

INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA PARAÍBA
CAMPUS SOUSA
BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

ANA MARIA DOS SANTOS LIMA

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ACARICIDA DE LINALOL ISOLADO E EM
ASSOCIAÇÃO COM IVERMECTINA NO CONTROLE DE *Rhipicephalus microplus*

Sousa-PB
2025

Ana Maria dos Santos Lima

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ACARICIDA DE LINALOL ISOLADO E EM
ASSOCIAÇÃO COM IVERMECTINA NO CONTROLE DE *Rhipicephalus microplus*

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado, como parte das exigências
para a conclusão do Curso de Graduação
de Bacharelado em Medicina Veterinária
do Instituto Federal da Paraíba, Campus
Sousa.

Orientador: Prof. Dr. Vinícius Longo Ribeiro Vilela

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

L732a Lima, Ana Maria dos Santos.
Avaliação do potencial acaricida de Linalol isolado e em associação com ivermectina no controle de Rhipicephalus microplus / Ana Maria dos Santos Lima, 2025.

28 p.

Orientador: Prof. Dr. Vinícius Longo Ribeiro Vilela.
TCC (Bacharelado em Medicina Veterinária) - IFPB, 2025.

1. Resistência a acaricidas. 2. Sinergismo. 3. Terpenos. I.
Título. II. Vilela, Vinícius Longo Ribeiro.

IFPB Sousa / BC

CDU 619

Milena Beatriz Lira Dias da Silva - Bibliotecária CRB 15/964



INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA PARAÍBA
CAMPUS SOUSA

CURSO SUPERIOR DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

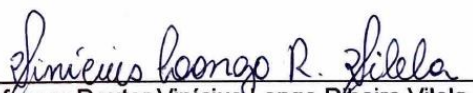
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

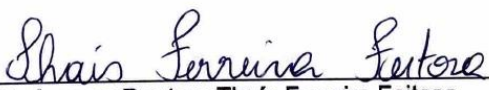
Título: Avaliação do potencial acaricida de linalol isolado e em associação com ivermectina no controle de *Rhipicephalus microplus*

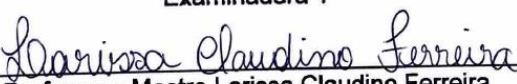
Autor: Ana Maria dos Santos Lima

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba, Campus Sousa como parte das exigências para a obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Aprovado pela Comissão Examinadora em: 16 / 12 / 2025.


Professor Doutor Vinícius Longo Ribeiro Vilela
IFPB – Campus Sousa
Professor Orientador


Professora Doutora Thaís Ferreira Feitosa
IFPB – Campus Sousa
Examinadora 1


Professora Mestre Larissa Claudino Ferreira
UFCG – Campus Patos
Examinadora 2

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora, por me guiarem e me sustentarem nos dias mais difíceis, especialmente quando achei que não fosse conseguir. A mão do Senhor me permitiu concluir mais uma etapa da minha vida.

Aos meus pais, Maria Betânia e Francinaldo, agradeço por me educarem e por me ensinarem, todos os dias, que a educação abre portas que ninguém pode fechar. Desde pequena, alimentaram em mim esse amor pelos animais, que hoje se transforma em profissão. Minha eterna gratidão e profunda admiração à minha mãe, que, com tanto trabalho e sacrifício, lutou por todas as oportunidades que tive, sempre me incentivando a agarrar cada uma delas.

Às minhas irmãs, Maria Alice e Vitória, obrigada por todo amor e acolhimento nos dias difíceis. Vocês foram minha motivação e meu combustível para seguir firme durante esses cinco anos de graduação. Ao meu padrasto, Robson, agradeço por me acolher como filha, cuidar de mim e me ajudar de tantas formas ao longo dessa caminhada.

Em memória do meu tio Francisco Diassis, que sempre sonhou em me ver médica veterinária. Hoje ele não está mais aqui, mas sei que, de onde estiver, sente orgulho dessa conquista. Aos meus tios Patrícia e Fabinho, meu agradecimento por todo amor, apoio e incentivo, não apenas nos estudos, mas em cada passo da minha vida.

Ao meu marido, Luiz Felipe, obrigada por estar sempre presente, me acolhendo com amor, paciência e cuidado. Seu carinho foi meu refúgio nos momentos em que duvidei de mim mesma.

Aos amigos que a graduação me deu, Jordania, Jeizom e Matias, obrigada por cada riso, cada lágrima e até pelos momentos de desespero que enfrentamos juntos. Aprendemos a estudar, a comemorar e a seguir em frente lado a lado, sempre torcendo uns pelos outros. Peço a Deus que conserve a nossa amizade por toda a vida.

Aos professores Vinícius Longo Ribeiro Vilela e Thaís Ferreira Feitosa, agradeço pelas oportunidades, pelos ensinamentos e por contribuírem para minha formação científica, pessoal e profissional. Meu respeito, admiração e gratidão por vocês são imensos.

A todos os amigos que fiz no Laboratório de Parasitologia Veterinária do Hospital Veterinário Adílio Santos de Azevedo do IFPB – campus Sousa, em especial Larissa Claudino, Welitânia, João Victor, Ana Dantas, Edna e Aniellen, deixo meu respeito e minha admiração por serem excelentes profissionais e acima de tudo por terem um coração bondoso e serem amigos leais. Obrigada pelos conselhos e pelos momentos felizes que compartilhamos.

Agradeço ao IFPB – Campus Sousa, ao Departamento de Medicina Veterinária, ao Hospital Veterinário Adílio Santos de Azevedo e a todos os professores que contribuíram para minha formação acadêmica.

RESUMO: O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade acaricida de Linalol isolado e em associação com a Ivermectina em populações de *Rhipicephalus microplus*. As coletas de amostras foram realizadas em quatro propriedades localizadas no Semiárido Paraibano. As fêmeas ingurgitadas foram incubadas em estufa BOD a 28°C até o final da oviposição. Teste de pacote de larvas adaptado foram conduzidos para determinar as concentrações letais (CL₅₀ e CL₉₀) dos tratamentos testados. O linalol apresentou eficácia acaricida em todas as populações, com CL₅₀ variando de 0,9% a 1,86%. Foram detectados elevados níveis de resistência à ivermectina, quando comparados à cepa susceptível POA, com CL₅₀ variando de 345,637ppm a 14622,967ppm, evidenciando perda significativa de eficácia. A associação das CL₅₀ de Linalol com Ivermectina teve suas CL₅₀ significativamente reduzidas, variando de 0,643ppm a 8.998ppm, evidenciando forte efeito sinérgico. O sinergismo observado sugere uma atuação complementar entre os compostos, envolvendo múltiplos alvos neurofisiológicos, como receptores GABA, canais de cloro ativados por glutamato (GluCl) e a enzima acetilcolinesterase. A associação entre Linalol e Ivermectina promoveu um efeito acaricida sinérgico contra populações de *R. microplus* resistentes, resultando em expressivas reduções das concentrações letais da ivermectina em todas as populações avaliadas, sendo uma alternativa promissora na integração de estratégias de manejo mais sustentáveis para reduzir a dependência exclusiva de acaricidas sintéticos.

Palavras-chave: Resistência a acaricidas; Sinergismo; Terpenos.

ABSTRACT: The aim of this study was to evaluate the acaricidal activity of linalool alone and in combination with ivermectin against populations of *Rhipicephalus microplus*. Tick samples were collected from four farms located in the semi-arid region of Paraíba, Brazil. Engorged females were incubated in a BOD chamber at 28 °C until completion of oviposition. An adapted larval packet test was performed to determine the lethal concentrations (LC₅₀ and LC₉₀) of the tested treatments. Linalool exhibited acaricidal efficacy in all populations, with LC₅₀ values ranging from 0.9% to 1.86%. High levels of resistance to ivermectin were detected when compared to the susceptible POA strain, with LC₅₀ values ranging from 345.637 ppm to 14,622.967 ppm, indicating a marked loss of efficacy. The association of the LC₅₀ of linalool with ivermectin resulted in a significant reduction of ivermectin LC₅₀ values, ranging from 0.643 ppm to 8.998 ppm, demonstrating a strong synergistic effect. The observed synergism suggests complementary modes of action involving multiple neurophysiological targets, including GABA receptors, glutamate-gated chloride channels (GluCl), and the enzyme acetylcholinesterase. The combination of linalool and ivermectin promoted a synergistic acaricidal effect against ivermectin-resistant *R. microplus* populations, leading to substantial reductions in ivermectin lethal concentrations across all evaluated populations and representing a promising alternative for the integration of more sustainable tick management strategies aimed at reducing exclusive reliance on synthetic acaricides.

Keywords: Acaricide resistance; Synergism; Terpenes.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Concentrações Letais (CL₅₀ e CL₉₀) de Linalol testado isoladamente em quatro populações de *R. microplus*..... 19
- Tabela 2** – Concentrações letais (CL₅₀), e fator de resistência (FR) da Ivermectina para quatro populações de *R. microplus*, utilizando a cepa POA como padrão de suscetibilidade. 20
- Tabela 3** – Concentrações letais (CL₅₀) de Ivermectina (IVM) testada isoladamente e em associação com as CL₅₀ de Linalol (LIN) em quatro populações de *R. microplus*..... 21

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

IVM- Ivermectina

LIN- Linalol

IC_{95%} - Intervalo de confiança de 95%

μl - Microlitro

FS- Fator de Sinergismo

CL_{50%} - Concentração letal para 50% da população de carrapato

CL_{90%} - Concentração letal para 90% da população de carrapato

IFPB – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba

LPV- Laboratório de Parasitologia veterinária

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
2.1 O carrapato bovino	11
2.2 Tipos de acaricidas utilizados para o controle de <i>R. microplus</i>	11
2.2.1 Carrapaticidas de contato	12
2.2.1.1 Organofosforado	12
2.2.1.2 Amidínicos	12
2.2.1.3 Piretróides sintéticos	12
2.2.1.4 Fenilpirazóis	12
2.2.2 Carrapaticidas sistêmicos	13
2.2.2.1 Lactonas macrocíclicas	13
2.2.2.2 Benzofeniluréias	13
2.2.2.3 Isoxazolinás	13
2.3 Resistência a acaricidas e controle de <i>R. microplus</i>	14
2.4 Fitoterapia no contexto de produtos antiparasitários	14
3. MATERIAL E MÉTODOS	16
3.1 Coleta de amostras e local de realização dos experimentos	16
3.2 Cepa susceptível Porto Alegre (POA)	16
3.3 Populações de <i>R. microplus</i> de cada propriedade	16
3.4 Bioensaios carrapaticidas	16
3.5 Teste de pacote larval (TPL)	17
3.6 Caracterização das propriedades	17
3.7 Análises estatísticas	18
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
5. CONCLUSÃO	22

1. INTRODUÇÃO

O carrapato bovino, *Rhipicephalus microplus*, apresenta distribuição cosmopolita e é considerado um grande desafio para a pecuária mundial (Jia et al., 2018). Esse ectoparasito está associado a grandes perdas econômicas, decorrentes tanto de sua ação direta, relacionada à alimentação hematófaga, quanto de sua atuação como vetor de agentes etiológicos de enfermidades causadas, respectivamente, por bactérias e protozoários dos gêneros *Anaplasma* spp. e *Babesia* spp. (Gupta et al., 2016; Singh et al., 2014). Essas infecções afetam diretamente a produtividade do rebanho e são amplamente disseminadas em regiões tropicais e subtropicais da América Latina, especialmente em áreas de alta umidade, como o Brasil. Segundo Fernandez et al. (2020), as perdas econômicas decorrentes do parasitismo no gado no Brasil são estimadas em aproximadamente 3 bilhões de dólares por ano.

O controle de *R. microplus* em bovinos é predominantemente realizado por meio do uso de produtos químicos, como piretróides sintéticos, organofosforados, lactonas macrocíclicas, formamidinas, fenilpirazóis e benzoilfenilureias (Fernandez et al., 2020). No entanto, erros de manejo, facilidade de aquisição, baixo custo e o uso inadequado desses compostos exercem pressão de seleção sobre as populações de carrapatos, levando ao desenvolvimento de populações multirresistentes às classes de acaricidas disponíveis, tornando o controle do parasito um desafio crescente. (Klafke et al., 2024).

Dentre os acaricidas mais utilizados, destacam-se as lactonas macrocíclicas, principalmente a ivermectina, pelo seu uso excessivo em decorrência de sua ação endectocida. Sua eficácia é atribuída à ligação de alta afinidade do fármaco aos canais de cloro controlados pelo glutamato (GluCl), presentes nas células musculares e nervosas dos invertebrados, causando paralisia e morte (Cheeseman et al., 2001). O uso excessivo desse composto, levou ao surgimento e à disseminação da resistência, sendo descrita especialmente em regiões tropicais. (Reck et al., 2014; Vilela et al., 2020; Ferreira et al., 2023; Klafke et al., 2024)

No carrapato bovino, a resistência aos acaricidas envolve um conjunto de mecanismos complexos e multifatoriais. Um dos principais mecanismos é a desintoxicação metabólica, na qual enzimas como citocromos P450, glutatona-S-transferases e esterases tornam as moléculas dos acaricidas mais fáceis de serem eliminadas, reduzindo sua eficácia (Gall et al., 2018). Outro mecanismo importante é o aumento da atividade dos transportadores ABC, que funcionam como bombas capazes de remover o composto tóxico de dentro das células, diminuindo sua ação (Ferreira et al., 2023). Além disso, alterações no sítio-alvo, como modificações nos canais de

GluCl, podem reduzir a sensibilidade à ivermectina e comprometer seu efeito (Rouck et al., 2023).

No contexto atual da resistência, há necessidade de promover e implementar novas alternativas para além do uso exclusivo de acaricidas sintéticos. Entre essas alternativas, destacam-se o uso de extratos e metabólitos secundários de plantas, como óleos essenciais (OEs) e seus compostos, incluindo terpenos e fenilpropanoides (Senra et al., 2013). Estes biocompostos representam uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novos métodos de controle de carrapatos, alinhados ao conceito da saúde única. Além disso, apresentam diversas atividades biológicas, curto período residual no ambiente, baixa toxicidade para mamíferos e o desenvolvimento de resistência aos óleos essenciais é menos comum (Fernandez et al., 2020).

Os terpenos são subprodutos metabólicos presentes em plantas, pertencentes a gêneros como *Coriandrum*, *Ocimum* e *Arisaema* (Helal et al., 2020; Alimi et al., 2022; Jia et al., 2018). Os principais representantes dos terpenos e mais comumente estudados são o timol e o carvacrol, mas há muitos outros terpenos, como o linalol, que são avaliados em suas ações acaricidas, pesticidas e anti-helmínticas (Senra et al., 2013; Katiki et al., 2017). Esses compostos têm se mostrado eficazes para diferentes mecanismos de ação, como a inibição da acetilcolinesterase (Arafa et al., 2020; Cardoso et al., 2020), a ligação a receptores de octopamina (Jankowska et al., 2017) e a interação com receptores de ácido gama-aminobutírico (GABA) (Blenau et al., 2012) (Alimi et al., 2022).

Apesar do potencial acaricida dos monoterpenos, a eficácia do linalol em associação com moléculas sintéticas ainda é pouco explorada, especialmente em populações de carrapatos resistentes. Uma das principais vantagens dos óleos essenciais e seus constituintes é a menor frequência de resistência, devido à variabilidade de alvos biológicos envolvidos em sua ação, o que contrasta com os mecanismos mais específicos dos acaricidas sintéticos tradicionais (Aboelhadid et al., 2024; Silva, 2013). Estudos em populações de *R. microplus* reforçam o potencial dessas combinações, como Arafa (2021) e Tavares (2022) demonstraram que monoterpenos associados a piretroides, como deltametrina e cipermetrina, aumentaram significativamente a eficácia desses compostos, promovendo reduções expressivas nas concentrações letais.

O Linalol, reconhecido por suas propriedades repelentes e acaricidas, apresenta mecanismos de ação que podem complementar os da ivermectina, o que possibilitaria um efeito combinado mais potente e sustentável, com menor risco de seleção de resistência. Dessa forma, a exploração desta associação entre Linalol e Ivermectina mostra-se uma estratégia promissora, alinhada aos resultados obtidos em outras combinações entre monoterpenos e acaricidas sintéticos. Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia do Linalol isolado e em associação à ivermectina no controle de *R. microplus*, especialmente em populações resistentes à Ivermectina.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 O carrapato bovino

Rhipicephalus microplus é originário da Ásia e apresenta elevada prevalência em regiões tropicais e subtropicais, parasitando ovinos, caprinos, ungulados silvestres e bovinos, sendo estes últimos seus principais hospedeiros (Afito et al., 2025). Esta espécie de carrapato é importante vetor de *Babesia bigemina*, *Babesia bovis* e *Borrelia theileri*, *Anaplasma marginale*, e de *Coxiella burnetii* (Ciarma et al., 2025; Khan et al., 2023)

Todos os estágios do parasito são capazes de transmitir esses microrganismos. Os agentes etiológicos podem ser transferidos por via transovariana, permitindo sua transmissão à geração subsequente de carrapatos (Leite, 2007). Além disso, alguns microrganismos patogênicos, como *Babesia* spp., podem persistir nos carrapatos por até cinco gerações, mesmo quando estes se alimentam em hospedeiros não infectados e não suscetíveis (Goff et al., 2003).

Os carrapatos adultos apresentam gnátossoma curto e reto, com pernas de coloração creme clara. O corpo varia de oval a retangular, e o escudo é oval, apresentando maior amplitude na região frontal. O sulco anal é obsoleto na fêmea e tênue no macho, circundando a região posterior do ânus. A coxa I é bífida e os espiráculos são circulares a ovais. As ninfas dessa espécie possuem escudo castanho-alaranjado; o corpo é oval e mais largo na região frontal, com coloração que varia do castanho ao azul-esverdeado, apresentando áreas esbranquiçadas na região frontal e nas laterais (Taylor, Cooper & Wall, 2019)

Larvas, ninfas e adultos aderem e se desenvolvem em um único hospedeiro, caracterizando-se como carrapato de ciclo monoxeno. As fêmeas ingurgitadas caem do hospedeiro e realizam postura de 2.000 a 4.500 ovos no decorrer de um período de 4 a 44 dias. As larvas eclodem após 14 a 146 dias, variando de acordo com as condições climáticas. As larvas então aderem ao hospedeiro, se alimentam e sofrem mudança para ninfas e então para o estágio adulto. Da aderência das larvas ao ingurgitamento das fêmeas adultas, são necessárias 3 semanas. O acasalamento ocorre sobre o hospedeiro (FAO 2018)

O período total sobre o hospedeiro varia de 17 a 52 dias, e o ciclo evolutivo pode se completar em 2 meses, embora as larvas não alimentadas possam sobreviver por até 20 semanas antes de aderirem ao hospedeiro. Apesar de estarem presentes no decorrer de todo o ano, as populações atingem seu pico no verão (Leite, 2007).

2.2 Tipos de acaricidas utilizados para o controle de *R. microplus*

Os acaricidas passaram a ser utilizados de forma sistemática a partir de 1896 (Angus, 1996), marcando o início do controle químico do carrapato e, consequentemente, do desenvolvimento da resistência. Após 1937, com o surgimento da resistência dos carrapatos ao arsênico, os riscos inerentes à saúde humana pelo contato com essas substâncias e as

preocupações relacionadas aos resíduos químicos, tornou-se necessário o desenvolvimento de novos produtos. Nesse contexto, foram introduzidos os organoclorados em 1946, ciclodienos e toxafeno em 1947, formamidinas em 1975, piretróides em 1977 e lactonas macrocíclicas em 1981 (George et al., 2008). Atualmente, há uma ampla diversidade de acaricidas disponíveis no mercado, classificados em carrapaticidas de contato ou sistêmicos (EMBRAPA 2019)

2.2.1 Carrapaticidas de contato

Os carrapaticidas de contato são aplicados por pulverização, imersão ou na forma de *Pour on* e são classificados em cinco grupos principais.

2.2.1.1 Organofosforado

Os organofosforados constituem um dos grupos mais antigos, desenvolvidos inicialmente em 1946, sendo ainda comercializados (George et al., 2008). Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da enzima acetilcolinesterase (AChE), o que leva ao acúmulo de acetilcolina nas sinapses, causando hiperestimulação dos neurônios motores, contrações contínuas, paralisia e morte. Apesar da longa utilização, seu uso tem diminuído devido à resistência crescente e ao risco toxicológico para humanos e animais (Casida & Durkin, 2012)

2.2.1.2 Amidínicos

Os amidínicos sucederam os organofosforados e apresentam maior poder residual, em torno de 14 dias, o que permite intervalos mais longos entre os tratamentos. Atuam principalmente sobre receptores de octopamina, um neurotransmissor essencial em artrópodes. A ligação a esses receptores provoca hiperexcitação neuromuscular, perda de coordenação e morte do carrapato (Abbas et al., 2014; Jonsson et al., 2018).

2.2.1.3 Piretróides sintéticos

Os piretróides sintéticos foram desenvolvidos com o objetivo de reduzir a toxicidade e aumentar a permanência do produto sobre o pelo e a pele dos animais, conferindo maior efeito residual. Seu mecanismo de ação ocorre através da modulação dos canais de sódio dependentes de voltagem nos neurônios, prolongando sua abertura e causando descargas nervosas repetitivas, tremores, paralisia e morte do carrapato (Dong, 2007; Obaid et al., 2022). O uso intensivo ao longo dos anos, contudo, favoreceu o desenvolvimento de resistência em muitas populações (Mendes et al., 2013).

2.2.1.4 Fenilpirazóis

Os fenilpirazóis, aplicados na forma de *Pour on*, atuam sobre o sistema nervoso dos carrapatos, bloqueando os impulsos nervosos por meio da inibição dos canais de cloro-regulados

pelo ácido gama-aminobutírico (GABA) no sistema nervoso central, além de interferirem em canais dependentes de glutamato (Zhao et al., 2004).

2.2.2 Carrapaticidas sistêmicos

Os carrapaticidas sistêmicos são administrados na forma de *pour-on* ou por meio de injeções, sendo metabolizados pelo organismo do animal e distribuídos sistemicamente. Dessa forma, o princípio ativo é ingerido pelos carrapatos durante a hematofagia (Borgis et al., 2021)

2.2.2.1 Lactonas macrocíclicas

As lactonas macrocíclicas denominadas avermectinas e milbemicinas são exemplos de carrapaticidas aplicados por meio de injeções, e estas produziram grande revolução no mercado mundial dos antiparasitários, por apresentarem maior poder residual e serem eficazes também contra helmintos e miíases, sendo por isso chamados de “endectocidas” (Furlong, 2005). São provenientes da derivação de produtos obtidos com a fermentação do fungo *Streptomyces avermitilis* (Burg et al., 1979). Sua ação envolve ligações de com alta afinidade aos canais de cloro controlados por glutamato e, em menor grau, GABA nas membranas das células nervosas e musculares do carrapato. Essa ligação aumenta a permeabilidade da membrana celular aos íons cloreto, fazendo com que ocorra um influxo de íons causando hiperpolarização da célula nervosa ou muscular e bloqueando a neurotransmissão, causando paralisia da musculatura do carrapato, impedindo que ele se fixe ao hospedeiro, se alimente ou se movimente, o que leva à sua morte. (Rouck et al., 2023)

2.2.2.2 Benzofeniluréias

As benzofeniluréias têm a capacidade de inibir a síntese da quitina, sendo que o subgrupo utilizado é o fluazuron, que impede que os carrapatos mudem de fase e cresçam, assim como impossibilita a eclosão das larvas, controlando os carrapatos na pastagem (Obaid et al., 2022).

2.2.2.3 Isoxazolinás

As isoxazolinás exercem sua ação carrapaticida em *Rhipicephalus microplus* por meio da inibição potente e não competitiva dos canais de cloro regulados pelo ácido γ -aminobutírico (GABA) e pelo glutamato no sistema nervoso do parasita. Compostos dessa classe, como fluralaner e afoxolaner, ligam-se aos receptores desses canais nas células nervosas e musculares dos carrapatos, impedindo o influxo de íons cloro. Em condições fisiológicas, a ativação dos receptores GABAérgicos e glutamatérgicos promove a entrada de cloro, resultando em hiperpolarização da membrana celular e inibição da transmissão nervosa. O bloqueio desses canais pelas isoxazolinás interrompe esse mecanismo inibitório, levando à hiperexcitação neuronal, paralisia neuromuscular e, conseqüentemente, à morte do carrapato (Gassel et al., 2014)

2.3 Resistência a acaricidas e controle de *R. microplus*

A resistência pode ser definida como uma resposta genético-evolutiva das populações de parasitos submetidas a um estresse ambiental severo e contínuo, como aplicações frequentes de produtos químicos. Do ponto de vista prático, no campo, suspeita-se da presença de resistência quando um produto anteriormente eficaz deixa de apresentar o mesmo desempenho no controle do parasita, mesmo quando utilizado sob condições adequadas de aplicação, incluindo dosagem correta e volume suficiente de acaricida (Kfafke et al., 2024).

Segundo Gauss e Furlong (2002), o uso excessivo de acaricidas, aliado ao desconhecimento do ciclo biológico do artrópode, às falhas no diagnóstico da infestação e aos erros de manejo dos bovinos, contribui para o desenvolvimento de resistência a praticamente todas as classes de acaricidas disponíveis no mercado. Nesse contexto, quanto maior a frequência de utilização desses produtos, maior tende a ser a proporção de indivíduos resistentes na população. Embora possa ocorrer de maneira natural e rara, por meio da presença de alelos resistentes em populações de carrapatos, a resistência resulta, predominantemente, de alterações na frequência gênica decorrentes da seleção artificial imposta pelo uso repetido dos acaricidas (FAO, 2004).

Estudos realizados por Vilela et al. (2020), em carrapatos provenientes de propriedades bovinas da região semiárida do Nordeste brasileiro, demonstraram elevados índices de resistência aos acaricidas cipermetrina, clorpirifós, amitraz e, principalmente, à ivermectina, que apresentou em uma das propriedades avaliadas o fator de resistência 276 vezes maior do que a cepa susceptível POA. Os resultados foram obtidos por meio do Teste de Pacotes de Larvas (TPL) e do Teste de Imersão de Larvas (TIL), com variações conforme o fármaco analisado.

A resistência aos acaricidas envolve mecanismos complexos e multifatoriais. Um dos principais é a desintoxicação metabólica, caracterizada pela superexpressão de enzimas como citocromos P450 (CYPs), glutathione-S-transferases (GSTs) e esterases, que convertem rapidamente compostos lipofílicos em metabólitos mais hidrossolúveis, favorecendo sua excreção e reduzindo a toxicidade do acaricida (Gall et al., 2018). Além disso, o aumento da atividade de transportadores do tipo ABC constitui outro mecanismo relevante, uma vez que essas proteínas atuam como bombas de efluxo, removendo ativamente o fármaco do interior das células e diminuindo sua concentração intracelular efetiva (Ferreira et al., 2022). Alterações no sítio-alvo também contribuem para esse processo, especialmente modificações nos canais de cloro ativados por glutamato (GluCl), que reduzem a afinidade da ivermectina e comprometem sua ação farmacológica (Rouck et al., 2023).

2.4 Fitoterapia no contexto de produtos antiparasitários

Produtos naturais também podem ser empregados no controle de populações de parasitos resistentes aos antiparasitários sintéticos (André et al., 2016; Garcia-Bustos et al., 2019). Nesse

contexto, o uso de óleos essenciais e de seus compostos bioativos tem sido considerado uma alternativa promissora para o controle de helmintoses, em razão de seus efeitos anti-helmínticos já descritos na literatura (Ribeiro et al., 2015; Ferreira et al., 2016; Araújo-Filho et al., 2019).

Entre esses compostos, o linalol destaca-se como um monoterpeno proveniente do metabolismo secundário de plantas, sendo identificado como constituinte majoritário de óleos essenciais extraídos de mais de 200 espécies vegetais (Stashenke; Martínez, 2018). Além disso, o linalol apresenta ampla gama de atividades biológicas, incluindo ações antibacteriana (Guo et al., 2021), antifúngica (Singulani et al., 2018), antioxidante (Hu et al., 2020) e anti-inflamatória (Li et al., 2016). Estudos recentes também demonstraram sua eficácia anti-helmíntica sobre nematoides gastrintestinais de ovinos (Zhu et al., 2013; Katiki et al., 2017; Sousa et al., 2021; Strbac et al., 2022).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Coleta de amostras e local de realização dos experimentos

A coleta de amostras foi realizada em quatro propriedades produtoras de bovinos no Semiárido do Estado da Paraíba, abrangendo os municípios de: São José de Piranhas-PB (uma população), Sousa-PB (duas populações) e Nazarezinho-PB (uma população). Os ensaios experimentais foram realizados no Laboratório de Parasitologia Veterinária (LPV) do Instituto Federal da Paraíba (IFPB).

3.2 Cepa susceptível Porto Alegre (POA)

Foi utilizada a cepa Porto Alegre (POA), que desde seu isolamento em 1992, tem sido utilizada para esta finalidade. A população foi cedida pelo IPVDF, Eldorado do Sul-RS, em 2017, e é mantida desde então no LPV/ IFPB, sem exposição a outras populações de carrapatos.

3.3 Populações de *R. microplus* de cada propriedade

Em cada propriedade, foram coletadas aproximadamente 100 teleóginas ingurgitadas de bovinos que passaram, no mínimo, 30 dias desde o último tratamento com acaricida tópico ou 45 dias desde a aplicação de acaricida injetável, a fim de evitar interferências nos resultados. As teleóginas foram retiradas diretamente dos bovinos infestados e, em seguida, transportadas em um recipiente de plástico (105 mm de altura × 80 mm de diâmetro) com orifícios na tampa para permitir a ventilação. Os recipientes foram guardados em uma caixa de poliestireno com gel refrigerante até a chegada ao LPV/ IFPB.

As fêmeas ingurgitadas coletadas nas propriedades e a cepa POA, foram processadas no LPV/ IFPB, conforme recomendações da FAO (2004). As teleóginas foram lavadas com água destilada, secas em papel toalha e incubadas em placas de Petri de plástico (90 mm de diâmetro × 22 mm de altura). Essas placas foram mantidas em câmaras ambientais de Demanda Biológica de Oxigênio (BOD), no escuro, em temperaturas entre 27 e 28 °C, com umidade relativa do ar entre 85% e 90%, permanecendo nessas condições por duas semanas para a ovipostura. As massas de ovos (alíquotas de 250 mg) foram acondicionadas em frascos de vidro (5 mL) selados com tampas de algodão, possibilitando a passagem de ar e umidade. Para garantir a eclosão das larvas, os ovos foram incubados nas mesmas condições utilizadas para as fêmeas ingurgitadas.

3.4 Bioensaios carrapaticidas

Ivermectina de grau técnico com 97,1% de pureza (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) e Linalol com 97% de pureza (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) foram utilizados para a realização dos bioensaios.

3.5 Teste de pacote larval (TPL)

O Linalol foi testado nas seguintes concentrações: 0,0975, 0,195, 0,39, 0,78, 1,56, 3,13, 6,25, 12,5, 25 e 50%, com base no estudo conduzido por Senra et al. (2013). A solução estoque foi preparada adicionando 618,5 µl de linalol (97% de pureza) em 600 µl de álcool 70%, resultando na concentração inicial de 50% (v/v). A partir desta solução, foram realizadas diluições seriadas para obter as concentrações subsequentes e considerando a elevada volatilidade do linalol, as diluições foram preparadas imediatamente antes de cada ensaio.

Para compor a solução estoque de Ivermectina, adicionou-se 0,1030g de ivermectina grau técnico em 10 mL de álcool 70%. Para a concentração inicial de 100%, foram adicionados 50 µl da solução estoque de Ivermectina em 4,950 mL de álcool 70%. A partir desta concentração, foram realizadas diluições seriadas (v/v), resultando nas seguintes concentrações: 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,56 e 0,78%. Para o controle negativo foi utilizado apenas álcool 70%.

Para cada concentração de Linalol e Ivermectina, foram preparadas três repetições, utilizando papéis de filtro (60 mm × 60 mm – Whatman nº 1, Whatman Inc., Maidstone, Inglaterra), além de três para o grupo controle. Posteriormente, a CL₅₀ de Linalol de cada população foi utilizada em associação a todas as outras concentrações de Ivermectina para também determinar as CL₅₀ e CL₉₀ das combinações. Os ensaios com as combinações foram conduzidos em paralelo com aqueles que utilizaram apenas ivermectina, para comparar o verdadeiro efeito do linalol nas associações.

Cada papel filtro foi dobrado ao meio e selado nas laterais com cliques metálicos, formando os pacotes. Em seguida, aproximadamente 100 larvas foram transferidas para o interior de cada pacote com o auxílio de pinças nº 2, e o pacote foi fechado com um terceiro clipe. Após o acondicionamento das larvas, foi impregnado 90 µl da solução em ambos os lados externos do pacote, utilizando uma micropipeta, garantindo impregnação homogênea do papel. Os pacotes impregnados, separados por concentração, foram deixados à temperatura ambiente para permitir a evaporação completa do álcool 70% por 2 horas. O grupo controle recebeu o mesmo procedimento, porém utilizando apenas álcool 70% sem acaricida. Após 24 horas de incubação em BOD a 27–28 °C e umidade relativa de 80–90%, a mortalidade foi avaliada pela contagem de larvas vivas e mortas. Larvas paralisadas ou que movimentavam apenas as patas, sem capacidade de locomoção, foram consideradas mortas.

3.6 Caracterização das propriedades

Para a caracterização das propriedades, foram obtidas as seguintes informações: número total de bovinos, raça dos animais, tipo de sistema de criação (intensivo, extensivo ou semi-intensivo), principais aptidão (gado leiteiro ou de corte) e área disponível para pastejo. Com relação ao manejo adotado para o controle de carrapatos, foram analisados os seguintes aspectos: tipos de acaricidas usados nos últimos dois anos, produto utilizado no último tratamento antes da

coleta dos carrapatos, frequência das aplicações, cumprimento das recomendações dos fabricantes, método de administração (pulverização, formulação injetável ou *Pour on*) e fatores que influenciam a escolha do acaricida: por indicação do Médico Veterinário, vendedores de farmácias veterinárias, indicação de vizinhos/ cooperativas ou preço do produto.

3.7 Análises estatísticas

As doses determinadas foram inicialmente convertidas para log (X) e o percentual de mortalidade foi normalizado. Em seguida, foi realizada uma regressão não linear para obter a CL_{50} e a CL_{90} (concentrações letais para 50% e 90%), utilizando o software Polo-Plus (LeOra Software, 2003). A significância de cada comparação foi determinada pela ausência de sobreposição dos intervalos de confiança calculados (Roditakis et al., 2005).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos dados obtidos por meio da aplicação do questionário, as propriedades rurais de Nazarezinho, Sousa e São José de Piranhas apresentaram características semelhantes, destacando-se a finalidade produtiva voltada à bovinocultura de leite e de corte, com predominância de animais das raças taurinas em relação às zebuínas, além da adoção do sistema de manejo semi-intensivo. Em todas as propriedades, os fármacos antiparasitários foram administrados por meio das vias *pour-on*, pulverização e injetável, abrangendo todo o rebanho. Observou-se, ainda, que a ivermectina foi amplamente utilizada em todas as propriedades para o controle de *R. microplus*.

A utilização do Linalol isoladamente demonstrou atividade acaricida em todas as populações de *R. microplus*, com valores de CL₅₀ variando entre 0,9% e 1,86% e CL₉₀ entre 1,24% e 4,85% (Tabela 1). Resultados semelhantes foram descritos por Alvares et al. (2025), que encontraram CL₅₀ de 0,5% a 4,33% e CL₉₀ de 2,57% a 7,61% em populações de *R. microplus* no Semiárido brasileiro. Esses achados indicam que há uma variação natural na sensibilidade ao monoterpeno entre as populações de *R. microplus*, porém não são significativas. Tais variações podem ser atribuídas a particularidades genéticas próprias de cada população, que influenciam o nível de expressão ou a sensibilidade de alvos neurofisiológicos modulados por monoterpenos, como a acetilcolinesterase, os receptores de octopamina e os receptores GABA (Arafa et al., 2020; Cardoso et al., 2020; Jankowska et al., 2017; Blenau et al., 2012; Alimi et al., 2022). Além disso, a possível exposição prévia ao Linalol composto frequentemente presente em plantas ingeridas pelos animais, podendo influenciar o nível de tolerância dos carrapatos ao longo do tempo (Jia et al., 2018; Alimi et al., 2022).

Tabela 1 - Concentrações Letais (CL₅₀ e CL₉₀) de Linalol testado isoladamente em quatro populações de *Rhipicephalus microplus*.

	CL ₅₀ (%)	IC _{95%}	CL ₉₀ (%)	IC _{95%}
População 1	1,160	1,023 – 1,258	1,568	1,464 – 1,708
População 2	0,941	0,910 – 0,977	1,244	1,176 – 1,337
População 3	1,036	0,991 – 1,086	1,489	1,391 – 1,623
População 4	1,865	1,634 – 2,117	4,850	4,104 – 5,991
Média	1,25	-	2,29	-

CL₅₀ – Concentração letal para 50% da população de carrapatos; CL₉₀ – Concentração letal para 90% da população de carrapatos; IC: Intervalo de confiança de 95%.

Foram detectados elevados níveis de resistência à ivermectina, quando comparados à cepa susceptível POA, com CL₅₀ variando de 345,637ppm a 14622,967ppm, evidenciando perda significativa de eficácia (Tabela 2). A ausência de manejo integrado, facilidade de aquisição,

baixo custo e o uso inadequado desses compostos, contribuiu para o surgimento e disseminação populações resistentes. (Reck et al., 2017; Vilela et al., 2020; Ferreira et al., 2023; Klafker 2024; Linares et al., 2024).

Tabela 2 – Concentrações letais (CL_{50}), e fator de resistência (FR) da Ivermectina para quatro populações de *R. microplus*, utilizando a cepa POA como padrão de suscetibilidade.

	IVM CL_{50}	IC^{95%}	FR
POA	25,225	16,698 - 36,184	-
População 1	525,154	268,196 – 4415,929	20,82
População 2	345,637	192,470 – 5191,357	13,70
População 3	14622,967	2057,138 – 27187,686	579,70
População 4	929,616	502,745 – 2424,577	36,85

IVM: Ivermectina; IC: Intervalo de confiança de 95%; FR: Fator de resistência (CL_{50} população teste/ CL_{50} cepa susceptível de referência- POA);

A associação da CL_{50} de Linalol com Ivermectina demonstrou sinergismo em todas as populações avaliadas, evidenciado pela expressiva redução das CL_{50} de Ivermectina (Tabela 3). Na População 1, a CL_{50} da associação foi de 2,193ppm, resultando em um fator de sinergismo (FS) de 239,46. Na População 2, observou-se o maior efeito sinérgico, com o FS=537,53, indicando elevada sensibilidade dessa população a associação de Linalol com a Ivermectina.

A População 3, embora apresentasse o maior nível de resistência à ivermectina isolada, teve sua CL_{50} quando associada ao Linalol de 8,998ppm, resultando em um FS de 1,625, demonstrando uma recuperação da eficácia. Já na População 4, a CL_{50} na associação foi de 2,683ppm, com fator de sinergismo de 346,48. Esses achados confirmam que o linalol intensifica de forma significativa a ação da ivermectina, independentemente do grau de resistência inicial, reforçando o potencial da combinação como alternativa terapêutica para populações altamente resistentes.

Tabela 3 – Concentrações letais (CL₅₀) de Ivermectina (IVM) testada isoladamente e em associação com as CL₅₀ de Linalol (LIN) em quatro populações de *R. microplus*.

	IVM ^{CL50}	IC ^{95%}	IVM+LIN ^{CL50}	IC ^{95%}	FS
População 1	525,154	268,196 – 4415,929	2,193	1,859 – 2,557*	239,46
População 2	345,637	192,470 – 5191,357	0,643	0,308 – 0,974*	537,53
População 3	14622,967	2057,138 – 27187,686	8,998	5,151 - 12,057*	1,625
População 4	929,616	502,745 – 2424,577	2,683	1,905 – 3,118*	346,48

*: Diferença estatística se os intervalos de confiança (IC) não se sobrepõem na mesma população; IVM: Ivermectina; LIN: Linalol; IC: Intervalo de confiança de 95%; FS: Fator de sinergismo (CL₅₀IVM/CL₅₀ IVM + LIN).

O sinergismo observado entre Linalol e Ivermectina pode ser interpretado pela atuação desses compostos em diferentes alvos neurofisiológicos dos carrapatos. O Linalol atua como modulador alostérico dos receptores GABA, promovendo alterações no balanço entre estímulos excitatórios e inibitórios, o que resulta em hiperexcitação, perda da coordenação motora e morte (Singh et al., 2018; Milanos et al., 2017; Alimi et al., 2022). Além disso, há evidências de que o Linalol também possa inibir a acetilcolinesterase, contribuindo para a desorganização da neurotransmissão colinérgica (Cardoso et al., 2020). A Ivermectina, por sua vez, exerce sua ação principalmente sobre os canais de cloro ativados por glutamato (GluCl), promovendo hiperpolarização neuronal e paralisia flácida (Cheeseman et al., 2001). Dessa forma, a associação entre Linalol e Ivermectina possivelmente potencializou o comprometimento do sistema nervoso dos carrapatos ao atuar simultaneamente em diferentes vias de sinalização, o que pode ser observado pela expressiva redução das CL₅₀ da Ivermectina em todas as populações avaliadas no presente estudo.

O efeito potencializador da associação entre Linalol e Ivermectina corrobora com achados prévios que demonstraram o papel de compostos naturais como moduladores da eficácia de acaricidas sintéticos, como Alvares et al. (2025), que observaram a intensificação da atividade acaricida da Cipermetrina ao ser associada ao Linalol em populações de *R. microplus*, e Aboelhadid et al. (2024), que relataram aumento significativo da atividade da Ivermectina quando associada a componentes de óleos essenciais contra *Rhipicephalus annulatus*.

5. CONCLUSÃO

A associação entre Linalol e Ivermectina promoveu um efeito acaricida sinérgico contra populações de *R. microplus* resistentes, resultando em expressivas reduções das concentrações letais da ivermectina em todas as populações avaliadas, sendo uma alternativa promissora na integração de estratégias de manejo mais sustentáveis para reduzir a dependência exclusiva de acaricidas sintéticos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABOELHADID, SHAWHY M. et al. The efficacy of essential oil components with ivermectin against *Rhipicephalus annulatus*: An in-vitro study. *Veterinary Parasitology*, v. 332, p. 110335, 2024.
- 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.
- ARAFA, WALEED M. et al. Control of *Rhipicephalus annulatus* resistant to deltamethrin by spraying infested cattle with synergistic eucalyptus essential oil-thymol-deltamethrin combination. *Veterinary Parasitology*, v. 290, p. 109346, 2021.
- ALVARES, FBV, Ferreira, LC, Silva, JO et al. Acaricidal efficacy of the monoterpene linalool against the cattle tick *Rhipicephalus microplus* and its synergistic potential with cypermethrin. *Exp Appl Acarol* **94**, 45 (2025). <https://doi.org/10.1007/s10493-025-01011-z>
- ALIMI, D.; HAJRI, A.; JALLOULI, S. & SEBAI, H. Acaricidal and anthelmintic efficacy of Ocimum basilicum essential oil and its major constituents estragole and linalool, with insights on acetylcholinesterase inhibition. *Veterinary Parasitology*. v. 309, 109743. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2022.109743>.
- ANDRÉ, W.P.P., RIBEIRO, W.L.C., CAVALCANTE, G.S et al. Comparative efficacy and toxic effects of carvacryl acetate and carvacrol on sheep gastrointestinal nematodes and mice. *Veterinary Parasitology*, v. 218, p. 52–58, 2016.
- ARAFA, W.M.; ABOELHADID, S.M.; MOAWAD, A. et al. Toxicity, repellency and anti-cholinesterase activities of thymol-eucalyptus combinations against phenotypically resistant *Rhipicephalus annulatus* ticks. *Experimental and Applied Acarology*. v. 81, p. 265–277. 2020. <https://doi.org/10.1007/s10493-020-00506-1>.
- ARAÚJO-FILHO, J. V.; RIBEIRO, W. L. C.; ANDRÉ, W. P. P. et al. Anthelmintic activity of *Eucalyptus citriodora* essential oil and its major component, citronellal, on sheep gastrointestinal nematodes. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology*, v. 28, p.644-651, 2019.
- AFITO, L.; JALLOW, B. J. J.; LIU, M. et al. Distribution of *Rhipicephalus microplus* and *Hyalomma lusitanicum*, and the pathogens they are carrying: A systematic review. *Parasite Epidemiology and Control*, v. 30, e00437, 2025. ISSN 2405-6731. DOI: 10.1016/j.parepi.2025.e00437.
- BENAVIDES, E.; RODRÍGUEZ, J. L.; ROMERO, A. Isolation and partial characterization of the montecinos strain of *Boophilus microplus* (Canestrini 1877) multiresistant to different acaricides. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 916, p. 668-671, 2000.
- BLENAU, W.; RADEMACHER, E. & BAUMANN, A. Plant essential oils and formamidines as insecticides/acaricides: what are the molecular targets?. *Apidologie*. v. 43, p. 334–347. 2012. <https://doi.org/10.1007/s13592-011-0108-7>.
- BURG, R.; MILLER, B. M.; BAKER, E. E. et al. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents, producing organism and fermentation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 15, 361-367, 1997.

CARDOSO, A.D.S.; SANTOS, E.G.G.; LIMA, A.D.S. et al. Terpenes on *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*: Acaricidal activity and acetylcholinesterase inhibition. *Veterinary Parasitology*. v. 280, 109090. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109090>.

CIARMA, M.; MELIS, S.; BISAGLIA, B. et al. Survey of tick-borne pathogens in *Rhipicephalus microplus* ticks from livestock in the Northern Punjab Province, Pakistan. *Current Research in Parasitology & Vector-Borne Diseases*, v. 7, p. 100275, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crpvbd.2025.100275>.

CASIDA, J. E.; DURKIN, K. A. Anticholinesterase insecticide retrospective. *Chemico-Biological Interactions*, v. 203, n. 1, p. 221-225, 2013. DOI: 10.1016/j.cbi.2012.08.002.

DRUMMOND, R.O.; ERNST, S.E.; TREVINO, J.L. et al. *Boophilus anulatus* and *Boophilus microplus*: laboratory test of insecticides. *Journal Economic Entomology*. v. 66, p. 130– 133. 1973.

DONG, K. (2007). Sodium channels in insects and insecticide resistance. *Invert. Neurosci.* 7, 17–30. doi: 10.1007/s10158-006-0036-9

EMBRAPA. *Resistência dos carrapatos aos acaricidas: situação atual e perspectivas*. 2019. Disponível em: <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/bitstream/doc/1107104/1/Resistenciadoscarrapatosaosacaricidas.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2025.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANISATION (FAO) (Roma, Itália). Resistance management and integrated parasite control in ruminants: Guidelines. Roma: *Food and Agriculture Organisation, Animal Production and Health Division*. 53 p. 2004.

FERNANDEZ, C.M.M.; ROSA, M.F.; FERNANDEZ, A.C.A.M. et al. Essential oil and fractions isolated of Laurel to control adults and larvae of cattle ticks. *Natural Product Research*. v. 34, n. 5, p. 731–735. 2020. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1495637>.

FERREIRA, L.C.; LIMA, E.F.; SILVA, A.L.P. et al. Effect of cyclosporin A on the toxicity of ivermectin, eprinomectin and moxidectin in populations of *Rhipicephalus microplus*. *Ticks and Tick-borne Diseases*. v. 14, n. 2, p. 102113. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.102113>

FERREIRA, L.E.; BENINCASA, B.I.; FACHIN, A.L. et al. *Thymus vulgaris* L. essential oil and its main component thymol: anthelmintic effects against *Haemonchus contortus* from sheep. *Veterinary Parasitology*. v. 228, p. 70–76, 2016.

FERREIRA, L.C.; LIMA, E.F.; SILVA, A.L.P. et al. Cross-resistance between macrocyclic lactones in populations of *Rhipicephalus microplus* in Brazil's semiarid region. *Experimental and Applied Acarology*. v. 87, p. 109-117, 2022. <https://doi.org/10.1007/s10493-022-00730-x>.

FRENCH-CONSTANT, R. H.; DABORN, P. J.; LE GOFF, G. The genetics and genomics of insecticide resistance. *Trends Genetics*, v. 20, p. 163-70, 2004.

FURLONG, J. Carrapatos: problemas e soluções. Juiz de Fora: *Embrapa Gado de Leite*, 2005. p. 24.

GARCIA-BUSTOS, J.F.; SLEEBES, B.E.; GASSER, R.B. An appraisal of natural products active against parasitic nematodes of animals. *Parasites & Vectors*, v. 12, p. 1–22, 2019.

GAUSS, C. L.; FURNOG, J. Comportamento de larvas infestantes de *Boophilos microplus* em pastagem de *Brachiaria decumbens*. *Ciência Rural, Santa Maria*, v. 32, n. 3, p. 467-472, 2002.

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, p. 415-416, 2008.

GRISI, L.; LEITE, R.C.; MARTINS, J.R.S. et al. Reassessment of the potential economic impact of cattle parasites in Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology*. v. 23, n. 2, p. 150-156. 2014. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612014042>.

GUO, F.; LIANG, Q.; ZHANG, M. et al. Antibacterial Activity and Mechanism of Linalool against *Shewanella putrefaciens*. *Molecules*, v. 26. n.1, p. 245, 2021.

GUPTA, S.; KUMAR, K.G.A.; SHARMA, A.K. et al. Esterase mediated resistance in deltamethrin resistant reference tick colony of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Experimental and Applied Acarology*. v. 69, p. 239-248. 2016. <https://doi.org/10.1007/s10493-016-0032-7>.

HELAL, M.A.; ABDEL-GAWAD, A.M.; KANDIL, O.M. et al. Nematocidal Effects of a Coriander Essential Oil and Five Pure Principles on the Infective Larvae of Major Ovine Gastrointestinal Nematodes In Vitro. *Pathogens*. v. 9, n. 9, 740. 2020. <https://doi.org/10.3390/pathogens9090740>.

HU, J.; LIU, S.; DENG, W. Dual responsive linalool capsules with high loading ratio for excellent antioxidant and antibacterial efficiency. *Colloids Surf B Biointerfaces*, v. 190, n. 110978, 2020.

JANKOWSKA, M.; ROGALSKA, J.; WYSZKOWSKA, J. & STANKIEWICS, M. Molecular Targets for Components of Essential Oils in the Insect Nervous System - A Review. *Molecules*. v. 23, n. 1, p. 34-54. 2018. <https://doi.org/10.3390/molecules23010034>.

JIA, M.; HE, Q.; WANG, W.; DAI, J. & ZHU, L. Chemical composition and acaricidal activity of *Arisaema anurans* essential oil and its major constituents against *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). *Veterinary Parasitology*. v. 261, n. 1, p. 59-66. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.08.006>.

JIRTLE R.L.; SKINNER, M.K. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature Reviews Genetics*, Apr; 8 (4): 253-62. 2007.

JONSSON, N. N.; KLAFFE, G.; CORLEY, S. W. et al. Molecular biology of amitraz resistance in cattle ticks of the genus *Rhipicephalus*. *Frontiers in Bioscience*, v. 23, n. 2, 2018. 796-810 p

KATIKI, L.M.; BARBIERI, A.M.E.; ARAUJO, R.C. et al. Synergistic interaction of ten essential oils against *Haemonchus contortus* in vitro. *Veterinary Parasitology*. v. 30, n. 243, p. 47-51. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.06.008>.

KLAFFE, G. M.; GOLO, P. S.; et al. Brazil's battle against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* ticks: current strategies and future directions. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 33, n. 2, p. e 001423, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1984-29612024026>.

KHANI, A. & RAHDARI, T. Chemical Composition and Insecticidal Activity of Essential Oil from *Coriandrum sativum* Seeds against *Tribolium confusum* and *Callosobruchus maculatus*. *ISRN Pharmaceutics*. v. 2012, p. 1-5. 2012. <https://doi.org/10.5402/2012/263517>.

KHAN, M.; ALMUTAIRI, M. M.; ALOUFFI, A. et al. Molecular evidence of *Borrelia theileri* and closely related *Borrelia* spp. in hard ticks infesting domestic animals. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 10, 2023. DOI: 10.3389/fvets.2023.1297928.

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*, 2013. DOI: 10.1590/S1984-29612013000300010.

OBAID, M. K.; ISLAM, N.; ALOUFFI, A. et al. Acaricides resistance in ticks: selection, diagnosis, mechanisms, and mitigation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, p. 941831, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.941831>.

LEITE, R. C. Controle de ectoparasitos em bovinocultura de corte. In: Alexandre Vaz Pires. (Org.). *Bovinocultura de corte. 1ªed. Piracicaba: FEALQ*, v. 2, p. 1149-1169, 2010. London, v. 8, p. 253-262, 2007.

LI, X.J.; YANG, Y.J.; LI, Y.S. et al. α -Pinene, linalool, and 1-octanol contribute to the topical anti-inflammatory and analgesic activities of frankincense by inhibiting COX-2. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 179, p. 22–26, 2016.

POHL, P. C.; KLAFKE, G. M.; CARVALHO, D. D. et al. transporter efflux pumps: A defense mechanism against ivermectin in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *International Journal for Parasitology*, v. 41, p. 1323-1333, 2011.

RANSON, H.; CLAUDIANOS, C.; ORTELLI, F. et al. R. Evolution of supergene families associated with insecticide resistance. *Science* 298, p.179-181. 2002.

RAVEAU, R.; FONTAINE, J.; VERDIN, A. et al. Chemical Composition, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Clary Sage and Coriander Essential Oils Produced on Polluted and Amended Soils-Phytomanagement Approach. *Molecules*. v. 26, n. 17, 5321. 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26175321>

RECK, J.; KLAFKE, G.M.; WEBSTER, A. et al.. First report of fluazuron resistance in *Rhipicephalus microplus*: A field tick population resistant to six classes of acaricides. *Veterinary Parasitology*. v. 201, n. 1-2, p. 128-136. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.01.012>

RIBEIRO, W.L.C.; VASCONCELOS, A.L.F.; MACEDO I.T.F.. *In vitro* effects of *Eucalyptus staigeriana* nanoemulsion on *Haemonchus contortus* and toxicity in rodents. *Veterinary Parasitology*, v. 135, p. 124–129, 2015.

RODITAKIS, E.; RODITAKIS, N.E. & TSAGKARAKOU, A. Insecticide resistance in *Bemisia tabaci* (Homoptera: aleyrodidae) populations from Crete. *Pest Management Science*. v. 61, p. 577–582. 2005.

ROUCK, S.D; İNAK, E.; DERMAUW, W.; VAN LEEUWEN, T.. A review of the molecular mechanisms of acaricide resistance in mites and ticks. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, v. 159, p. 103981, 2023. DOI: 10.1016/j.ibmb.2023.103981.

SALEM, M.A.; MANAA, E.G.; OSAMA, N. et al. Coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil and oil-loaded nano-formulations as an anti-aging potentiality via TGF β /SMAD pathway. *Scientific Reports*. v. 12, 6578. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10494-4>.

SENRA, T.O.S.; ZERINGÓTA, V.; MONTEIRO, C.M.O. et al. Assessment of the acaricidal activity of carvacrol, (E)-cinnamaldehyde, trans-anethole, and linalool on larvae of *Rhipicephalus microplus* and *Dermacentor nitens* (Acari: Ixodidae). *Parasitology Research*. v. 112, p. 1461-1466. 2013. <https://doi.org/10.1007/s00436-013-3289-3>

SINGH, N.K.; JYOTI; VEMU, B. et al. Acaricidal activity of *Cymbopogon winterianus*, *Vitex negundo* and *Withania somnifera* against synthetic pyrethroid resistant *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Parasitology Research*. v. 113, p. 341-350. 2014. <https://doi.org/10.1007/s00436-013-3660-4>

SINGULANI, J. L.; PEDROSO, R. S.; RIBEIRO, A. B. et al. Geraniol and linalool anticandidal activity, genotoxic potential and embryotoxic effect on zebrafish. *Future Microbiology*, v. 13, n.15, p. 1637–1646, 2018.

SILVA FILHO, M. L. et al. Efeito do extrato aquoso e etanólico do angico preto sobre larvas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 65, p. 637-644, 2013.

SOUSA, A.I.P.; SILVA, C.R.; COSTA-JÚNIOR, H.N. et al. Essential oils from *Ocimum basilicum* cultivars: analysis of their composition and determination of the effect of the major compounds on *Haemonchus contortus* eggs. *Journal of Helminthology* v. 95, n. 17, p. 1–5, 2021.

STASHENKO, E.E.; MARTÍNEZ, J.R. Sampling flower scent for chromatographic analysis, *Journal of Separation Science*. *Journal of Separation Science*, v. 31, n.11, p. 2022-2031, 2018.

STRBAC, F.; BOSCO, A.; MAURELLI, A.P. et al. Anthelmintic Properties of Essential Oils to Control Gastrointestinal Nematodes in Sheep—*In Vitro* and *In Vivo* Studies. *Veterinary sciences*, v. 9, n 93, 2022.

TAVARES, C.P.; SOUSA, I.C.; GOMES, M.N. et al. Combination of cypermethrin and thymol for control of *Rhipicephalus microplus*: Efficacy evaluation and description of an action mechanism. *Ticks and Tick Borne Diseases*. v. 3, n. 1, 101874. 2022 <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101874>.

VILELA, V.L.R.; FEITOSA, T.F.; BEZERRA, R.A.; KLAFKE, G.M.; RIET-CORREA, F. Multiple acaricide-resistant *Rhipicephalus microplus* in the semi-arid region of Paraíba State, Brazil. *Ticks and Tick-Borne Diseases*. v. 11, n. 4, p. 101413, 2020.

ZHAO, X.; YE H JZ.; Salgado VL.; Narahashi T (2004). Fipronil is a potent open channel blocker of glutamate-activated chloride channels in cockroach neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 310, 192-201.

ZHU, L.; DAI, J.; YANG, L.; Qiu, J. Anthelmintic activity of *Arisaema franchetianum* and *Arisaema lobatum* essential oils against *Haemonchus contortus*. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 148, n. 1, p. 311–316, 2013.

	INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA PARAÍBA
	Campus Sousa - Código INEP: 25018027
	Av. Pres. Tancredo Neves, S/N, Jardim Sorrilândia III, CEP 58805-345, Sousa (PB)
	CNPJ: 10.783.898/0004-18 - Telefone: None

Documento Digitalizado Ostensivo (Público)

Entrega de Trabalho de conclusão de curso

Assunto:	Entrega de Trabalho de conclusão de curso
Assinado por:	Ana Lima
Tipo do Documento:	Anexo
Situação:	Finalizado
Nível de Acesso:	Ostensivo (Público)
Tipo do Conferência:	Cópia Simples

Documento assinado eletronicamente por:

- Ana Maria dos Santos Lima, DISCENTE (202118730036) DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA - SOUSA, em 23/01/2026 11:02:00.

Este documento foi armazenado no SUAP em 23/01/2026. Para comprovar sua integridade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse <https://suap.ifpb.edu.br/verificar-documento-externo/> e forneça os dados abaixo:

Código Verificador: 1740278
Código de Autenticação: 355e908899

