	<i>Rhipicephalus (B.) microplus</i>	Argentina, Austrália e Brasil 1953; Venezuela e Colômbia 1966; Sul de África 1979
	<i>Rhipicephalus decoloratus</i>	Sul de África 1948; Quênia 1964; Zimbábue 1969; Uganda 1970
	<i>Amblyomma hebraeum</i>	África do Sul 1975
	<i>Amblyomma variegatum</i>	Quênia 1979
	<i>Hyalomma marginatum</i>	Espanha 1967
	<i>Hyalomma rufipes, H. truncantum</i>	África do Sul 1975
	<i>Rhipicephalus apendiculatus</i>	Sul de África 1964; Zimbawe 1966; Quênia 1968; Tanzânia 1971
Organofosforados - Grupo dos carbamatos (1955)	<i>Rhipicephalus (B.) microplus</i>	Austrália e Brasil 1963; Argentina 1964; Colômbia 1967; Sul de África 1979; Uruguai 1983; México 1986
	<i>Amblyomma hebraeum</i>	África do Sul 1975
	<i>Amblyomma variegatum</i>	Tanzânia 1973; Kenya 1979
	<i>Rhipicephalus decoloratus</i>	Sul de África 1966; Zâmbia 1976
	<i>Rhipicephalus apendiculatus</i>	Sul de África 1975
	<i>R. evertsi evertsi</i>	Sul de África 1975
Formamidinas (1975)	<i>R. (B.) microplus</i>	Austrália 1981; Brasil 1995; Colômbia 2000; México 2002
	<i>Rhipicephalus spp</i>	Sul de África 1997
	<i>Amblyomma mixtum</i>	México 2013
Lactonas Macroiclicas (1981)	<i>Rhipicephalus decoloratus</i>	Sul de África 1987
	<i>Rhipicephalus (B.) microplus</i>	Brasil 2001; México 2010
Fipronil (2010)	<i>Rhipicephalus (B.) microplus</i>	México 2013
	<i>Amblyomma mixtum</i>	México 2013

Primeiros relatos de resistência as principais bases químicas utilizadas. Tabela estabelecida por George et al (2004) e atualizada com dados de Castro-Janer et al. (2010); Perez-Cogollo et al. (2012); Miller et al. (2012) e Alonso et al. (2013).

## Distribuição da resistência aos acaricidas em *Rhipicephalus (B.) microplus* no Brasil



**Figura 2** Resistência acumulada para organofosforados (OF), piretroides sintéticos (SP), amidina (AM), lactonas macrocíclicas (LM), fipronil e fluazuron. Foram consideradas como classes também, as associações entre organofosforados e piretroide (OF+SP) e amidina e organofosforados (AM+OF). O número de classes de resistência contra o qual foi avaliado é indicado com um código de cor. A cor indica que há pelo menos um relato de resistência, sendo cada relato relacionado a uma classe. Foram referidos ao todo 69 relatos em 32 artigos ou resumos publicados, representando uma 'amostragem' da situação atual da resistência no Brasil, por meio de literatura disponível online e acervo próprio. Fonte: Andreotti et al., 2011; Brito et al., 2011; Camillo et al., 2009; Campos Junior ; Oliveira, 2005; Castro-Janer et al., 2010; Coelho et al., 2013; Farias et al., 2008; Domingues et al., 2012; Fernandes, 2001; Flausino et al., 1995; Furlong, 1999; Gomes et al., 2011; Klafke et al., 2006; Koller et al., 2009; Laranja et al., 1989; Leite, 1988; Lopes et al., 2014; Machado et al., 2014; Martins et al., 1995; Martins et al., 1992; Martins; Furlong, 2001; Mendes et al., 2013; Mendes et al., 2011; Mendes et al., 2001; Pereira, 2006; Raynal, 2013; Reck et al., 2014; Higa et al., 2016; Santos et al., 2008; Silva et al., 2000; Silva et al., 2005; Souza et al., 2003; Veiga et al., 2012.

Outras associações entre produtos de longa ação também já foram formuladas. Coelho et al. (2015) avaliaram a eficácia de um produto com formulação abamectina 0.6% + fluazuron 3% por meio de contagens do número de partenóginas diretamente nos bovinos por um período de 91 dias, sendo o intervalo entre as avaliações de 7 dias. Os autores encontraram uma eficácia superior a 95% até o dia +84, indicando uma alta adequabilidade do tratamento para o controle do carrapato bovino.

Outra medida de manejo para a resistência é a rotação entre acaricidas com diferentes mecanismos, tendo como ideia central a diminuição da pressão de seleção por apenas um grupo químico. No entanto, há carência de informações com relação à efetividade desse método de maneira prática (Abbas et al., 2014).

A realização de bioensaios para obtenção da eficácia *in vitro* pode ser considerada um dos passos iniciais e mais triviais para evitar a indução da resistência. Uma vez conhecida a eficácia do acaricida, o mesmo pode ser empregado a campo com uma melhor precisão nos resultados, independentemente de sua formulação. Para tal, utilizam-se os testes conhecidos como Teste de Imersão de Adultos (Drummond et al., 1973), no qual teleóginas são imersas em soluções acaricidas (comerciais ou com o produto técnico) e, posteriormente, são avaliados os parâmetros reprodutivos de cada tratamento, gerando a eficácia. Já para larvas, o Teste de Pacote de Larvas (Stone; Haydock, 1962) e o Teste de Imersão de Larvas (Shaw, 1966) podem ser realizados, sendo que ambos os testes se baseiam na mortalidade de larvas perante os tratamentos. A eficácia *in vitro* pode ser obtida através do envio de amostras via correios, ou mesmo pessoalmente, à Embrapa Gado de Corte, laboratório de Biologia do Carrapato, conforme o site: <https://cloud.cnpqg.embrapa.br/controlado-carrapato-ms/coleta-e-envio-de-materiais/>.

Além dos métodos supracitados, é importante ressaltar outros fatores que contribuem para o manejo adequado da resistência: controle estratégico; uso de raças resistentes (zebuínos); uso de vacinas; fitoterápicos; manejo de pastagens.

## 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.
- ALONSO-DIAZ, M. A. A.; FERNÁNDEZ-SALAS, A.; MARTÍNEZ-IBÁÑEZ, F.; OSORIO-MIRANDA, J. *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae) tick populations susceptible or resistant to acaricides in the Mexican Tropics. **Veterinary Parasitology**, v. 197, n. 1-2, 2013. 326-331 p.
- ANDREOTTI, R.; GUERRERO, F. D.; SOARES, M. A.; BARROS, J. C.; MILLER, R. J.; PÉREZ De LEÓN, A. A. Acaricide resistance of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* in State of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 20, n. 2, 2011. 127-133 p.
- ARAUJO, D. R.; PAULA, E.; FRACETO, L. F. Anestésicos locais: Interação com membranas biológicas e com o canal de sódio voltagem-dependente. *Química Nova* (on line), v. 31, n. 7, 2008. 1775-1783 p.
- BAXTER, G. D.; BARKER, S. C. Comparison of acetylcholinesterase genes from cattle ticks. **International Journal for Parasitology**, v. 29, n. 11, nov. 1999. 1765-1774 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.
- BRITO, L. G.; BARBIERI, F. B.; ROCHA, R. B.; OLIVEIRA, M. C. S.; RIBEIRO, E. S. Evaluation of the Efficacy of Acaricides Used to Control the Cattle Tick, *Rhipicephalus microplus*, in Dairy Herds Raised in the Brazilian Southwestern Amazon. **Veterinary Medicine International**, Article ID 806093, 2011. 6 p.
- CAMILLO, G.; VOGELL, F. F.; SANGIONI, L. A.; CADORE, G. C.; FERRARI, R. Eficácia *in vitro* de acaricidas sobre carrapatos de bovinos no Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Ciência Rural**, Santa Maria, RS, v. 39, n. 2, 2009. 490-495 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.
- CAMPOS JÚNIOR, D. A.; OLIVEIRA, P. R. Avaliação *in vitro* da eficácia de acaricidas sobre *Boophilus microplus* (Canestrini, 1887) (Acari: Ixodidae) de bovinos no município de Ilhéus, Bahia, Brasil. **Ciência Rural**, v. 35, n. 6, 2005. 1386-1392 p.
- CASTRO-JANER, E.; MARTINS, J. R.; MENDES, M. C.; NAMINDOME, A.; KLAFFKE, G. M.; SCHUMAKER, T. T. S. Diagnoses of fipronil resistance in Brazilian cattle ticks (*Rhipicephalus (Boophilus) microplus*) using *in vitro* larval bioassays. **Veterinary Parasitology**, v. 173, 2010. 300-306 p.
- CHEN, A. C.; HE, H.; DAVEY, R. B. Mutations in a putative octopamine receptor gene in amitraz-resistant cattle ticks. *Veterinary parasitology*, v. 148, 2007. 379-383 p.
- COELHO, W. A. C.; PEREIRA, J. S.; FONSECA, Z. A. A. S.; ANDRE, W. P.P.; BESSA, E. N.; PAIVA, K. A. R.; MARQUES, A. S. C.; AHID, S. M. M. Resistência de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* frente à

- cipermetrina e amitraz em bovinos leiteiros no nordeste do Brasil. **Acta Veterinária Brasileira**, v. 7, n. 3, 2013. 229-232 p.
- COELHO, N. C.; CORREIA, T. R.; OLIVEIRA, G. F.; COUMENDOUROS, K.; TAVEIRA, M. M.; CALADO, S. B.; AVELAR, B. R.; NASCIMENTO, C. G.; SCOTT, F. B. Associação de abamectina com fluazuron no controle do carrapato *Rhipicephalus microplus* em bovinos naturalmente infestados. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, v. 37, n. 1, 2015. 51-54 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.
- CORLEY, S. W.; JONSSON, N. N.; PIPER, E. K.; CUTULLE, C.; STEAR, M. J.; SEDDON, J. M. Mutation in the Rm1AOR gene is associated with amitraz resistance in the cattle tick *Rhipicephalus microplus*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 110, n. 42, 2013. 16772-16777 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 an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. **Nature**, v. 20, n. 371, 1994. 707-711 p.
- DOMINGUES, L. N.; BRASIL, B. S. A. F.; BELLOA, A. C. P. P.; CUNHA, A. P.; BARROS, A. T. M.; LEITE, R. C.; SILAGHI, C.; PFISTERD, K.; PASSOS, L. M. F. Survey of pyrethroid and organophosphate resistance in Brazilian field populations of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*: Detection of C190A mutation in domain II of the para-type sodium channel gene. **Veterinary Parasitology**, v. 189, 2012. 327-332 p.
- DRUMMOND, R. O.; ERNEST, S. E.; TREVINO, J. L.; GLADNEY, W. J.; GRAHAM, O. H. *Boophilus annulatus* and *Boophilus microplus*: Laboratory test of insecticides. **Journal of Economic Entomology**, v. 66, n.1, fev. 1973. 130-133 p.
- FAO - FOOD AND AGRICULTURE ORGANISATION. **Resistance management and integrated parasite control in ruminants: Guidelines**. Roma: Food and Agriculture Organisation, Animal Production and Health Division, Roma, Itália, 2004. 53 p.
- FARIAS, N. A.; RUAS, J. L.; SANTOS, T. R. B. Análise da eficácia de acaricidas sobre o carrapato *Boophilus microplus*, durante a última década, na região sul do Rio Grande do Sul. **Ciência Rural**, v. 38, n. 6, 2008. 1700-1704 p.
- FERNANDES, F. F. Efeitos toxicológicos e resistência a piretroides em *Boophilus microplus* de Goiás. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 53, n. 5, 2001. 538-543 p.
- FFRENCH-CONSTANT, R. H.; DABORN, P. J.; LE GOFF, G. The genetics and genomics of insecticide resistance. **Trends in Genetics**, v. 20, 2004. 163-170 p.
- FLAUSINO, J. R. N.; GOMES, C. C. G.; GRISI, L. Avaliação da resistência do carrapato *Boophilus microplus* ao amitraz e a piretroides, no município de Seropédica, Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 4, n. 2 (Supl. 1), 1995. 45 p.
- FUKUTO, T. R. Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides. **Environmental Health Perspectives**, v. 87, 1990. 245-254 p.
- FURLONG, J.; MARTINS, J. R. S. Resistência dos carrapatos aos carrapaticidas. Juiz de Fora, MG: Embrapa Gado de Leite. 2000. 25 p.
- FURLONG, J. Diagnosis of the susceptibility of the cattle tick, *Boophilus microplus*, to acaricides in Minas Gerais state, Brazil. In: SEMINARIO INTERNACIONAL DE PARASITOLOGIA ANIMAL, 4., 1999, Puerto Vallarta, México. **Proceedings...** Puerto Vallarta : CONASAG, 1999. 41-46 p.
- GEORGE, J. E.; POUND, J. M.; DAVE, R. B. Chemical control of ticks on cattle and the resistance of these parasites to acaricides. **Parasitology**, v. 129, 2004. 353-366 p.
- GOMES, A.; KOLLER, W. W.; BARROS, A. T. M. Suscetibilidade de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* a carrapaticidas em Mato Grosso do Sul, Brasil. **Ciência Rural**, v. 41, n. 8, 2011. 1447-1452 p.
- GUERRERO, F. D.; DAVEY, R. B.; MILLER, R. J. Use of an allele-specific polymerase chain reaction assay to genotype pyrethroid resistant strains of *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae). **Journal of Medical Entomology**, v.38, n.1, jan. 2001. 44-50 p.
- HE, H.; CHEN, A. C.; DAVEY, R. B.; IVIE, G. W.; WAGNER, G. G.; GEORGE, J. E. Sequence analysis of the knockdown resistance-homologous regions of the para-type sodium channel gene from pyrethroid-resistance *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae). **Journal of Medical Entomology**, v.36, n.5, set. 1999. 539-543 p.

- HEMINGWAY, J.; HAWKES, N.; PRAPANTHADARA, L.; JAYAWARDENAL, K. G. I.; RANSON, H. The role of gene slicing, gene amplification and regulation in mosquito insecticide resistance. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, v. 353, 1998. 1695-1699 p.
- HIGA, L. O. S.; GARCIA, M. V.; BARROS, J. C.; KOLLER, W. W.; ANDREOTTI, R. Acaricide resistance status of the *Rhipicephalus microplus* in Brazil: a literature overview. **Medicine Chemistry**, v. 5, 2015. 326-333 p.
- HIGA, L. O. S.; GARCIA, M. V.; BARROS, C. J.; KOLLER, W. W.; ANDREOTTI, R. Evaluation of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) resistance to different acaricide formulations using samples from Brazilian properties. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, v. 25, n. 2, 2016. 163-171 p.
- HODGSON E., ROSE R. Insect Cytochrome, p450. In: ARINÇ E., SCHENKMAN J.B., HODGSON E. (eds). **Molecular Aspects of Monooxygenases and Bioactivation of Toxic Compounds**. NATO ASI Series Advanced Science Institutes Series (Series A: Life Sciences), v. 202. Springer, Boston, MA. 1991.
- JAMROZ, R. C.; GUERRERO, F. D.; PRUETT, J. H.; OEHLER, D. D.; MILLER, R. J. Molecular and biochemical survey of acaricide resistance mechanisms in larvae from Mexican strains of the southern cattle tick, *Boophilus microplus*. **Journal of Insect Physiology**, v. 46, n.5, mar. 2000. 685-695 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.
- KLAFKE, G. M.; SABATINI, G. A.; ALBUQUERQUE, T. A.; MARTINS, J. R.; KEMP, D. H.; MILLER, R. J.; SCHUMAKER, T. T. S. Larval Immersion Tests with ivermectin in populations of the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) from State of Sao Paulo, Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 142, n. 3-4, 2006. 386-390 p.
- KOLLER, W. W.; GOMES, A.; BARROS, A. T. M. **Diagnóstico da resistência do carrapato-do-boi a carrapaticidas em Mato Grosso do Sul**. Campo Grande, MS : Embrapa Gado de Corte, 2009. 47 p.
- LARANJA, R. S.; MARTINS, J. R.; CERESER, V. H.; CORRÊA, B. L.; FERRAZ, C. Identificação de uma estirpe de *Boophilus microplus* resistente a carrapaticidas piretroides, no Estado do Rio Grande do Sul. In: SEMINÁRIO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA VETERINÁRIA, 6., 1989, Bagé. **Anais... Bagé: Colégio Brasileiro de Parasitologia Veterinária**, 1989. 83 p.
- LEITE, R. C. ***Boophilus microplus* (Canestrini, 1887) susceptibilidade, uso atual e retrospectivo de carrapaticidas em propriedades das regiões fisiográficas da Baixada do Grande Rio e Rio de Janeiro: uma abordagem epidemiológica**. Tese de Doutorado. Seropédica - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 1988. 144 p.
- LI, A. Y.; DAVEY, R. B.; MILLER, R. J.; GEORGE, J. E. Resistance to coumaphos and diazinon in *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) and evidence for the involvement of an oxidative detoxification mechanism. **Journal of Medical Entomology**, v.40, n.4, jul. 2003. 482-490 p.
- LI, A.Y.; DAVEY, R. B.; MILLER, R. J.; GEORGE, J. E. Detection and characterization of amitraz resistance in the southern cattle tick *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae). **Journal of Medical Entomology**, v. 41, n.2, mar. 2004. 193-200 p.
- LI, X.; SCHULER, M. A.; BEREBAUM, M. R. Molecular mechanisms of metabolic resistance to synthetic and natural xenobiotics. *Annual Review of Entomology*, v. 52, 2007. 231-253 p.
- LOPES, W. D. Z.; CRUZ, B. C.; TEIXEIRA, W. F. P.; FELIPPELLI, G.; MACIEL, W. G.; BUZZULINI, C.; GOMES, L. V. C.; FAVERO, F.; SOARES, V. E.; BICHUETTE, M. A.; OLIVEIRA, G. P.; COSTA, A. J. Efficacy of fipronil (1.0 mg/kg) against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* strains resistant to ivermectin (0.63 mg/kg). **Preventive Veterinary Medicine**, v. 115, 2014. 88-93 p.
- LOVIS, L.; REGGI, J.; BERGGÖTZ, M.; BETSCHART, B.; SAGER, H. Determination of acaricide resistance in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) field populations of Argentina, South Africa, and Australia with the larval tarsal test. **Journal of Medical Entomology**, v.50, 2013. 326-335 p.
- MACHADO, F. A.; PIVOTO, F. L.; FERREIRA, M. S. T.; GREGORIO, F. V.; VOGEL, F. S. F.; SANGIONI, L. A. *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* in the western-central region of Rio Grande do Sul, Brazil: multiresistant tick. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, Jaboticabal, v. 23, n. 3, 2014. 337-342 p.
- MARTINS, J. R.; CORREA, B. L.; MALA, J. Z. Resistência de carrapatos a carrapaticidas piretroides no Rio Grande do Sul. In: CONGRESSO ESTADUAL DE MEDICINA VETERINÁRIA, 11., 1992, Gramado. **Anais... Gramado: SOVERGS**, 1992. 46 p.

- MARTINS, J. R.; CORREA, B. L.; CERESER, V. H.; ARTECHE, C. P. A situation report on resistance to acaricides by the cattle tick *Boophilus microplus* in the state of Rio Grande do Sul, Southern Brazil. In: SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE PARASITOLOGIA ANIMAL, 3., 1985. Acapulco, México. **Anais...** Acapulco: INIFAP, 1995. 1-8 p.
- MARTINS, J. R.; FURLONG, J. Avermectin resistance of the cattle tick *Boophilus microplus* in Brazil. **The Veterinary Record**, v. 149, n. 2, 2001. 64 p.
- MENDES, M. C.; SILVA, M. X.; BRACCO, J. E. Teste bioquímico para determinar a resistência de duas cepas do carrapato *Boophilus microplus* (Canestrini, 1887) Biochemical test to determine the resistance of two strains of the tick *Boophilus microplus* (Canestrini, 1887). **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 10, n. 2, 2001. 61-65 p.
- MENDES, M. C.; LIMA, C. K.P.; NOGUEIRA, A. H. C.; YOSHIHARA, E.; CHIEBAO, D. P.; GABRIEL, F. H. L.; UENO, T. E. H.; NAMINDOME, A.; KLAFKE, G. M. Resistance to cypermethrin, deltamethrin and chlorpyrifos in populations of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) from small farms of State of São Paulo, Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 178, 2011. 383-388 p.
- MENDES, M. C.; DUARTE, F. C.; MARTINS, J. R.; KLAFKE, G. M.; FIORINI, L. C.; BARROS, A. T. M. Characterization of the pyrethroid resistance profile of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* populations from the states of Rio Grande do Sul and Mato Grosso do Sul, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, Jaboticabal, v. 22, n. 3, 2013. 379-384 p.
- MILLER, R. J.; ALMAZÁN, C.; ORTÍZ-ESTRADA, M.; DAVEY, R. B.; GEORGE, J. E.; De LEÓN, A. P. First report of fipronil resistance in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* of México. **Veterinary Parasitology**, v. 191, n. 1-2, 2012. 97-101 p.
- NARAHASHI, T. Mode of action of pyrethroids. **Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé**, v. 44, 1971. 337-345 p.
- NOLAN, J. Acaricide resistance in the cattle tick *Boophilus microplus*. In: REPORT OF WORKSHOP LEADER - FAO/UN consultant, Porto Alegre, RS, Brazil. **Abstract...** Porto Alegre, 1994. 21-25 p.
- OAKESHOTT, J. G.; HOME, I.; SUTHERLAND, T. D.; RUSSELL, R. J. The genomics of insecticide resistance. **Genome Biology**, v.4, Issue1. Article 202. Jan. 2003. 1-4 p.
- PEREIRA, J. R. Eficácia in vitro de formulações comerciais de carrapaticidas em teleóginas de *Boophilus microplus* coletadas de bovinos leiteiros do Vale do Paraíba, Estado de São Paulo. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 15, n. 2, 2006. 45-48 p.
- PEREIRA, M. C.; LABRUNA, M. B.; SZABÓ, M. P.; KLAFKE, G. M. ***Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (biologia, controle e resistência)**. São Paulo: MedVet, 2008. 169 p.
- PEREZ-COGOLLO, L. C.; RODRIGUEZ-VIVAS, R. I.; RAMIREZ-CRUZ, G. T.; ROSADO-AGUILAR, J. A. Survey of *Rhipicephalus microplus* resistance to ivermectin at cattle farms with history of macrocyclic lactones use in Yucatan, Mexico. **Veterinary Parasitology**, v. 172, n. 1-2, ago. 2012. 109-113 p.
- RANSON, H.; CLAUDIANOS, C.; ORTELLI, F.; ABGRALL, C.; HEMINGWAY, J.; SHARAKHOVA, M. V.; UNGER, M. F.; COLLINS, F. H.; FEYEREISEN, R. Evolution of supergene families associated with insecticide resistance. *Science* 298: 2002. 179-181 p.
- RAYNAL, J. T.; SILVA, A. A. B.; SOUSA, T. J.; BAHINSE, T. C.; MEYER, R.; PORTELA, R. W. Acaricidas efficiency on *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* from Bahia state North-Central region. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 22, n. 1, 2013. 71-77 p.
- RECK, J.; KLAFKE, G. M.; WEBSTER, A.; DALL'ANGOL, B.; SCHEFFER, R.; SOUZA, U. A.; CORASSINI, V. B.; VARGAS, R.; SANTOS, J. S.; MARTINS, J. R. S. First report of fluzuron resistance in *Rhipicephalus microplus*: A field tick population resistant to six classes of acaricides. **Veterinary Parasitology**, v. 201, 2014. 128-136 p.
- ROUSH, R. T. Occurrence, genetics and management of insecticide resistance. **Parasitology Today**, v.9, n. 5, maio 1993. 174-179 p.
- SANTOS, T. R. B.; FARIAS, N. A. R.; CUNHA FILHO, N. A.; VAZ JUNIOR, I. S. Uso de acaricidas em *Rhipicephalus (B.) microplus* de duas regiões fisiográficas do Rio Grande do Sul. **Acta Scientiae Veterinarie**, v. 36, n. 1, 2008. 25-30 p.
- SHAW, R. D. Culture of an organophosphorus resistant strain of *Boophilus microplus* (Can.) and an assessment of its resistance spectrum. **Bulletin of Entomological Research**, v. 56, n. 3, 1966. 389-405 p.

- SILVA, M. C. L.; SOBRINHO, R. N.; LINHARES, G. F. C. Avaliação *in vitro* da eficácia do clorfenvinfós e da cialotrina sobre o *Boophilus microplus*, colhidos em bovinos da bacia leiteira da microrregião de Goiânia, Goiás. **Ciência Animal Brasileira**, v. 1, n. 2, 2000. 143-148 p.
- SILVA, W. W.; ATHAYDE, A. C. R.; ARAÚJO, G. M. B.; SANTOS, V. D.; SILVA NETO, A. B. Resistência de fêmeas ingurgitadas de *Boophilus microplus* e *Rhipicephalus sanguineus* (ACARI: IXODIDAE) a carrapaticidas no semi-árido paraibano: efeito da cipermetrina e do amitraz. **Agropecuária Científica no Semi-árido**, v. 1, n. 1, 2005. 59-62 p.
- SODERLUND, D. M.; BLOOMQUIST, J. R. Molecular mechanisms of insecticide resistance. *In*: TABASHNIK, B. E.; ROUSH, B. E. **Pesticide Resistance in Arthropods**. New York: Chapman & Hall, Inc., 1990. 58-96 p.
- SOUZA, A. P.; SARTOR, A. M.; BELLATO, V.; PERUSSOLO, S. Eficácia de carrapaticidas em rebanhos de bovinos leiteiros de municípios da região centro sul do Paraná. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, Lages, v. 2, n. 2, 2003. 131-135 p.
- STONE, B. F.; HAYDOCK, K. P. A. A method for measuring the acaricide susceptibility of the cattle tick *Boophilus microplus* (Can.). **Bulletin of Entomology Research**, v. 53, 1962. 563-573 p.
- VEIGA, L. P. H. N.; SOUZA, A. P.; BELLATO, V.; SARTOR, A. A.; NUNES, A. P. O.; CARDOSO, H. M. Resistance to cypermethrin and amitraz in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* on the Santa Catarina Plateau, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 21, n. 2, 2012. 133-136 p.
- 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.