



UFRRJ

INSTITUTO DE VETERINÁRIA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
VETERINÁRIAS**

DISSERTAÇÃO

**Avaliação da atividade *in vitro* do cinamaldeído e do seu efeito
combinado com diferentes ectoparasiticidas sintéticos frente a pulgas e
carrapatos**

LIZ MAGALHÃES WALTENBERG

2025



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
VETERINÁRIAS

**Avaliação da atividade *in vitro* do cinamaldeído e do seu efeito
combinado com diferentes ectoparasiticidas sintéticos frente a pulgas e
carrapatos**

LIZ MAGALHÃES WALTENBERG

Sob a orientação da Professora
Katherina Coumendouros

Sob a coorientação de
Diefrey Ribeiro Campos

Dissertação submetida como
requisito parcial para obtenção do
grau de **Mestre em Ciências**, no
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Veterinárias.

Seropédica, RJ
Fevereiro de 2025

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

W 231
Walta

Waltenberg, Liz Magalhães, 1986-
Avaliação da atividade invitro do cinamaldeído e do
seu efeito combinado com diferentes ectoparasitocidas
sintéticos frente a pulgas e carrapatos. / Liz
Magalhães Waltenberg. - Seropédica, 2025.
92 f.: il.

Orientadora: Katherina Coumendouros.
Coorientador: Diefrey Ribeiro Campos.
Dissertação (Mestrado). -- Universidade Federal
Rural do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em
Ciências Veterinárias, 2025.

1. fitoinsumos. 2. ectoparasitocidas. 3.
sinergismo. 4. Ctenocephalides felis felis. 5.
Rhipicephalus sanguineus. I. Coumendouros, Katherina
, 1968-, orient. II. Campos, Diefrey Ribeiro, 1988-
coorient. III Universidade Federal Rural do Rio de
Janeiro. Programa de Pós-Graduação em Ciências
Veterinárias. IV. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



ATA N° 541/2025 - PPGCV (12.28.01.00.00.00.50)

N° do Protocolo: 23083.010117/2025-91

Seropédica-RJ, 28 de fevereiro de 2025.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

LIZ MAGALHÃES WALTENBERG

Dissertação submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestra** em Ciências,
no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 28/02/2025

(Assinado digitalmente em 28/02/2025 16:35)

KATHERINA COUMENDOUROS
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DeptPA (12.28.01.00.00.00.55)
Matrícula: ###563#6

(Assinado digitalmente em 05/03/2025 12:20)

YARA PELUSO CID
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DCFar (12.28.01.00.00.00.47)
Matrícula: ###004#7

(Assinado digitalmente em 26/03/2025 21:54)

LORENDANE MILLENA DE CARVALHO
ASSINANTE EXTERNO
CPF: ###.###.886-##

(Assinado digitalmente em 06/03/2025 13:46)

DIEFREY RIBEIRO CAMPOS
ASSINANTE EXTERNO
CPF: ###.###.737-##

Visualize o documento original em <https://sipac.ufrrj.br/public/documentos/index.jsp> informando seu número: **541**, ano: **2025**,
tipo: **ATA**, data de emissão: **28/02/2025** e o código de verificação: **369f6c895d**

*“Dou respeito às coisas desimportantes
e aos seres desimportantes.
Prezo insetos mais que aviões.
Prezo a velocidade das tartarugas que a dos mísseis.
Tenho em mim um atraso de nascença.
Eu fui aparelhado para gostar de passarinhos.
Tenho abundância de ser feliz por isso.
Meu quintal é maior que o mundo.”*

- Manoel de Barros

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe Regina, irmã Layla e dinda Kátia, por serem a constância de amor e afeto, por sempre me incentivarem e apoiarem. Grata por tanto!

Agradeço ao meu companheiro Nicolau, por todo amor e paciência, por nunca duvidar de mim.

Agradeço à minha amiga Renata Costa por emprestar seu talento nas ilustrações deste trabalho e toda cumplicidade na vida. Obrigada.

Agradeço à minha amiga Monique Medeiros por ser luz na vida de todos e na minha.

Agradeço aos amigos por entenderem a frequência da ausência.

Agradeço aos meus companheiros de laboratório, por toda amizade, companheirismo e aprendizado.

Agradeço à Alexandra Elbakyan, pelo ímpeto em tornar acessível e popularizar a ciência. Muito obrigada!

Agradeço à Gita e Quântica por serem há anos meu porto seguro, alegria e motivo para continuar.

Agradeço à minha orientadora Katherina Coumendouros pela oportunidade e cafézinhos. Agradeço ao meu co-orientador Diefrey Ribeiro Campos por toda disponibilidade e dedicação, sem sua ajuda seria muito mais difícil. Muito obrigada!

Agradeço à Professora Thais Ribeiro Correia Azevedo e ao professor Fabio Barbour Scott pela oportunidade.

Agradeço à CAPES e FAPUR pelo fomento na educação.

Agradeço aos meus guias por toda proteção.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

BIOGRAFIA

Liz Magalhães Waltenberg, filha de Regina Célia Freitas Magalhães e Luiz Fernando Waltenberg Silva (*in memorian*), nasceu no dia 09 de julho de 1986, na cidade do Rio de Janeiro, capital. Coursou o ensino fundamental na Escola Oga Mitá, no Rio de Janeiro-RJ, e o ensino médio no Colégio Salesiano, Riachuelo- RJ. Ingressou no curso de Ciências biológicas da faculdade Celso Lisboa -RJ, Em 2010, concluiu a pós graduação *lato sensu* em Meio Ambiente pela COPPE/ UFRJ. Em 2014 iniciou Medicina Veterinária na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - RJ. Durante a graduação realizou estágios nas áreas de clínica médica e cirúrgica de pequenos animais, também com animais silvestres e foi aluna de iniciação científica do LQEPV – Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária, localizado nas dependências da UFRRJ. Graduou-se em Medicina Veterinária no ano de 2022 e em março de 2023 ingressou no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias (PPGCV) da UFRRJ, bolsista de Pós-graduação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), e Fundação de apoio a pesquisa (FAPUR-UFRRJ). Sob a orientação da professora Katherina Coumendouros e coorientação de Diefrey Ribeiro Campos.

RESUMO

WALTENBERG, Liz Magalhães. **Avaliação da atividade *in vitro* do cinamaldeído e do seu efeito combinado com diferentes ectoparasiticidas sintéticos frente a pulgas e carrapatos.** 2025. 92p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias). Instituto de Veterinária, Departamento de Parasitologia Animal, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2025.

Carrapatos e pulgas são os ectoparasitos mais prevalentes no mundo. No Brasil, destacam-se *Rhipicephalus sanguineus* (s.l) e *Ctenocephalides felis felis*. O controle desses artrópodes hematófagos tem sido feito predominantemente através do uso de ectoparasiticidas sintéticos há décadas. Seu uso indiscriminado gera uma enorme pressão seletiva, o que acelera o surgimento de populações resistentes às classes dos ativos químicos disponíveis. Além disso, em sua maioria, possuem a característica de perdurarem no ambiente e causarem efeitos tóxicos em animais e homens. Alguns ativos naturais oriundos de plantas possuem efeito no controle de ectoparasitos e têm demonstrado enorme valia como alternativa ao uso de produtos sintéticos, sendo promissores candidatos à atuação de forma associada aos ativos químicos. Desta forma aumenta-se a segurança, mantém-se a eficácia e diminui-se o uso de moléculas sintéticas, assim como seus resíduos ambientais. Ainda não existem trabalhos publicados sobre o efeito do cinamaldeído e do efeito da sua combinação com outras moléculas sintéticas frente à *C. felis felis* e *R. sanguineus* (s.l.). O objetivo deste trabalho, foi avaliar atividade acaricida e inseticida *in vitro* do cinamaldeído frente às formas imaturas e adultas de *C. felis felis* e *R. sanguineus* (s.l), além do efeito da combinação deste fenilpropanóide com a cipermetrina, clorpirifós e o fipronil frente à adultos das mesmas espécies de pulga e carrapato. Todas as formas evolutivas de *C. felis felis* e *R. sanguineus* foram obtidas de colônias laboratoriais. Inicialmente foi realizada a avaliação da atividade do cinamaldeído *in vitro* frente aos estágios adultos e imaturos de *C. felis felis* e *R. sanguineus*. Para a determinação do percentual de mortalidade, as diferentes formas evolutivas foram expostas a um papel filtro impregnado com seis concentrações de cinamaldeído diluídos em acetona. Todos os testes foram realizados com seis repetições e em paralelo foram realizados os controles negativo, placebo e positivo. A avaliação da mortalidade foi realizada após 24 horas de exposição para todos os estágios desafiados, com exceção de ovos e pupas de *C. felis* que a avaliação da mortalidade foi realizada nos tempos após 3 e 15 dias pós exposição. Com os resultados de mortalidade obtido, foram realizados os cálculos para estimativa de concentrações letais 50 e 90 para cada forma evolutiva. Em sequência, foram realizados novos desafios, somente com indivíduos adultos, para determinar o percentual de mortalidade e as CL₅₀ para a cipermetrina, clorpirifós e fipronil. Com base nas CL₅₀ obtidas para cada parasito e cada substância, foi realizada as combinações do cinamaldeído com as moléculas sintéticas na proporção de 1:1. As estimativas das CL₅₀ e CL₉₀ foram realizadas através da análise em Probit pelo programa RStudio Team® e para determinar o índice de combinação entre o cinamaldeído com a cipermetrina,

clorpirifós e fipronil foi utilizado o programa CompuSyn versão 1.0. Para pulgas as CL_{50} obtidas foram de 8,1; 15,7; 20,5; e 128,1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ para os estágios de ovo, larva, pupa e adultos, respectivamente. Já para *R. sanguineus* sl. as CL_{50} foram de 57,4; 374,9; 709,4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Na avaliação do efeito combinatório do cinamaldeído com a cipermetrina, foi possível notar efeito aditivo / sinergismo para pulgas e carrapatos, enquanto para a combinação do cinamaldeído com o clorpirifós demonstrou efeito antagônico para os mesmos parasitos. Para a combinação do fipronil com o cinamaldeído foi possível observar um efeito sinérgico para pulgas e antagônico para carrapatos. Com base nos resultados obtidos neste estudo, é possível concluir que o cinamaldeído possui atividade inseticida e acaricida frente aos estágios imaturos e adultos de *C. felis felis* e *R. sanguineus* sl., assim como foi possível perceber um efeito sinérgico da associação do cinamaldeído com a cipermetrina para pulgas e carrapatos e com o fipronil somente para *C. felis felis*.

Palavras-chave: fito insumos; *Ctenocephalides felis felis*; *Rhipicephalus sanguineus*, fipronil, cipermetrina, clorpirifós.

ABSTRACT

Waltenberg, Liz Magalhães. ***In vitro* evaluation of cinnamaldehyde activity and its combined effect with different synthetic ectoparasiticides against fleas and ticks..** 2025. 92p. Dissertation (Master's in Veterinary Science). Veterinary Institute, Department of Animal Parasitology, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2025.

Ticks and fleas are the most prevalent ectoparasites in the world. In Brazil, *Rhipicephalus sanguineus* (s.l.) and *Ctenocephalides felis felis* stand out. The control of these blood-sucking arthropods has predominantly been carried out through the use of chemical ectoparasiticides for decades. Their indiscriminate use generates enormous selective pressure, which accelerates the emergence of resistant populations to the available chemical classes. Moreover, most of these chemicals persist in the environment and cause toxic effects in animals and humans. Some natural compounds from plants have been shown to be effective in the control of ectoparasites and have demonstrated significant potential as an alternative to synthetic products, being promising candidates for combined use with chemical agents. This way, safety is increased, efficacy is maintained, and the use of synthetic molecules, as well as their environmental residues, is reduced. There are still no published studies on the effect of cinnamaldehyde and its combination with other synthetic molecules against *C. felis felis* and *R. sanguineus* (s.l.). The objective of this study was to evaluate the acaricidal and insecticidal activity of cinnamaldehyde *in vitro* against the immature and adult forms of *C. felis felis* and *R. sanguineus* (s.l.), as well as the effect of combining this phenylpropanoid with cypermethrin, chlorpyrifos, and fipronil against adults of the same flea and tick species. All developmental stages of *C. felis felis* and *R. sanguineus* were obtained from laboratory colonies. Initially, the activity of cinnamaldehyde *in vitro* was evaluated against the adult and immature stages of *C. felis felis* and *R. sanguineus*. To determine the mortality percentage, the different developmental forms were exposed to a filter paper impregnated with six concentrations of cinnamaldehyde diluted in acetone. All tests were performed with six repetitions, and parallel negative, placebo, and positive controls were carried out. The mortality evaluation was performed after 24 hours of exposure for all challenged stages, except for *C. felis* eggs and pupae, for which mortality was evaluated at 3 and 15 days post-exposure. With the mortality results obtained, lethal concentrations 50 and 90 were calculated for each developmental form. Following this, new challenges were performed, only with adult individuals, to determine the mortality percentage and the CL₅₀ for cypermethrin, chlorpyrifos, and fipronil. Based on the CL₅₀ values obtained for each parasite and each substance, cinnamaldehyde combinations with synthetic molecules in a 1:1 ratio were made. The CL₅₀ and CL₉₀ estimates were obtained through Probit analysis using the RStudio Team® program, and to determine the combination index between cinnamaldehyde with cypermethrin, chlorpyrifos, and fipronil, the CompuSyn version 1.0 program was used. For fleas, the CL₅₀ obtained were 8.1; 15.7; 20.5; and 128.1 µg/cm² for the egg, larva, pupa, and adult stages, respectively. For *R. sanguineus* s.l., the CL₅₀ were 57.4; 374.9; and 709.4 µg/cm². In the evaluation of the combined effect of cinnamaldehyde with cypermethrin, additive/synergistic effects were observed for fleas and ticks, while the combination of cinnamaldehyde with chlorpyrifos showed antagonistic effects for the same parasites. For the combination of fipronil with cinnamaldehyde, a synergistic

effect was observed for fleas and an antagonistic effect for ticks. Based on the results obtained in this study, it can be concluded that cinnamaldehyde has insecticidal and acaricidal activity against the immature and adult stages of *C. felis felis* and *R. sanguineus* s.l., and that a synergistic effect was observed with the combination of cinnamaldehyde with cypermethrin for fleas and ticks, and with fipronil only for *C. felis felis*.

Keywords: plant-based inputs; *Ctenocephalides felis felis*; *Rhipicephalus sanguineus*, fipronil, cypermethrin, chlorpyrifos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração científica evidenciando aspectos morfológicos de um indivíduo adulto, fêmea, de <i>Rhipicephalus sanguineus</i> . (Acervo pessoal, 2025).....	13
Figura 2. Fêmea de <i>Rhipicephalus sanguineus</i> em oviposição. (Arquivo pessoal, 2024).....	14
Figura 3. Ilustração científica evidenciando aspectos morfológicos de indivíduo fêmea de <i>Ctenocephalides felis felis</i> . (Acervo pessoal, 2025).....	17
Figura 4. Ovos de <i>Ctenocephalides felis felis</i> com coloração branco perolado, formato elíptico. (Fonte: Dandara Rosa, 2024).....	17
Figura 5. Estrutura molecular do cinamaldeído (NCBI, 2023).....	33
Figura 6. Ilustração representando a metodologia empregada para incubação e posterior avaliação do efeito pulicida do cinamaldeído, frente a fase adulta de <i>Ctenocephalides felis felis</i> . (Fonte: Arquivo pessoal, 2025).....	40
Figura 7. Ilustração representando a metodologia empregada para incubação e posterior avaliação do efeito aduicida do cinamaldeído, frente a <i>Rhipicephalus sanguineus</i> (Fonte: Arquivo pessoal, 2025).....	41
Figura 8. Teste de pacote de larvas adaptado em câmara climatizada (Fonte: arquivo pessoal, 2024).....	42
Figura 9. Percentual de mortalidade médio (%) dos diferentes estágios evolutivos da pulga <i>Ctenocephalides felis felis</i> expostos a diferentes concentrações ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) do cinamaldeído.....	44
Figura 10. Percentual de mortalidade médio (%) dos diferentes estágios evolutivos do carrapato <i>Rhipicephalus sanguineus</i> senso lato expostos a diferentes concentrações ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) do cinamaldeído.....	48
Figura 11. Percentual de Mortalidade dos ecotoparasiticidas sintéticos clorpirifós, cipermetrina e fipronil frente a <i>Ctenocephalides felis felis</i> (A, B e C respectivamente) e frente ao carrapato <i>Rhipicephalus sanguineus</i> senso lato (D, E e F respectivamente)....	

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Óleos essenciais e suas ações biológicas frente à <i>Ctenocephalides felis felis</i>	27
Quadro 2. Óleos essenciais e suas ações biológicas frente à <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	28
Quadro 3. Atividade do cinamaldeído frente <i>in vitro</i> a diferentes espécies de carrapatos.....	32
Quadro 4. Concentrações do cinamaldeído utilizadas para determinação da concentração letal 50 e 90 para os diferentes estágios de <i>Ctenocephalides felis felis</i> e <i>Rhipicephalus</i> <i>sanguineus</i> senso lato.....	37
Quadro 5. Concentrações do clorpirifós, cipermetrina e fipronil utilizadas para determinação da concentração letal 50 para as formas adultas de <i>Ctenocephalides felis felis</i> e <i>Rhipicephalus sanguineus</i> senso lato.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Percentual de mortalidade médio (%) dos diferentes estágios evolutivos da pulga <i>Ctenocephalides felis felis</i> expostos a diferentes concentrações ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) do cinamaldeído.....	41
Tabela 2. Concentrações letais 50 e 90 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) do cinamaldeído frente aos diferentes estágios da pulga <i>Ctenocephalides felis felis</i>	43
Tabela 3. Percentual de mortalidade médio (%) dos diferentes estágios evolutivos do carrapato <i>Rhipicephalus sanguineus</i> senso lato expostos a diferentes concentrações ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) do cinamaldeído.....	45
Tabela 4. Concentrações letais 50 e 90 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) do cinamaldeído frente aos diferentes estágios do carrapato <i>Rhipicephalus sanguineus</i> senso lato.....	46
Tabela 5. Percentual de mortalidade médio (%) e concentração letal 50 dos ectoparasiticidas sintéticos clorpirifós, cipermetrina e fipronil frente a adultos de <i>Ctenocephalides felis felis</i> e <i>Rhipicephalus sanguineus</i> senso lato.....	47
Tabela 6. Percentual de mortalidade (%) do cinamaldeído, cipermetrina, clorpirifós e fipronil utilizados de isoladamente e combinados na proporção de 1:1 e o efeito biológico da combinação frente à <i>Ctenocephalides felis felis</i> e <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	48

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1 Carrapatos.....	3
2.1.1 <i>Rhipicephalus sanguineus</i> sensu lato: biologia e importância.....	3
2.2 Pulgas.....	6
2.2.1 <i>Ctenocephalides felis felis</i> : Biologia e Importância.....	7
2.3 Formas de controle de pulgas e carrapatos.....	9
2.3.1 Controle químico: Principais ectoparasitocidas para o controle de carrapatos e pulgas.....	10
2.4 Resistência parasitária.....	13
2.5 Impacto de ectoparasitocidas sintéticos na Saúde.....	15
2.3.2 Controle com produtos naturais.....	18
2.3.3 Cinamaldeído.....	23
2.3.4 Efeito da combinação de produtos naturais com produtos sintéticos para o controle de pulgas e carrapatos.....	26
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	28
3.1 Localização da Experimentação.....	28
3.2 Obtenção das pulgas e carrapatos.....	28
3.3 Obtenção dos ativos naturais e sintéticos.....	28
3.4 Delineamento do teste <i>in vitro</i>	28
3.5 Preparo das soluções.....	29
3.6 Avaliação da atividade inseticida do cinamaldeído frente aos estágios de ovo, larva, pupa e adultos de <i>Ctenocephalides felis felis</i>	30
3.7 Avaliação da atividade acaricida <i>in vitro</i> frente aos estágios de larva, ninfa e adultos de <i>Rhipicephalus sanguineus</i> (s.l.).....	31
3.8 Avaliação do efeito da combinação entre o cinamaldeído com o clorpirifós cipermetrina e fipronil frente a adultos de <i>Ctenocephalides felis felis</i> e <i>Rhipicephalus sanguineus</i> sensu lato.....	33
3.9 Análise dos dados.....	33
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
4.1 Avaliação da atividade inseticida do cinamaldeído frente aos diferentes estágios de <i>Ctenocephalides felis felis</i>	34
4.2 Avaliação da atividade acaricida do cinamaldeído frente aos diferentes estágios de <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	38
4.3 Determinação da atividade inseticida e acaricida da cipermetrina, clorpirifós e fipronil.....	40
4.4 Avaliação do efeito da combinação do cinamaldeído com os compostos sintéticos cipermetrina, clorpirifós e fipronil frente à <i>Ctenocephalides felis felis</i> e <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	41
CONCLUSÃO.....	45
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47

1 INTRODUÇÃO

Os animais de estimação adquiriram importância com a evolução das sociedades e proximidade ao homem. Antes vistos meramente como controle de pragas e animais de trabalho, para nos dias de hoje serem considerados parte do núcleo familiar.

Carrapatos e pulgas são os ectoparasitos mais prevalentes para animais de estimação. No Brasil, destacam-se os carrapatos do complexo de espécies *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato (Ixodida: Ixodidae) e a subespécie da pulga *Ctenocephalides felis felis* (Siphonaptera: Pulicidae).

Devido à importância desses ectoparasitos, a prevenção e o controle das infestações é uma das preocupações de veterinários e tutores, podendo requerer o uso ocasional ou regular de fármacos com capacidade de repelência ou eliminação destes ectoparasitos, sem gerar danos à saúde do animal.

Atualmente, métodos químicos de controle desses artrópodes são baseados majoritariamente na aplicação de ectoparasiticidas (organofosforados, piretróides formamidinas, reguladores de crescimento de insetos, fenilpirazol e lactonas macrocíclicas, neonicotinóides e isoxazolinias), há também controle biológico e mecânico, que são menos frequentes quando comparado ao controle químico.

Devido ao seu manejo inadequado, incluindo erros de aplicação, dosagens e intervalo incorretos e alta frequência de tratamentos estão gerando forte pressão seletiva, o que é capaz de acelerar o surgimento de populações resistentes às classes químicas disponíveis atualmente. Também possuem a característica de seus resíduos perdurarem no meio ambiente, o que pode causar efeitos tóxicos em animais, homens e meio ambiente.

Na tentativa de minimizar os efeitos tóxicos para seres vivos e ambiente e encontrar alternativas para retardar do desenvolvimento da resistência parasitária, vem sendo crescente a busca por novas moléculas. Dentro desta busca, produtos oriundos do metabolismo secundário de plantas, como óleos essenciais, têm ganhado bastante relevância no controle parasitário devido ao seu amplo espectro de ação, possuindo atividade inseticida, acaricida, repelente, antihelmíntica e antiprotozoária.

Óleos essenciais são soluções heterogêneas compostas por diferentes grupamentos químicos. Possuem como características serem aromáticos e voláteis, além de possuir uma infinidade de atividades biológicas.

Quando se trata de atividade sobre artrópodes, os componentes dos óleos essenciais apresentam diversos mecanismos de ação com efeitos deletérios contra ectoparasitos como: a inibição da via do citocromo GABA, inibição da enzima acetilcolinesterase; e moduladores dos receptores para octopamina. Tais compostos também surtem efeitos em sítios presentes em mamíferos, porém estas moléculas ostentam alta especificidade para artrópodes e baixa toxicidade para outros organismos, o que se mostra mais seguro como alternativa viável para controle de infestações dos artrópodes de interesse.

O óleo essencial de canela (*Cinnamomum* spp., Lauraceae) vem sendo estudado a décadas pelas suas diversas aplicações. Na grande maioria das espécies do gênero *Cinnamomum* o cinamaldeído é o constituinte majoritário a quem é atribuída a atividade biológica deste óleo essencial. O óleo essencial de canela, demonstrou ser capaz de ser eficaz para a eliminação de diversos insetos e ácaros considerados problemas na agricultura, sobretudo no armazenamento de grãos. Para artrópodes com importância para a saúde, demonstrou ser eficaz para diversos dípteros (nematoceros e braquíceros). Também já demonstrou ser eficaz para diversas espécies de carrapatos de importância em diferentes partes do mundo. Além de ter demonstrado atividade inseticida frente aos estágios imaturos e adultos de *C. felis felis*.

O cinamaldeído (C₉H₈O) ou (E)-3-phenylprop-2-enal é um aldeído aromático que, como dito anteriormente, corresponde a mais de 90% do óleo essencial das espécies de *Cinnamomum*. Demonstra grande potencial antibacteriano, antifúngico, anti-inflamatório, antioxidante e antimutagênico. Já demonstrou ser eficaz frente a carrapatos como *Dermacentor nittens*, *Amblyomma sculptum*, *A. cajennense* e *R. micropus*. Até o momento de finalização deste trabalho, só foram encontrados um trabalho deste fenilpropanóide frente ao carrapato *R. sanguineus* (avaliando a atividade acaricida frente larvas e ninfas) e dois para *C. felis felis* (avaliando a atividade na interrupção do ciclo biológico e repelente).

Devido ao crescente interesse na utilização de produtos naturais como alternativa para o controle de diferentes espécies de parasito e ao potencial promissor deste fenilpropanóide, este trabalho teve como objetivo avaliar o efeito pulicida e carrapaticida do cinamaldeído, *in vitro*, frente aos estágios imaturos e adultos de *C. felis felis* e do carrapato *R. sanguineus* s.l. E também, avaliar, através de bioensaios *in vitro*, o efeito da combinação do cinamaldeído com fipronil, cipermetrina e clorpirifós, e sobre adultos de *C. felis felis* e *R. sanguineus* s.l.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Carrapatos

Os carrapatos são artrópodes, pertencentes à classe Arachnida, subclasse Acari, superordem Parasitiformes e ordem Ixodida, executam papel crucial como vetores de agentes patogênicos para humanos e animais. Podem transmitir diversos patógenos durante o repasto sanguíneo em seus hospedeiros, ocasionando, além da inoculação de agente(s) infeccioso(s), importantes alterações clínicas como distúrbios de hipersensibilidade, proveniente do contato com secreções do artrópode e espoliação sanguínea, o que pode levar a quadros de anemia (Barros-Battesti; Arzua; Bechara, 2006; Otranto *et al.*, 2021).

Sua existência foi datada por estudos paleontológicos, estimada entre 273 e 192 milhões de anos atrás, que ocorreu desde o período do Paleozóico ao início do período Jurássico, e seus hospedeiros eram, primariamente, répteis de pele lisa (Chitimia-Dobler *et al.*, 2022; Leonovich, 2023). Com ciclo de vida do tipo monoxênico, dioxênico ou trioxênico dependendo da espécie estudada. No entanto, todos eles apresentam no seu ciclo evolutivo os estágios de ovo, larva, ninfa e adultos (Dantas-Torres, 2010). Contudo, na maior parte das espécies, com exceção dos ovos, todos os estágios são hematófagos. Nos tempos atuais, é relatado que o artrópode em questão é capaz de parasitar répteis, anfíbios, mamíferos e aves, e são descritas cerca de 956 espécies desse artrópode, divididas em três famílias; Ixodidae, Argasidae e Nutalliellidae (Dantas-Torres *et al.*, 2019).

No Brasil, existem relatos de cerca de 76 espécies, agrupadas nas famílias Argasidae, com indivíduos conhecidos como carrapatos moles e na família Ixodidae, com integrantes conhecidos como carrapatos duros (Nogueira *et al.*, 2022). Conforme disse Dantas-Torres *et al.* (2019), no Brasil, a distribuição das espécies de carrapatos duros pertence aos gêneros *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Ixodes* e *Rhipicephalus*. Na presente revisão o foco será apenas na espécie *Rhipicephalus sanguineus*, por ser vetor de patógenos de interesse para a medicina veterinária, além de ser a espécie do gênero *Rhipicephalus*, mais relatada parasitando humanos (Nogueira *et al.*, 2022), indicando espécie de maior frequência em área públicas/urbanas.

2.1.1 *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato: biologia e importância

Rhipicephalus sanguineus s.l. (Latreille, 1806), também conhecido como o carrapato vermelho/marrom do cão, pertence a um complexo que inclui um grupo de 12 espécies (*R. different*, *R. guilhoni*, *R. leporis*, *R. moucheti*, *R. pumilio*, *R. pusillus*, *R. rossicus*, *R. schulzei*, *R. sulcatus*, *R. turanicus*, *R. sanguineus* e *R. afranicus*) distribuídas mundialmente, que possuem características morfológicas semelhantes, sendo mais facilmente distinguíveis através de análise molecular (Sanchez-Montes *et al.*, 2021; Šlapeta; Chandra; Halliday, 2021).

Através destas pesquisas genéticas, desde 2013 é sabido que o complexo *R. sanguineus* (s.l.) possui duas linhagens: uma tropical, encontrada na Austrália, norte do México, América Central, áreas tropicais Sulamericanas e África; e a linhagem temperada, que inclui carrapatos de localidades de clima temperados e mais frios, como a Europa Ocidental, América do Norte e o Sul Sulamericano (Dantas-Torres *et al.*, 2017; Hekimoğlu, 2024; Nava *et al.*, 2015; Sanchez-Montes *et al.*, 2021).

Atualmente, estudos que avaliam, a partir de caracterização genética, as diferentes populações de espécies do complexo *Rhipicephalus sanguineus* s.l., sugerem a utilização de nomenclatura *Rhipicephalus linnaei* (Audouin, 1826) para designar espécies do complexo *R. sanguineus* s.l. da linhagem tropical, e com isso, reduzir a listagem de nomes duvidosos e, *R. sanguineus* para linhagem temperadas (Myers *et al.*, 2024; Šlapeta; Chandra; Holliday, 2021; Šlapeta *et al.*, 2022).

A partir do estudo de Nava *et al.* (2018), no Brasil, é observado que a linhagem temperada de *R. sanguineus* s.l. fica restrita ao sul, mais especificamente em Porto Alegre (RS), e os demais indivíduos do complexo *R. sanguineus* s.l. espalhados por todo território brasileiro, são pertencentes a linhagem tropical. Autores apontam a possibilidade de uma dessas linhagens de *R. sanguineus* s.l. se apresentarem mais suscetíveis aos patógenos e uma maior competência como vetor, com isso, aumentando a transmissão e disseminação destes patógenos (Moraes-Filho *et al.*, 2015; Villarreal; Stephenson; Foley, 2018). Sendo conhecidos na saúde pública e na medicina veterinária como importantes vetores de agentes patogênicos, veiculando patógenos como *Ehrlichia canis* (Fourie *et al.*, 2013; Moraes-Filho *et al.*, 2015), *Rickettsia* spp. (Ortega-Morales *et al.*, 2019), *Babesia vogeli*, *B. gibsoni* (Prakash *et al.*, 2018), *Hepatozoon* sp. (Soares *et al.*, 2020), dentre outros.

Rhipicephalus sanguineus s.l. se diferencia de outros gêneros de carrapatos, morfologicamente, por apresentar coloração vermelha/marrom escura, sólida, não ostentando ornamentação em seu escudo. Há de se notar presença de um par de placas adanais desenvolvidas, hipostômio e palpos curtos com base do gnatossoma em formato hexagonal. Com auxílio de um microscópio estereoscópico, é possível observar outras estruturas que podem confirmar o diagnóstico como a dentição 3/3 e espinhos presentes nas coxas com tamanhos similares, exceto o espinho da coxa IV dos machos que são maiores (Barros Battesti; Arzua; Bechara, 2006). (Figura 1).

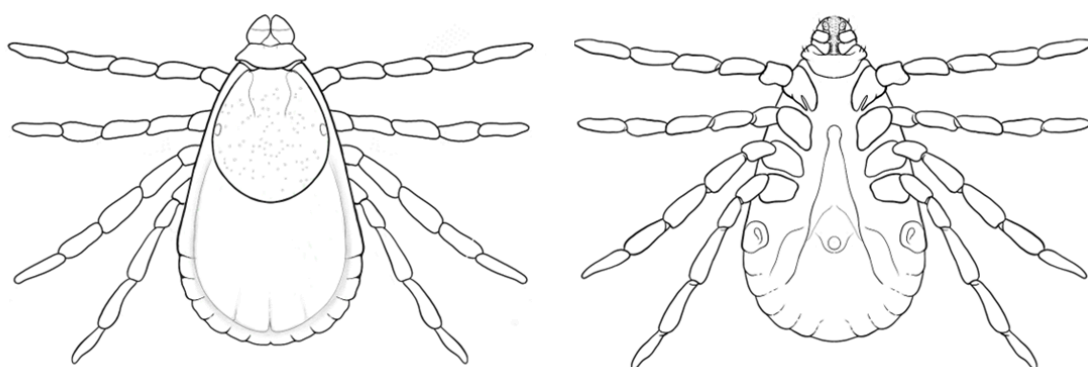


Figura 1. Ilustração científica evidenciando aspectos morfológicos de um indivíduo adulto, fêmea, de *Rhipicephalus sanguineus*. (Acervo pessoal, 2025).

Tais artrópodes, são ectoparasitos hematófagos com ciclo biológico complexo, apresentando estágio de ovo, larva, ninfa e adultos, mas somente os estágios de larva, ninfa e adultos são capazes de parasitar. Apresentam hábito hematófago, são carrapatos trioxenos (contam com três hospedeiros), e há a necessidade em deixar o hospedeiro em cada um dos estágios imaturos alimentados (larva e ninfa) e como fêmeas alimentadas, para posteriormente realizarem a ecdise e ovipor, respectivamente.

No ambiente, são carrapatos que gostam de se abrigar em locais protegidos durante o processo de oviposição e/ou ecdise. Suas formas imaturas de larva e ninfa possuem baixa especificidade parasitária, infestam uma variedade maior de hospedeiros quando comparada à indivíduos adultos, que apresentam predileção por cães. (Dantas-Torres, 2010).

Em condições favoráveis, as fases parasitárias de *R. sanguineus* (s.l.) passam se alimentando no hospedeiro pelo período de três a cinco dias no estágio de larva, de cinco a sete dias no estágio de ninfa e, de sete a doze dias para fêmeas já acasaladas. O processo de ecdise de larva para ninfa pode durar de oito a onze dias e de ninfa para

adultos de onze a vinte e três dias. Quanto à oviposição e eclosão das larvas, o período pode variar de dezessete a vinte e sete dias (Barros-Battesti; Arzua; Bechara, 2006), nessas condições, completam o ciclo em até 91 dias (Louly *et al.*, 2007). (Figura 2)



Figura 2. Fêmea de *Rhipicephalus sanguineus* em oviposição. (Arquivo pessoal, 2024).

Contudo, em momentos de escassez de recursos, os estágios de *R. sanguineus* (s.l.) podem entrar em estado de diapausa/quiescência. É possível observar uma sobrevivência das larvas de *R. sanguineus* (s.l.) não alimentadas por até oito meses, enquanto com ninfas e adultos, o período é de seis a dezenove meses, respectivamente (Dantas-Torres, 2008).

Mesmo apresentando preferência por cães, o artrópode em evidência não parasita exclusivamente estes, logo se torna importante, pois além de transmitir patógenos para animais, pode vetorizar patógenos de caráter zoonótico, como *Rickettsia rickettsii*, agente etiológico da Febre da Maculosa Brasileira (De Almeida *et al.*, 2012).

2.2 Pulgas

As pulgas pertencem ao Filo Arthropoda, Classe Insecta e Ordem Siphonaptera. Na etimologia, do grego; *siphon* = tubo, *a* = sem e *pteron* = asas, referenciando seu hábito sugador e ausência de asas. São insetos holometábolos, ectoparasitas de mamíferos e aves, variam de 1 a 3 mm de comprimento. Seu corpo é esclerosado segmentado, apresentando cerdas, e comprimido latero-lateralmente, de coloração castanha a negra. Seus olhos, quando presentes, são arredondados e quase sempre negros, apresentam antenas curtas que se alojam em sulcos ao lado da cabeça. E o aparelho bucal é do tipo sugador-pungitivo. Apresentam pernas longas e coxas dilatadas, pois são adaptadas ao salto. As fêmeas são maiores que os machos, e contam com a parte posterior do abdômen arredondada, já os machos apresentam a parte posterior do abdômen voltada para cima. Algumas espécies apresentam fêmeas penetrantes ou semipenetrantes. (Linardi, 2024). Há registros fósseis de duas espécies conhecidas do período Eoceno Inferior, e por uma espécie do Mioceno Inferior, ambas no âmbar, báltico e dominicano respectivamente (Linardi, 2024).

As pulgas participam de diferentes elos na cadeia epidemiológica: são parasitos propriamente ditos, onde exercem ação irritativa e espoliadora; como vetores biológicos, ou transmissores de agentes patogênicos, são incriminados na transmissão de viroses, doenças bacterianas, protozooses e helmintoses; e também como hospedeiros invertebrados, elas podem ser infectadas ou infestadas por artrópodes. Alguns parasitoides, como larvas de Chalcidoidea (Hymenoptera), têm sido observados em certas espécies de pulgas além de algumas espécies de ácaros. (Linardi, 2024)

Para o Brasil, foram assinaladas 60 espécies em 19 gêneros e oito famílias, parasitando 223 espécies hospedeiras, das quais 115 de roedores (Linardi *et al.*, 2000). Recentemente, outras três espécies foram descritas ou assinaladas no país, elevando-se para 63 espécies no total (Linardi, 2017a). Estima-se ainda que cerca de 500 espécies estejam para ser descritas na ordem, o que poderia totalizar cerca de 3.500 espécies no mundo; no Brasil, deverá totalizar cerca de 90 espécies (Linardi, 2024).

Aqui no Brasil, devido à sua importância, biologia e ocorrência, podemos evidenciar *Ctenocephalides felis felis* (Bouché, 1835), que parasitam carnívoros domésticos, podendo também infestar humanos e transmitir patógenos (Halos *et al.*, 2014).

2.2.1 *Ctenocephalides felis felis*: Biologia e Importância

Ctenocephalides felis felis, conhecida também como a pulga do gato, é a mais comum e importante subespécie (Rust, 2016). Em sua fase adulta, são parasitos hematófagos obrigatórios. As pulgas que pertencem a Família Pulicidae são vetores competentes de diversos patógenos sendo algumas delas zoonóticas como *Yersinia pestis*, *Rickettsia typhi*, *Bartonella henselae*, *R. felis* e *Dipylidium caninum* (Beugnet; Marié, 2009). Também podem ser responsáveis pela ocorrência de dermatite alérgica, que é uma doença imunológica deflagrada por hipersensibilidade produzida no hospedeiro devido a inoculação de material antigênico das glândulas salivares das pulgas no organismo parasitado (Dryden; Rust, 1994).

O ciclo de vida desde o ovo até o adulto dura aproximadamente de 25 a 30 dias, podendo ser influenciado pela temperatura, umidade e alimentação das larvas. A quantidade de ovos depositados varia conforme a espécie e o estado nutricional das fêmeas. A espécie *C. felis felis*, por exemplo, põe cerca de 1.800 ovos ao longo de um período de 50 dias. A eclosão ocorre entre 24 e 36 horas e a taxa de sucesso varia entre as espécies, sendo de 74,2% para *C. felis felis*. (Dryden, 1993).

Seus ovos têm formato ovóide ou elipsóide, são esbranquiçados e medem entre 300 e 700 µm. Eles são geralmente depositados nos ninhos ou locais de repouso dos hospedeiros. As larvas são esbranquiçadas, ápodes, eucéfalas, vermiformes e cerdas, alimentam-se do excremento das pulgas adultas, que está incorporado junto a detritos orgânicos e dejetos dos hospedeiros (Dryden, 1993).

As larvas supracitadas são geotaticamente positivas, fototaticamente negativas e tigmotaticamente positivas, o que lhes permite encontrar locais escondidos e mais seguros para se protegerem da dessecação. Elas também se orientam para fontes úmidas, sugerindo uma resposta higrotáctica. Como resultado, mais de 80% das larvas de *C. felis felis* desenvolvem-se na base dos carpetes dos domicílios. Quando confinadas à areia, as larvas penetram até 2,3 mm para evitar a luz. Em seguida, as larvas entram em uma breve fase de pré-pupa, durante a qual assumem uma forma da letra “U”. Depois, passam para o estágio de pupa, um período de resistência, e posteriormente tornam-se adultos pré-emergentes, que geralmente permanecem dentro do casulo. (Linardi, 2024).

A emergência de indivíduos adultos pode ser estimulada por pressão mecânica, como o movimento de deslocamento dos hospedeiros, por pisoteio sobre os casulos ou

pela temperatura corporal de um dado hospedeiro sobre os mesmos. A emergência das fêmeas em *C. felis felis* pode anteceder a de machos em aproximadamente uma semana (Linardi; Nagem, 1972; Linardi, 2024).

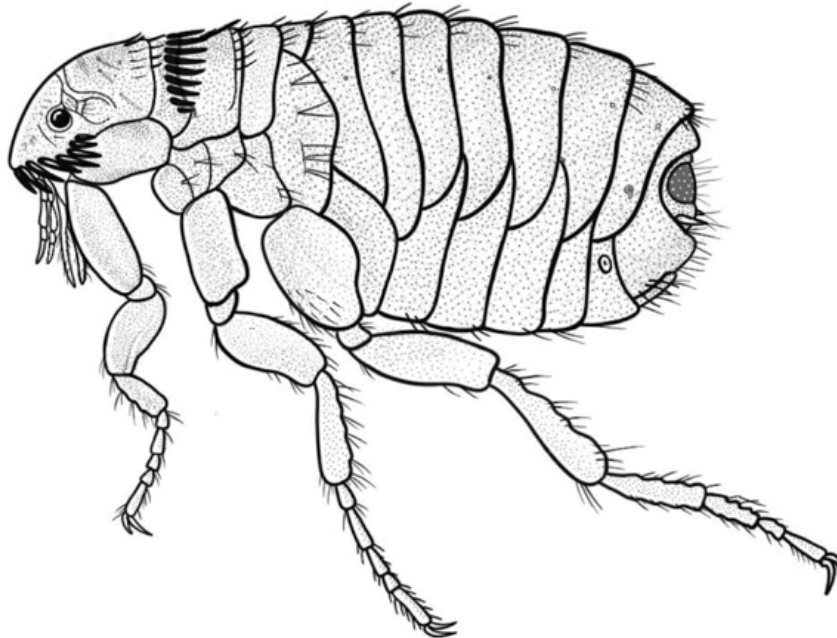


Figura 3. Ilustração científica evidenciando aspectos morfológicos de indivíduo fêmea de *Ctenocephalides felis felis*. (Acervo pessoal, 2025)

Uma vez que *C. felis felis* encontra seu hospedeiro, inicia sua alimentação e o acasalamento pode ocorrer entre 8 e 24 horas. De forma majoritária, as fêmeas acasalam com 34 horas, esta, inicia a postura de ovos no período de 24 a 36 horas depois da sua primeira ingestão de sangue. No pico da atividade reprodutiva, na qual ocorre entre 4 a 9 dias do início da alimentação, as fêmeas podem aumentar em 140% o seu peso. Quando o asseio do hospedeiro é restrito, *C. felis* pode realizar oviposição entre 40 e 50 unidades diariamente. Quanto à permanência no hospedeiro, 85 % das fêmeas e 58% dos machos ficam por pelo menos 50 dias. A reprodução pode continuar em um ritmo menos intenso por cerca de 100 dias (Rust, 1997).



Figura 4. Ovos de *Ctenocephalides felis felis* com coloração branco perolado, formato elíptico. (Fonte: Dandara Rosa, 2024).

Nos EUA, cerca de 65% de todas as famílias têm animais de companhia, em sua maioria gatos e cães, mais de 15 milhões de dólares são gastos por ano na proteção dos animais de companhia contra pulgas. Tais parasitos representam 46% do mercado da saúde animal de companhia a nível mundial, e os ectoparasiticidas ostentam o maior segmento. As pulgas e carrapatos representam uma preocupação significativa e exigem um investimento considerável do público no bem-estar de seus animais de estimação. Em 2011, estima-se que foram gastos aproximadamente 2,4 bilhões de dólares em antiparasitários para animais de companhia. Este mercado continua a crescer a uma taxa composta de crescimento anual de 5%. No entanto, os custos para desenvolver novos parasiticidas são elevados, representando um desafio contínuo nos esforços para desenvolver e registrar parasiticidas destinados a pequenos animais (Rust, 2017).

2.3 Formas de controle de pulgas e carrapatos

Para que o controle de pulgas e carrapatos em animais de companhia tenha êxito, é importante considerar alguns pontos fundamentais: Para o controle de artrópodes como *R. sanguineus* s.l. e *C. felis felis*, é crucial considerar suas características biológicas específicas. O ciclo de vida heteroxênico de *R. sanguineus* s.l. implica que esses carrapatos deixem o hospedeiro para realizar a ecdise, geralmente em locais altos e protegidos. Portanto, estratégias de controle devem focar não apenas nos animais, mas também nesses ambientes. Já no caso de *C. felis felis*, as larvas e pupas se desenvolvem no ambiente e não sobre o hospedeiro, o que requer que medidas de controle incluam a higienização e tratamento do ambiente onde os animais circulam. Assim, é essencial adaptar as estratégias de controle às particularidades biológicas de cada parasito para

um manejo eficaz. Os principais objetivos do controle de pulgas e carrapatos são proporcionar alívio ao animal infestado, prevenir a transmissão de agentes patogênicos e evitar a reinfestação, a fim de interromper o ciclo biológico do artrópode (Marsella, 1999).

Dentre as formas de controle destes ectoparasitos, há o controle físico, que consiste na remoção do hospedeiro ou do ambiente de forma mecânica, manual ou contando com o suporte de ferramentas como vassoura de fogo (Fernandes *et al.*, 2018), arraste de pano e armadilha de dióxido de carbono (CO₂), (Martins *et al.*, 2016; Pajuaba Neto *et al.*, 2018) ou, o controle biológico, que consiste na utilização de organismos como bactérias, fungos e nematoides entomopatogênicos (Ebani; Mancianti, 2021; Samish; Ginsberg; Glazer, 2004; Souza, 2024); e, por fim, o controle químico, que consiste na utilização de substâncias sintéticas ou orgânicas com ação ectoparasiticida (Obaid *et al.*, 2022; Otranto *et al.*, 2021).

Atualmente, a principal forma de controle eleita para a erradicação e redução de infestações causadas por pulgas e carrapatos é o controle químico, e os principais grupos de ectoparasiticidas usados são os organofosforados, formamidinas, piretróides, fenilpirazóis, neonicotinóides, disruptores de crescimento e as isoxazolininas (Obaid *et al.*, 2022; Otranto *et al.*, 2021).

Os produtos químicos são amplamente utilizados, especialmente quando aplicados diretamente no hospedeiro. Existem muitos compostos naturais e sintéticos conhecidos para o controle de pulgas, incluindo formulações como pós, shampoos, “sprays”, coleiras e produtos “pour-on” ou “spot on”. A escolha do produto é baseada em alguns fatores como a espécie do hospedeiro, o tipo de ambiente em que ele vive (interno ou externo), e a frequência dos banhos.

2.3.1 Controle químico: Principais ectoparasiticidas para o controle de carrapatos e pulgas

Os organofosforados foram amplamente utilizados para o controle de pragas agrícolas, até que em meados de 1950 passou a ser utilizado na medicina veterinária para o controle de artrópodes. Alguns destes são: clorpirifós (CLO), coumafós, diazinon, diclorvós, fention e triclorfon. Tais moléculas atuam no sistema nervoso dos artrópodes como inibidores irreversíveis da enzima acetilcolinesterase (AChE), esta ação interrompe a transmissão do impulso nervoso, resultando na morte do parasito (Fukuto, 1990).

No entanto, é crescente o número de relatos de desenvolvimento de resistência parasitária a este grupo. Somado a isso, devido ao seu alto efeito residual e potencial tóxico, causa danos diretos à saúde (De Silva; Samarawickrema; Wickremasinghe, 2006). Estes agentes mais rotineiros de controle de pulgas e carrapatos têm sido substituídos por novos ectoparasiticidas mais seguros para animais de estimação (Blagburn; Dryden, 2009).

A substância mais proeminente dentro da classe química das formamidinas é o amitraz, sintetizado na Inglaterra em 1970 com o objetivo de retardar a resistência aos organofosforados. A elevada taxa de mortalidade dos carrapatos, observada após a sua aplicação, é considerada importante para evitar a pressão seletiva que poderia resultar no desenvolvimento de resistência a essa molécula, que apresenta um efeito “knock down” quase instantâneo sobre os carrapatos (Borges., et al. 2007). Em contrapartida não possui ação sobre insetos como pulgas. Nos invertebrados, a molécula atuará nos receptores de octopamina, um neurotransmissor excitatório, o que resulta em hiperexcitabilidade neuronal e consequente morte. Também promove acúmulo de catecolaminas no sistema nervoso central através da inibição da enzima monoaminoxidase, se portando como como um agonista α -2 adrenérgico (Taylor, 2001).

Além de causar a morte do parasito, o amitraz, através de sua ação repelente, faz com que os carrapatos fixados se desprendam do hospedeiro e impede que novos se fixem (Folz *et al.*, 1986).

Coleiras impregnadas com amitraz são frequentemente indicadas para utilização em controle e repelência de *R. sanguineus* (Elfassy *et al.*, 2001; Estrada-Pena; Ascher, 1999). Este ativo também pode ser associado a outras moléculas, para ajudar com a ação repelente. Seu principal exemplo é a associação de fipronil-amitraz-(S) metoprene (Horak; Fourie; Stanneck, 2012; Jongejan *et al.*, 2011).

Os piretróides, foram os primeiros produtos sintéticos produzidos a partir de produtos naturais. Oriundos das piretrinas, que foram originadas de extratos da planta *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Asteraceae) (Ensley, 2018a). E sua ação é inseticida e carrapaticida de baixa toxicidade para cães (Bowers, 1985; Volmer, *et al.*, 1998). São exemplos de piretróides disponíveis no mercado: deltametrina, flumetrina, permetrina e cipermetrina (CIP), sendo que a primeira substância é a mais tóxica para vertebrados (Benelli; Pavela, 2018; Ujihara, 2019).

Estes compostos atuam na mudança da permeabilidade dos canais de sódio, o que causa hiperexcitação. Age no sistema nervoso e nas membranas musculares de

vertebrados, provocando despolarização prolongada, o que gera sinais clínicos de neurotoxicidade (Schreck; Posey; Smith, 1978; Whittem, 1995). Sua ação é repelente, sobre pulgas e carrapatos, que ao entrarem em contato com tais produtos, desenvolvem um quadro de hiperexcitabilidade conhecido como “hot-foot” que os impossibilita de se alimentarem de seus hospedeiros (Schreck; Posey; Smith, 1978; Melhorn *et al.*, 2003).

Quanto ao próximo grupo, os fenilprazóis, têm como modo de ação o bloqueio dos receptores GABA (ácido gama-aminobutírico) e inibição da passagem de íons de cloreto pelos canais de cloreto fechados por GABA. (Obaid *et al.*, 2022) O bloqueio destes canais, por FIP, reduz a inibição dos neurônios, o que leva à hiperexcitação do sistema nervoso central, cursando com paralisia, convulsões e posterior morte (Zhao *et al.*, 2003; Zhao *et al.*, 2004; Zheng *et al.*, 2003).

O principal representante deste grupo é o fipronil (FIP) [5-amino-3-ciano1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil) -4-fluorometilsulfinil pirazole]. Este, tem sido amplamente utilizado na agricultura para o controle de pragas agrícolas e na medicina veterinária para o controle de artrópodes parasitos (Hovda; Hooser, 2002).

Mesmo que vertebrados também possuam o GABA, a molécula é capaz de se ligar de forma seletiva a porções proteicas que estão presentes somente nos artrópodes. Estima-se então que a sensibilidade dos insetos ao fipronil seja de 700 a 1300 vezes maior quando comparado a de mamíferos (Zhao *et al.*, 2004).

O fipronil está disponível no mercado para aplicação sua tópica em cães e gatos nas formas de apresentação “spray” (Frontline® Spray) e “spot-on” (Frontline® Top Spot e Fiprolex® Drop Spot). Além disso, também está disponível a associação do FIP + metopreno na forma de spot-on (Frontline® Plus Top Spot). Embora o fipronil esteja disponível em formulações mais seguras, os excessos de exposições não controladas estão associados a risco de intoxicação ao hospedeiro, ao proprietário e ao meio ambiente (Magalhães, 2018; Santos, 2018).

Somente em meados de 1990, o FIP passou a ser utilizado na medicina veterinária, entretanto, já é descrito a resistência de *R. sanguineus* ao FIP no Rio Grande do Sul (Becker *et al.*, 2019). Além disso, produz um metabólito tóxico, o fipronil sulfona, capaz de intoxicar organismos aquáticos, aves e mamíferos (Magalhães *et al.*, 2017).

Um outro grupo, as lactonas macrocíclicas, especialmente avermectinas e milbemicinas, são moléculas advindas da fermentação de dois fungos *Streptomyces avermitilis* e *Streptomyces cyanogriseus*. Cinco lactonas macrocíclicas possuem

indicação em bula para o uso em cães e gatos, elas são: ivermectina, milbemicina oxima, moxidectina, selamectina e eprinomectina (Nolan; Lok, 2012). A selamectina é a lactona macrocíclica que possui melhor eficácia para o controle de *R. sanguineus* e *C. felis felis* (Jernigan *et al.*, 2000; McTier *et al.*, 2000).

Foram responsáveis por uma revolução no mercado de antiparasitários, estas podem ser usadas como ferramenta para controle de endo e ectoparasitos. O seu mecanismo de ação é complexo, mas sabe-se que esta atua na abertura dos canais de cloro, mediado por GABA e glutamato, concentração e entrada desses íons provocam a ataxia e morte do parasito. A molécula apresenta vários locais de ação e diferentes sensibilidades ao seu efeito, além de baixa hidrossolubilidade. O que pode ser visto como uma vantagem farmacocinética, por possuir um grande volume de distribuição e persistência residual no organismo do animal (Campbell, 2012; Andreotti; Garcia; Kooler, 2019).

Podem ser administradas pela via oral, tópica (spot on) ou injetável (via subcutânea) (Taylor, 2001). A selamectina é a lactona macrocíclica que possui boa eficácia para o controle de *R. sanguineus* e *C. felis felis* (Jernigan *et al.*, 2000; McTier *et al.*, 2000).

Semicarbazona é outra classe, e tem como principal representante a metaflumizona que possui excelente ação inseticida atuando sobre insetos de algumas ordens, inclusive, Siphonaptera. Esta molécula atua sobre os canais de sódio dos insetos, o que causa a morte por hiperexcitação (Salgado; Hayashi, 2007).

Está disponível no mercado na formulação “spot on” e apresenta excelente eficácia contra *C. felis felis*. Entretanto, a metaflumizona não possui ação acaricida isoladamente, então não é eficaz para o controle de ixodídeos. Visando o aumento do espectro de ação, esta molécula pode ser associada ao amitraz, auxiliando no controle de *R. sanguineus* (Holzmer *et al.*, 2007; Rugg; Hair, 2007).

O indoxacarbe é um inseticida pertencente à classe das oxidiazinas e foi originalmente desenvolvido para utilização na agricultura. Pode ser considerado um pró-inseticida que quando é metabolizado por insetos se torna em um metabólito mais ativo. O metabólito ativo do indoxacarbe (N-decarbometoxilado) bloqueia os canais de íons de sódio dos insetos. Já os mamíferos dispõem de uma bioativação mínima e seu metabólito ativo possui potência muito inferior quando comparada com insetos (Silver *et al.*, 2010; Wing *et al.*, 2000; Zhao *et al.*, 2003).

Para o controle de *C. felis felis*, está disponível na formulação “spot on”, que reduz a contagem de pulgas adultas, também a produção de ovos e a consequente emergência de adultos. Entretanto, não possui eficácia para o controle de carrapatos (Armstrong *et al.*, 2015. Dryden *et al.*, 2013).

Oriunda da fermentação do actinomiceto *Saccharopolyspora spinosa*, Spinosinas é a principal representante desta classe de ectoparasiticidas, conhecido como Spinosad®. É muito ativo, em inúmeras espécies de insetos e ácaros tanto por contato quanto por ingestão (Williams; Valle; Viñuela, 2003). O mecanismo de ação deste ativo é o estímulo do receptor colinérgico, que induz ativação alostérica persistente dos receptores nicotínicos de acetilcolina, o que resulta na morte do parasito. A molécula também possui efeitos secundários como um agonista de neurotransmissor GABA gerando hiperexcitação do sistema nervoso dos insetos (Salgado, 1998).

É encontrada no mercado na forma de comprimido para cães e gatos, Comfortis®, principalmente para o controle de pulgas. Possui excelente eficácia adulticida, além disso é capaz de reduzir a produção de ovos, e a emergência de adultos (Blagburn *et al.*, 2010; Franc; Bouhsira, 2009; Snyder *et al.*, 2013).

Da classe química dos reguladores de crescimento, moléculas que se diferem dos demais, pois agem como regulador e interferem no crescimento e desenvolvimento de artrópodes, impossibilitando a ecdise destes artrópodes. Fluazuron foi o primeiro AGR (Arthropod Growth Regulator - regulador de crescimento de artrópodes) a ser registrado como acaricida (Taylor, 2001).

Possuem pouca eficácia frente aos parasitos adultos, entretanto, são empregados em associação com moléculas adulticidas, a fim de promover o controle ambiental de pulgas e carrapatos. Como vantagens, há o seu restrito espectro de ação, e ausência, ou ínfima toxicidade para mamíferos. Existem 2 classes de reguladores de crescimento de artrópodes, os inibidores da síntese de quitina (ISQ) e análogos do hormônio juvenil de artrópodes (AHJ) (Blagburn; Dryden, 2009; Dantas-Torres, 2010; Rust, 2005).

O fluazuron e o diflubenzuron já demonstraram potencial para o controle de *R. sanguineus* em bioensaios (*in vitro*), entretanto, ainda carece de estudos para investigar se a molécula é apta ao controle de pulgas e carrapatos em cães e gatos (De Oliveira *et al.*, 2012; De Oliveira *et al.*, 2013).

Os neonicotinóides representam a classe de inseticidas com a mais rápida ascensão desde a introdução e comercialização dos piretróides (Jeschke; Nauen, 2008). Estes apresentam uma vasta gama de aplicações na medicina veterinária e agricultura.

Como alvos moleculares estão os receptores nicotínicos para acetilcolina em insetos, que mediam a neurotransmissão colinérgica rápida. Neste grupo, estão o nitempiram, imidacloprida, dinotenfuran, acetamiprida e tiametoxam (Matsuda *et al.*, 2020). A imidacloprida apresenta eficácia contra adultos e outras formas imaturas (Rust *et al.*, 2014). É encontrada em colares e na apresentação “spot on”, associada com outros ativos (Stanneck *et al.*, 2012).

A necessidade de uma busca contínua por ectoparasiticidas eficazes e mais seguros, culminou na formulação de uma classe, as isoxazolinas. Encontra-se disponível no mercado na forma de comprimido palatável, após sua administração por via oral, tópica e injetável age de forma sistêmica, prolongada e específica, contra pulgas, carrapatos e ácaros (Santos, 2018).

Seu mecanismo de ação está ligado a inibição do GABA e canais cloro seletivos de artrópodes (Gassel *et al.*, 2014). Primeiramente, foi indicada para o controle de pulgas e carrapatos em cães. Posteriormente, notou-se serem eficazes para o controle de ácaros também (Shoop *et al.*, 2014; Six *et al.*, 2016; Taenzler *et al.*, 2017). Como os principais representantes desta classe podemos destacar: fluralaner (BravectoTM®), afoxolaner ((Nexgard[®]), sarolaner (Simparic[®]) e lotilaner (Credeli[®]), todos apresentam uma eficácia excelente para o controle de *R. sanguineus* e *C. felis felis* (Beugnet; Liebenberg; Halos, 2015; Burgio; Meyer; Armstrong, 2016; Kunkle *et al.*, 2014; Kuntz; Kammanadiminti, 2017; Six *et al.*, 2016).

2.4 Resistência parasitária

De forma geral, os programas de controle têm como base a combinação equilibrada de métodos mecânicos e métodos de aplicação de compostos químicos (Ribeiro *et al.*, 2008). O controle de ectoparasitos de importância veterinária, atualmente, ainda depende muito do uso de produtos sintéticos. Estes, no entanto, têm uma série de inconvenientes, tais como contaminação ambiental ou de segurança de administração e/ou aplicação e o desenvolvimento de resistência parasitária, que intensifica a necessidade de investigação de novos compostos ou formulações melhoradas (Taylor, 2001).

A resistência ao carrapaticida impulsiona a busca por novas moléculas, mas esse processo é lento e oneroso. Os desafios incluem altos custos de desenvolvimento e

questões sociopolíticas, como: toxicidade ambiental, segurança alimentar e resíduos (Hennessy, 1997; Kiss *et al.*, 2012).

Ao menos dois fatores principais limitam as empresas a investirem em novos compostos: a rápida resistência dos organismos aos produtos, que ocorre em cerca de dez anos, e o maior custo das novas classes químicas. A resistência resulta da mudança na frequência gênica devido à seleção artificial, percebida pela perda de eficácia de um princípio ativo, exigindo doses superiores às letais para controlar a população alvo (FAO, 2004; Furlong *et al.*, 2007; George, 2014; FAO, 2018).

A resistência é um processo natural decorrente de uma resposta genética à evolução das populações de uma determinada espécie, transmitida aos seus descendentes devido a uma pressão de seleção, como a aplicação de pesticidas, além de fatores ambientais que também podem provocar alterações no fenótipo e genótipo de um indivíduo. (Conway; Comins, 1979; Conder; Campbell, 1995). É uma resposta evolutiva do agente contra sua eliminação. O tratamento com pesticidas elimina aqueles indivíduos da população que são suscetíveis, contribuindo com a manutenção daqueles que se tornaram resistentes. Quanto maior o número de aplicações desses compostos sintéticos, mais indivíduos resistentes são selecionados, o que diminui cada vez mais a eficácia dos pesticidas, gerando falhas no controle. A administração incorreta dos carrapaticidas, a exemplo de superdose e/ou excesso de aplicações, provocam a resistência do parasito às drogas disponíveis no mercado (Le Gall, *et al.*, 2018).

Grande parte dos tutores, mesmo após receberem recomendações veterinárias e terem acesso às informações da bula para o controle eficaz destes ectoparasitos, não seguem os protocolos profissionais, o que pode resultar em problemas relacionados ao controle ineficaz. Isso culmina em uma maior pressão seletiva sobre os parasitos, o que aumenta a resistência às moléculas pulicidas e acaricidas disponíveis no mercado. (Lavan, *et al.*, 2017).

Então, o uso indiscriminado e inadequado de ativos sintéticos tem causado forte pressão seletiva sobre populações de ectoparasitos, acelerando o surgimento de populações resistentes às principais classes disponíveis, além disso, altas concentrações destes produtos podem levar a problemas como contaminação ambiental por seus resíduos. (Thullner, 1997; Pereira; Labruna, 2008; Garcia *et al.*, 2019).

Os primeiros registros de resistência do *R. microplus* (do mesmo gênero que um parasito de interesse nesta investigação) ao arsênio no Brasil datam de 1953 (Freire, 1953). A resistência foi confirmada para organoclorados em 1953 (Martin *et al.*, 2003),

organofosforados em 1963 (Furlong, 1999), piretróides sintéticos em 1989 (Arantes *et al.*, 1995), amidinas em 1995 (Martins *et al.*, 1995) e lactonas macrocíclicas em 2001 (Klafke *et al.*, 2006; Martin *et al.*, 2003; Martins; Furlong, 2001).

Em um estudo de campo, com duração de 12 semanas, que testou a eficácia de fluralaner e fipronil no controle de carrapatos e pulgas, concluíram que, para o controle do carrapato *R. sanguineus*, o fluralaner administrado em dose única por VO em cães foi altamente eficaz durante 12 semanas contra pulgas e carrapatos, sendo significativamente não inferior (carrapatos) e superior (pulgas) em comparação com a administração tópica de fipronil, aplicada por três vezes consecutivas (Rohdich *et al.*, 2014).

Populações de pulgas têm desenvolvido altos níveis de resistência aos pesticidas, dificultando assim o seu controle. Acredita-se que seja advindo do uso abusivo destes inseticidas o que justifica a busca por novas formulações parasiticidas, que apresentem baixa toxicidade para mamíferos, poder residual prolongado e baixo impacto ambiental. Para um controle eficiente é necessária uma associação de estratégias e produtos, que atuem nas diferentes fases do desenvolvimento destes insetos, assim haverá redução efetiva das pulgas sobre os animais e no ambiente (Brandão, 2004).

Os mecanismos de resistência podem geralmente ser classificados em: mudanças na sensibilidade do local-alvo devido a mutações pontuais; ou aumento da desintoxicação metabólica por meio de mudanças qualitativas ou quantitativas em enzimas envolvidas no processo de desintoxicação. O processo de desintoxicação se subdivide em 3 fases: fase I o composto sintético é funcionalizado com grupos nucleofílicos, por exemplo amina, hidroxila ou carboxila, o tornando mais hidrossolúvel; na fase II ocorre a sua conjugação com moléculas endógenas, o aumenta ainda mais a sua polaridade; e na fase III o produto do conjugado é excretado por transportadores celulares. Como exemplos de enzimas responsáveis pelas reações da fase I, podem ser evidenciadas as monooxigenases do citocromo P450 (P450s) e as esterases de carboxila/colina (CCEs). As que normalmente atuam na fase II são glutathione-S-transferases (GSTs) e as UDP-glicosiltransferases (UGTs), na fase III, os metabólitos são levados para fora da célula por transportadores de ABC (ATP- “binding cassette”) e proteínas transportadoras de soluto (Feyereisen 2015; Van Leeuwen, 2016).

A resistência do sítio-alvo existe quando um alelo do gene que codifica a molécula-alvo atacada pelo agente sintético tem uma mutação de aminoácido que

confere resistência. Esse mecanismo de resistência é comum, particularmente bem estudado no caso da classe de acaricidas piretróides. Em resumo, a resistência metabólica aos acaricidas ocorre por meio de alterações na capacidade de um indivíduo de desintoxicar ou sequestrar um ectoparasiticida. As famílias de enzimas conhecidas como citocromo P450s, esterases e glutathione S-transferases estão geralmente envolvidas na resistência metabólica, e esse tipo de resistência foi estudado em *R. (B.) microplus* (Young, 2005), que pertence ao mesmo gênero que um de nossos objetos de estudo neste trabalho.

Os sinergistas podem atuar como substratos substitutos ou inibidores de enzimas de desintoxicação e transportadores, sendo, portanto, uma ferramenta poderosa para investigar mecanismos de resistência a inseticidas. Além disso, os sinergistas possuem um interesse comercial significativo, pois ao serem combinados com inseticidas, aumentam a eficácia do controle e ajudam a minimizar o uso de pesticidas (Bernard, 1970; Casida, 1970; Raffa, 1985)

Como resultado do rápido e generalizado do desenvolvimento de resistência, e a desaceleração no número de registros de novos pesticidas, e com isso, há uma tendência em direção ao manejo de pragas, idealizado de forma “mais verde” e sustentável (Beck, 2012) e com isso, um interesse renovado na identificação e desenvolvimento de sinergistas oriundos de fitoinsumos (Joffe, 2012; Liu, 2014).

2.5 Impacto de ectoparasiticidas sintéticos na Saúde

O conceito de “One Health”, no Brasil, conhecido como “Uma Só Saúde”, oferece uma compreensão abrangente das interações entre animais, seres humanos e o meio ambiente. De forma prática, o conceito se apoia em uma estrutura integrada que permite observar, qualificar e ajustar os problemas de saúde que envolvem esses três pilares. Em especial, a aplicação desse conceito torna-se relevante para abordar questões relacionadas aos impactos negativos na saúde humana decorrentes do uso de defensivos agrícolas e produtos veterinários (Zinsstag *et al.*, 2011; Destomieux-Garzón, 2018). Ademais, o emprego de substâncias tóxicas, como medicamentos veterinários e defensivos agrícolas, além de deletérios à saúde, favorece a fragmentação de habitats, assim como a poluição ambiental, que pode influenciar na aceleração de mudanças climáticas (Daszak *et al.*, 2001)

O risco tóxico está implicado em distintos níveis, fisiológicos, nas respostas imunológicas e endócrinas dos organismos e inclusive na biodiversidade (Cunningham *et al.*, 2017).

O uso de defensivos agrícolas é a principal estratégia no controle de pragas, de doenças em plantas e controle de artrópodes de importância veterinária. No entanto, a atuação desses ativos sintéticos não se limita apenas à produção. Partículas advindas de defensivos agrícolas são frequentemente encontradas em diversos ambientes e em variadas formas de vida (Nicolopoulou-Stamati *et al.*, 2016)

A ingestão de alimentos ou de produtos contaminados que contêm resíduos de defensivos agrícolas, e a sua exposição crônica podem ser um fator de risco potencial para a saúde humana (Niemann *et al.*, 2015) como problemas hepáticos, endócrinos, neurológicos, respiratórios, processos alérgicos, hipertensão, vertigens, entre outros (Nascimento, *et al.*, 2018). Para além dos riscos associados ao contato direto, há evidências de que os organismos sofrem alterações genéticas significativas, as quais podem não manifestar sintomas imediatos, mas têm o potencial de desencadear efeitos adversos a médio e longo prazo (Loch *et al.*, 2020). Um exemplo desses efeitos deletérios se efetiva nas alterações teratogênicas e de desenvolvimento embrionário observadas em animais experimentais que foram expostos ao contato com estes ecotóxicos (Bolognesi, 2003; Loch *et al.*, 2020).

As interações entre alguns problemas de saúde e os produtos utilizados no manejo sanitário de animais e produção agrícola, têm se tornado um foco emergente de pesquisas (Silva *et al.*, 2012; Rebelo, 2014). Embora os efeitos deletérios sejam mais evidentes em casos de intoxicações agudas, como acidentes de trabalho, onde há contato com grandes quantidades do agente sintético em um curto espaço de tempo (Faria *et al.*, 2014), também há prejuízos significativos à saúde humana decorrentes da exposição crônica a pequenas quantidades desses tóxicos (Carneiro *et al.*, 2015). Tal prejuízo é principalmente atribuído ao fator de bioacumulação (Beek *et al.*, 2000).

Estes ecotóxicos podem suscitar severos danos a populações inteiras de organismos não patogênicos no solo, como anelídeos, coleópteros, fungos, nematóides, bactérias (Kalia *et al.*, 2011), agindo nos agroecossistemas se encarrega da eliminação da vida de inúmeros invertebrados benéficos ao meio ambiente (Floate *et al.*, 2005).

Além disso, de maneira direta, esses produtos podem atingir organismos não-alvo, como: animais silvestres, polinizadores, aves e artrópodes não-alvo, o que

acarreta de maneira geral, na redução da ocorrência, riqueza, abundância diversidade espécies no entorno da lavoura (Shrivastav *et al.*, 2008; Loch *et al.*, 2020).

Devido à sua ação inespecífica sobre os mecanismos de sinalização celular colinérgicos, os pesticidas se mostram letais para uma ampla diversidade de artrópodes e invertebrados presentes nos agroecossistemas (Mesa *et al.*, 2017). Por exemplo, os metabólitos da ivermectina possuem uma meia-vida de 127 dias no ambiente após sua excreção via fezes de animais tratados, podendo persistir por até 188 dias (Prasse *et al.*, 2009). Efeitos que vão além do ambiente agropecuário também são observados, como a contaminação química e biológica dos reservatórios aquíferos e leitos de captação de água. As moléculas destes produtos, ao entrarem em contato com o solo, podem se deslocar para camadas mais profundas, alcançando o lençol freático ou sendo carregadas para rios, lagos e oceanos pela ação da chuva (Moreira *et al.*, 2012).

Concomitantemente às problemáticas evidenciadas nas plantas, animais e humanos, os riscos de contaminações do ambiente (ar, solo e água) são crescentes. Substâncias químicas aplicadas em plantas (defensivos agrícolas) entram diretamente em contato com o solo e, por sua vez, com a água e em animais (medicamentos veterinários). Nesse sentido, as principais bases químicas utilizadas no controle parasitário dos animais de produção representam um grande perigo ecotoxicológico para a saúde ambiental (Lumaret; Errouissi, 2002).

Além das problemáticas evidenciadas em plantas, animais e seres humanos, os riscos de contaminação ambiental, tanto no ar, quanto solo e água, são crescentes. Substâncias químicas aplicadas em plantas, como defensivos agrícolas, entram diretamente em contato com o solo, e consequentemente com a água, assim como medicamentos veterinários administrados em animais. Dessa forma, as principais bases químicas utilizadas no controle parasitário dos animais representam um grande perigo ecotoxicológico para a saúde ambiental (Lumaret; Errouissi, 2002).

Diante deste cenário, há um consenso de como a consequência da exposição das plantas e animais aos produtos ecotóxicos, o ser humano, por também estar inserido na cadeia trófica, está suscetível a contaminações diretas e indiretas (Loch *et al.*, 2020).

2.3.2 Controle com produtos naturais

Uma das características de seres vivos é a presença de atividade metabólica. Em células vegetais, podemos destacar os metabolismos primário e secundário. No primeiro, se refere a um conjunto de processos que desempenham uma função essencial ao vegetal, e ocorre em todas as plantas, como fotossíntese, transporte de solutos e respiração; e seus compostos envolvidos nesses processos são aminoácidos, lipídios, clorofila e carboidratos (Taiz, 2009).

Os metabólitos secundários, ou “produtos naturais” não participam diretamente em funções básicas como as supracitadas, além disso sua distribuição é restrita ao reino vegetal. Foi sugerido que sua ação tem funções ecológicas extremamente importantes, uma vez que plantas são organismos sésseis, então contam com os produtos do metabolismo secundário para proteção contra a herbivoria e infecções oriundas de organismos patogênicos; podem ser atrativos para polinizadores ou dispersores de sementes; proteção contra fatores abióticos; também atuam como agentes na competição vegetal interespecífica (inclusive alelopatia) e em relações simbióticas entre plantas e microorganismos (Taiz, 2009). Conferem aos vegetais vantagens adaptativas no meio em que estão inseridos (Oussalah *et al.*, 2007).

Existem três grandes grupos de metabólitos secundários: terpenos, fenilpropanoides e alcaloides que são responsáveis por muito do sabor, odor e cor de vegetais. Destes, apenas fazem parte da composição dos OEs os terpenos e fenilpropanoides, sendo os alcaloides substâncias pouco solúveis e não voláteis encontradas nos extratos vegetais (Peres, 2004). Os terpenos são uma ampla classe de compostos orgânicos naturais formados por unidades de isopreno (C_5H_8) desempenham diversas funções biológicas e podem ser classificados de acordo com o número de unidades de isopreno na molécula: monoterpenos ($C_{10}H_{16}$), sesquiterpenos ($C_{15}H_{24}$), diterpenos ($C_{20}H_{32}$), triterpenos ($C_{30}H_{48}$), tetraterpenos ($C_{40}H_{64}$). Enquanto, os fenilpropanoides são compostos derivados do aminoácido fenilalanina ou tirosina, que possuem uma estrutura básica formada por um anel aromático ligado a uma cadeia de três carbonos (C_6-C_3). Podem ser classificados em: ácidos hidroxicinâmicos; lignanas, estilbenos, flavonoides, lignina (Aljaafari *et al.*, 2021; Assadpour *et al.*, 2024).

A síntese desses compostos ocorre através de duas principais rotas metabólicas: a via do ácido chiquímico e a via do ácido mevalônico. Da primeira via citada, de sua rota secundária, se originam os fenilpropanoides como o anetol, eugenol e o cinamaldeído, estes compostos costumam ser voláteis, juntamente com os monoterpenos e compõe os óleos essenciais (Peres, 2004).

Ademais, os OEs, como um todo, têm sido alvo de numerosas investigações devido às suas atividades biológicas. Utilizados na indústria, como conservantes naturais em alimentos, na medicina integrativa (Bakkali *et al.*, 2008; Mazzanti; Gollner, 2020), além de amplamente utilizados por apresentarem ação carminativa, antiespasmódica, estimulante sobre secreções do aparelho digestivo, cardiovascular, irritante tópica ou revulsiva, secretolítica, age sobre o sistema nervoso central (SNC), analgésica local, anti-inflamatória, antisséptica, inseticida, entre outras (Sarto; Júnior, 2014; Aljaafari *et al.*, 2021; Assadpour *et al.*, 2024)

Quando se trata de OEs, há um componente que irá prevalecer em determinada planta, e segundo a definição de Bakalli *et al.*, (2008), o componente majoritário de um óleo essencial é definido como aquele que, devido à sua alta concentração relativa, exercerá influência significativa tanto nas propriedades organolépticas quanto nas atividades biológicas dos OEs, o que irá interferir em sua ação.

Os OEs já demonstraram potencial promissor no controle de artrópodes hematófagos, como mosquitos, pulgas, piolhos e carrapatos (Ellse; Wall., 2014; Pavela; Benelli, 2016). Atualmente, existem trabalhos que avaliam as atividades de OEs frente a diferentes espécies de pulgas, como *Pulex irritans* (Ghavami *et al.*, 2017), *Xenopsylla cheopis* (Dolan *et al.*, 2014) e *C. felis felis* (Dos Santos *et al.*, 2020). No quadro 1 estão demonstrados os trabalhos publicados que avaliaram a atividade inseticida de diferentes OEs frente a *C. felis felis*.

Óleo Essencial	Ação biológica	Referência
<i>Cinnamomum osmophloeum</i> (Canela indígena) <i>Taiwania cryptomerioides</i> (cipreste) <i>Plectranthus amboinicus</i> (Malvariço)	Repelência	Su <i>et al.</i> , 2014.
<i>Schinus molle</i> L. (aroeira salsa)	Adulticida	Batista <i>et al.</i> , 2016.
<i>Cedrela fissilis</i> (cedro acaiá)	Adulticida	Finamore <i>et al.</i> , 2019.
<i>Ocimum gratissimum</i> (alfavaca cravo)	Ovicida, larvicida, pupicida, adulticida	Dos Santos <i>et al.</i> , 2020; Oliveira <i>et al.</i> , 2022.
<i>Syzygium aromaticum</i> (cravo-da-índia)	Adulticida, inibidor de desenvolvimento	Lambert <i>et al.</i> , 2020.
<i>Cinamomum cassia</i> (canela) <i>Origanum vulgare</i> (orégano) <i>Thymus vulgaris</i> (tomilho)	Ovicida, larvicida, pupicida e adulticida	Conceição <i>et al.</i> , 2020.
<i>Cymbopogon nardus</i> (citronela) <i>Cinamomum</i> spp. (canela) <i>Alpinia zerumbet</i> (gengibre ornamental) <i>Laurus nobilis</i> (louro) <i>Ocimum gratissimum</i> (alfavaca cravo) <i>Mentha spicata</i> (hortelã)	ovicida, larvicida, pupicida e adulticida	Dos Santos <i>et al.</i> 2020
<i>Illicium verum</i> (anis estrelado) <i>Pelargonium graveolens</i> (gerânio rosa)	Ovicida, larvicida, pupicida e adulticida	Freitas <i>et al.</i> , 2021.

<i>Pogostemon cablin</i> (Patchouli)	Ovicida, larvicida, pupicida e adulticida.	Temperini <i>et al.</i> , 2022
<i>Cannabis sativa</i> (maconha)	Ovicida, larvicida, pupicida e adulticida	Soares <i>et al.</i> , 2023.
<i>Piper aduncum</i> (pimenta-de-macaco)	Adulticida, ovicida.	Assunção <i>et al.</i> , 2024.
<i>Copaifera reticulata</i> (Copaíba)	Ovicida, larvicida, pupicida, adulticida e repelência	Lima <i>et al.</i> , 2024.
<i>Citrus paradisi</i> (Toranja)		
<i>Lavandula hybrida</i> (Lavandin)		
<i>Salvia sclarea</i> (Sálvia)		

Quadro 1. Óleos essenciais e suas ações biológicas frente à *Ctenocephalides felis felis*.

Óleos essenciais também foram testados para carrapatos como *R. microplus*, que foi desafiado com o OE de manjeriço (*Ocimum basilicum* L.) (Dos Santos *et al.*, 2012), também com OE de capim-limão (*Cymbopogon citratus*) (Santos *et al.*, 2012), OE de cravo (*Syzygium aromaticum*) (Santos *et al.*, 2012). O OE de folhas de caules de *Tagetes minuta* foi muito eficaz contra *R. microplus*, *R. sanguineus*, *Amblyomma cajennense* e *Argas miniatus* (Garcia *et al.*, 2012). No quadro 2 estão demonstrados os trabalhos publicados que avaliaram a atividade acaricida de diferentes OEs frente a *R. sanguineus*.

Óleo Essencial	Ação biológica	Referência
<i>Drimys brasiliensis</i> (cataia)	Larvicida	Ribeiro <i>et al.</i> , 2008.
<i>Tagetes minuta</i> (cravo-de-defunto)	Adulticida, ninficida larvicida,	Garcia <i>et al.</i> , 2012; Da Silva <i>et al.</i> , 2016; Cepeda <i>et al.</i> , 2023
<i>Lippia sidoides</i> (Alecrim-pimenta)	Larvicida, ninficida	Gomes <i>et al.</i> , 2014
<i>Shinus molle</i> (Aroeira-salvo)	Adulticida, larvicida	Rey-Valeirón <i>et al.</i> , 2018.
<i>Ocimum gratissimum</i> (alfavaca cravo)	1-Adulticida, 2-larvicida	1-Oliveira <i>et al.</i> , 2022; 2- Ferreira <i>et al.</i> , 2019.
<i>Backhousia citriodora</i> (murta-limão), <i>Callistemon viminalis</i> (Calistemo): <i>Cinnamodendron dinisii</i> (canela pimenteira)	Adulticida, repelente	Da Silva Lunguinho <i>et al.</i> , 2021.
<i>Egletes viscosa</i> (macela-da-terra) e <i>Lippia schaueriana</i> . (lipia-da-serra)	Adulticida	Pereira <i>et al.</i> , 2023.
<i>Ocimum basilicum</i> (manjeriço), <i>Perilla frutescens</i> (Shiso); <i>Mentha spicata</i> (hortelã)	Larvicida. repelente	Van Vui <i>et al.</i> , 2024
<i>Origanum minutiflorum</i> (orégano); <i>Dorystoechas hastata</i> (Chalba)	Larvicida, repelente	Koc <i>et al.</i> , 2024.
<i>Commiphora myrrha</i> (mirra), <i>Pogostemon cablin</i> (patchouli) e <i>Cupressus sempervirens</i> (cipreste)	Adulticida	Abdel-Ghany <i>et al.</i> , 2024

Quadro 2. Óleos essenciais e suas ações biológicas frente à *Rhipicephalus sanguineus*.

A canela pertence à família Lauraceae, e o seu gênero *Cinnamomum*, ostenta aproximadamente 250 espécies, amplamente distribuídas na China, Índia e Austrália (Jayaprakasha, *et al.*, 2003). *Cinnamomum cassia*, conhecida como “canela chinesa”, é encontrada tanto na forma silvestre quanto cultivada no Sudeste Asiático desde os tempos antigos, sendo posteriormente introduzida na Indonésia, América do Sul e Havaí, e *Cinnamomum burmannii*, também chamada de “canela indonésia”, é encontrada em Sumatra Ocidental. Estas espécies apresentam um maior valor econômico quando comparadas às demais e têm sido utilizadas desde a antiguidade na medicina tradicional indiana e Chinesa (Qin *et al.*, 2003). É considerado um composto de alta viabilidade econômica, sendo seu uso industrial estimado entre 100 e 1000 toneladas por ano (Bickers *et al.*, 2005; Hooth *et al.*, 2014). O cinamaldeído, constituinte majoritário do OE de canela, possui um total de 13.790 patentes registradas (PubChem, 2020).

Substâncias extraídas de plantas têm atraído crescente atenção por seu potencial de promotor da saúde e prevenção de doenças. A canela é utilizada para tratar dispepsia, gastrite, distúrbios da circulação sanguínea e doenças inflamatórias em muitos países desde a antiguidade (Yu, *et al.*, 2007). Atividades significativas, como antialérgicas, anti-ulcerogênicas, antipiréticas, anestésicas e analgésicas (Kurokawa, *et al.*, 1998; Lee; Ahn, 1998). Investigações *in vitro* revelaram que o extrato de canela mimetiza a função da insulina, potencializando sua ação em adipócitos isolados (Broadhurst, *et al.*, 2000). Além disso, o extrato de canela também pode melhorar a função dos receptores de insulina (Jarvill-Taylor, Anderson, Graves, 2001). Além de suas aplicações medicinais, a canela, é uma das especiarias mais antigas conhecidas pela humanidade devido ao seu aroma forte, doce e quente (Lee; Balick, 2005).

Cheng *et al.*, (2009) Descreveram a atividade larvícida do OE de canela contra três espécies de mosquitos. Peach *et al.*, (2019) testaram diversos OEs para avaliar repelência, e frente a *Aedes aegypti*, três dos OEs isolados testados provaram ser repelentes: o de casca de canela, de capim-limão e alecrim, suas combinações se mostraram ainda mais efetivas, especialmente para outro culicídeo, *Culiseta incidens*. O óleo de *C. cassia*, o óleo de *C. zeylanicum* e o cinamaldeído foram considerados de grande valor potencial no manejo de *Ricania* sp., um hemíptero fitófago que causa muitos prejuízos, e podem ser valiosos como inseticidas eficazes na agricultura (Jeon *et al.*, 2017).

A toxicidade da canela e de seu OE fornecem uma margem de segurança em comparação com seus constituintes biologicamente ativos, dado os padrões históricos longamente estabelecidos de ingestão de canela como alimento (Adams *et al.*, 2004). Foi observado que não há dano crônico de toxicidade, de cardiogenicidade e a combinação dessas, relatados em humanos (Bickers *et al.*, 2005; US NLM. 2014).

O componente majoritário do óleo essencial de canela é o cinamaldeído, também conhecido como aldeído cinâmico, que compreende entre 60-90% do óleo de canela (Dayananda *et al.*, 2003). Outros constituintes incluem acetato de cinamilo, álcool cinamílico, cuminaldeído, eugenol, linalol e pineno, e muitos terpenóides. *Cinnamomum cassia* tem uma concentração média mais alta de cinamaldeído quando comparado a *C. zeylanicum* (Dao, 2004). A cumarina está geralmente presente em *C. cassia* e ausente em *C. zeylanicum*, e às vezes é usada como um indicador para distinguir as duas espécies. (Senanayake; Wijesekera 2004). Conceição, *et al.* (2020) verificaram que o OE de *C. cassia* apresentou atividade inseticida *in vitro* frente ao estágio adulto e imaturos da pulga *C. felis*.

2.3.3 Cinamaldeído

O cinamaldeído (C₉H₈O) ou (E)-3-phenylprop-2-enal é um aldeído aromático (Figura 5) e é o principal composto presente nas espécies do gênero *Cinnamomum*, onde aproximadamente 90% do óleo essencial da canela é composto por cinamaldeído, sendo o responsável por seu sabor e aroma (Wang *et al.*, 2016; NCBI, 2023). É considerado como um fenilpropanoide da classe dos ácidos hidroxicinâmicos e já teve a sua atividade biológica evidenciada para fungos (Sheraz *et al.*, 2011), bactérias (Chang *et al.*, 2008), insetos (Cheng *et al.*, 2008; Cheng *et al.*, 2009) e diferentes espécies de carrapatos (Senra *et al.*, 2013a, Senra *et al.*, 2013b, Novato *et al.*, 2015; Monteiro *et al.*, 2017). E o (E)-cinamaldeído foi registrado como pesticida botânico no Comissão Europeia (EU Pesticides Database) (Ali *et al.*, 2005)

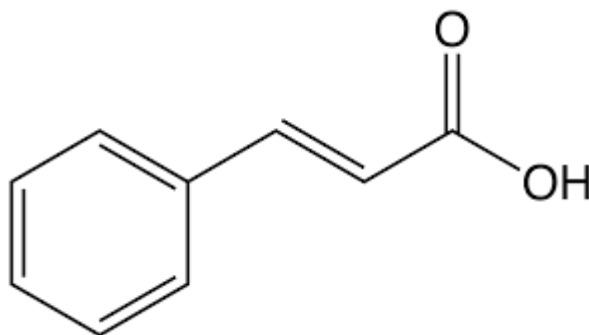


Figura 5. Estrutura molecular do cinamaldeído (NCBI, 2023).

Os fenilpropanóides, em geral, logo o cinamaldeído, têm mecanismos de ação que ainda não foram totalmente elucidados, no entanto, acredita-se que atuam sobre os receptores de octopamina e do GABA (Haro-Gonzales *et al.*, 2021; Enan, 2005). Acredita-se que devido ao seu caráter hidrofóbico, essas substâncias podem atuar mecanicamente sobre o parasito, através da obstrução dos espiráculos ou atuando nas ceras cuticulares, ocasionando estresse hídrico e, por consequência, a morte do indivíduo (Priestley *et al.*, 2006). Outros estudos mostram um efeito tóxico no sistema nervoso de insetos tratados com ativos naturais, atuando por exemplo, na inibição da enzima acetilcolinesterase, no bloqueio dos canais de cloro controlados pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), nos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), receptores de octopamina e tiramina (Mills *et al.*, 2004; Lopez; Pascual-Villalobos, 2010; Regnault-Roger *et al.*, 2012; Pavela; Benelli, 2016). Acredita-se que o cinamaldeído possa atuar sobre a enzima acetilcolinesterase para ocasionar a morte de pôr inibição da enzima acetilcolinesterase (Cao *et al.*, 2023; Cao *et al.*, 2024).

Para pulgas, na literatura consultada, só foram observados dois trabalhos demonstrando o uso do cinamaldeído para *C. felis felis*. O trabalho de Conceição *et al.*, (2023) que avaliou o potencial deste composto para inibir o desenvolvimento de ovo a adultos desta subespécie de pulgas e o de Su *et al.*, (2014) que avaliaram a atividade repelente frente à *C. felis felis*. No que diz respeito aos carrapatos, existem um maior número de trabalhos publicados avaliando a atividade, quando comparado aos publicados para *C. felis felis* as informações sobre a atividade do cinamaldeído frente a carrapatos pode está demonstrada no quadro abaixo.

Espécie de carrapato	Tipo de atividade	Forma evolutiva	Referência
<i>Haemaphysalis longicornis</i>	Acaricida	Larvas e ninfa	Nwanade <i>et al.</i> , (2021)
<i>Haemaphysalis longicornis</i>	Repelente	Ninfa	Kuang <i>et al.</i> , (2024)
<i>Amblyomma sculptum</i>	Acaricida	Larva	Novato <i>et al.</i> , (2015)
<i>Dermacentor nitens</i>	Acaricida	Larva	Novato <i>et al.</i> , (2015)
<i>Rhipicephalus microplus</i>	Acaricida	Larva	Senra <i>et al.</i> , (2013)
<i>Dermacentor nitens</i>	Acaricida	Larva	Senra <i>et al.</i> , (2013)
<i>Rhipicephalus microplus</i>	Acaricida	Larva	Gonzaga <i>et al.</i> , (2022)
<i>Rhipicephalus microplus</i>	Acaricida	Fêmea alimentada	Marchesini <i>et al.</i> , (2020)
<i>Amblyomma cajennense</i>	Acaricida	Larva e ninfa	Senra <i>et al.</i> , (2013)
<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Acaricida	Larva e ninfa	Senra <i>et al.</i> , (2013)
<i>Rhipicephalus annulatus</i>	Acaricida	Larva	Aboelhadid <i>et al.</i> , (2024)

Quadro 3. Atividade do cinamaldeído frente *in vitro* a diferentes espécies de carrapatos.

Para humanos, a ingestão em doses normais, como as encontradas em temperos e alimentos, o cinamaldeído é segura. No entanto, em grandes quantidades, pode causar irritação gastrointestinal, náuseas e vômitos. Quando em contato com a pele pode causar dermatites químicas e reações alérgicas, e por ser um constituinte volátil, pode causar irritação das vias respiratórias (Han *et al.*, 2024). Já para animais, estudos mostram que é seguro para roedores nas doses de 10 - 1000mg/kg quando administrada por via oral (Zhu *et al.*, 2017; Homma *et al.*, 2023).

Ao levarem o experimento a campo (Gonzaga *et al.*, 2022), cada bovino da raça Simental recebeu 5 litros pulverizados desta solução com a mesma concentração do teste *in vitro*, após 20 minutos, apresentaram fortes sinais de intoxicação. Tal resultado

pode evidenciar que em grandes volumes o cinamaldeído (em 30% de etanol) pode ser tóxico. O cinamaldeído possui caráter hidrofóbico, e sua adição a uma formulação pode ser desafiador, pois pode afetar a capacidade de suporte e impedir o estabelecimento de uma emulsão consistente, a precipitação dos princípios ativos ou a separação de fases pode ocorrer. Ademais, um maior número de ingredientes ativos contribui para aumentar a possibilidade de incompatibilidade entre os componentes da formulação (Cheng *et al.*, 2020; Kolluru *et al.*, 2021; Gonzaga *et al.* 2022).

Apesar de ser tóxico a diversas classes de artrópodes, o cinamaldeído demonstrou ser menos tóxico do que ectoparasiticidas sintéticos para coleópteros coprófagos quando administrado por via oral em bovinos (Verdú *et al.*, 2023). Também tem sido estudado e utilizado na alimentação de ruminantes devido às suas propriedades antimicrobianas e moduladoras da fermentação ruminal, aumentando, dessa forma, a conversão alimentar e a produtividade desses animais (Yang *et al.*, 2010, Cantet *et al.*, 2023). Estudos mostram também toxicidade frente a organismos aquáticos, no entanto, seu efeito residual no ambiente é mínimo quando comparado aos produtos sintéticos (Putra *et al.*, 2022; Gonzaga *et al.*, 2023).

2.3.4 Efeito da combinação de produtos naturais com produtos sintéticos para o controle de pulgas e carrapatos

Florio (2016) define sinergismo farmacológico como uma classe de resposta a uma interação entre medicamentos, obtida a partir da associação de dois fármacos, com efeito final maior (potencializado) do que os seus usos de forma isolada, e ainda elucida como o efeito conjugado de fármacos atuam em uma mesma direção.

O sinergismo farmacológico pode ser classificado em dois tipos principais: sinergismo por adição e sinergismo por potenciação. O sinergismo por adição ocorre quando o efeito combinado de dois ou mais fármacos, que compartilham o mesmo mecanismo de ação, é equivalente à soma dos efeitos isolados de cada fármaco. Em contraste, o sinergismo por potenciação envolve fármacos que interagem através de diferentes mecanismos de ação e atuam em distintos receptores, resultando em um efeito combinado que supera a soma dos efeitos individuais de cada um dos fármacos. (Nunes *et al.*, 2017; Spinosa *et al.*, 2016)

O antagonismo farmacológico refere-se à anulação completa ou redução da atividade de um fármaco pela interação com outro. No contexto de formulações tópicas

contendo derivados botânicos, o foco recai sobre o antagonismo químico direto. Nesse tipo de antagonismo, as substâncias interagem quimicamente entre si, em vez de se ligarem a sítios receptores específicos, o que resulta na diminuição ou anulação da eficácia final do produto. (Spinosa *et al.*, 2016).

O sinergismo entre compostos de origem natural e sintética possui o potencial de ampliar o espectro de ação e controle, retardar o surgimento de resistência parasitária e reduzir o impacto ambiental (Taylor, 2017).

A compreensão das interações entre compostos naturais e sintéticos é crucial para o desenvolvimento de novos produtos, mais seguros e eficazes, que atendam à demanda por alternativas sustentáveis no controle de infestações (Cruz, 2021).

Com o avanço e o desenvolvimento de novas metodologias para o controle de ectoparasitos, foi aprimorada a utilização de óleos essenciais e compostos naturais em combinação com agentes parasiticidas sintéticos. Este aprimoramento visa aumentar a segurança, manter a eficácia e reduzir o uso de moléculas sintéticas, bem como seus resíduos ambientais. (Taylor, 2017).

Arafa *et al.*, (2021) investigaram o controle de *Rhipicephalus annulatus* resistente à deltametrina. Pulverizaram uma combinação sinérgica de óleo essencial de eucalipto-timol-deltametrina nos bovinos infestados, a combinação de produtos botânicos com o piretróide foi responsável por 95% de eficácia no controle deste parasito.

Podemos destacar os achados de Miranda *et al.*, 2022, que testou o efeito sinérgico do fipronil combinado ao eugenol (um outro fenilpropanoide), e ao carvacrol (um monoterpene) frente aos indivíduos de *R. sanguineus*. Observou que o produto apresentou efeito antagônico, não produzindo efeito carrapaticida esperado, mas ao associar os dois componentes orgânicos, estes, atuaram em sinergismo e foi eficaz para o controle de fases imaturas e adulta do carrapato supracitado.

Gonzaga *et al.* (2022), avaliaram o efeito sinérgico do (E)- cinamaldeído e acaricidas sintéticos (amitraz ou clorfenvinfos) contra indivíduos de *R. microplus* em uma população de campo, e observou que o fenilpropanóide foi capaz de potencializar o efeito de ambos acaricidas comerciais contra larvas, e melhor performance quando combinado ao amitraz. Depois, testaram a combinação do ativo orgânico com amitraz em larvas não alimentadas e fêmeas ingurgitadas de outra população e observaram que a ação sinérgica ocorreu novamente, potencializando o efeito do amitraz, então levaram o

experimento à campo e notaram intoxicação dos hospedeiros (gado), o que indica a necessidade de novos estudos para desenvolver formulações eficientes e seguras.

Conforme descrito acima, até o presente momento, não houve estudos que avaliassem o efeito combinatório do cinamaldeído a um ativo sintético frente a *Rhipicephalus sanguineus* e *Ctenocephalides felis felis*. Esta carência indica a necessidade de novas investigações.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Localização da Experimentação

O experimento foi realizado nas dependências do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV), pertencente ao Departamento de Parasitologia Animal (DPA) do Instituto de Veterinária (IV) da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), localizada no Convênio EMBRAPA, Sanidade Animal/UFRRJ.

3.2 Obtenção das pulgas e carrapatos

Todas as formas evolutivas (ovos, larvas, pupas e adultos) da pulga *C. felis felis* utilizados durante o estudo foram oriundos da colônia laboratorial mantida em gatos do LQEPV/DPA/IV - UFRRJ. A colônia foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do IV da UFRRJ com número de protocolo 4313110419. Assim como todas as formas evolutivas (larvas, ninfas e adultos) do carrapato *R. sanguineus* (s.l.) foram oriundos da colônia laboratorial mantida em coelhos LQEPV/DPA/IV - UFRRJ. Aprovada pela CEUA-IV-UFRRJ com número de protocolo 9812271021.

3.3 Obtenção dos ativos naturais e sintéticos

O cinamaldeído (código 1003040672) foi obtido da empresa Sigma Aldrich Brasil com teor > 95%, armazenado em frasco âmbar na temperatura de 4 °C. Já o clorpirifós (teor 90,1%), cipermetrina (teor 94,2%), e fipronil (teor 97,4%) foram oriundas de matéria prima doadas pela indústria farmacêutica veterinária.

3.4. Delineamento do teste *in vitro*

A primeira etapa deste estudo foi a determinação da atividade biológica do cinamaldeído frente às diferentes formas evolutivas da pulga *C. felis felis* (ovo, larva, pupa e adultos) e para o carrapato *R. sanguineus* l.s. (larva, ninfa e adultos) com

determinação do percentual de mortalidade em diferentes concentrações e determinação das concentrações letais (CL) 50 e 90 para cada forma evolutiva de cada um dos ectoparasitos. Em um segundo momento, foi avaliado o efeito da combinação do cinamaldeído associado aos ativos sintéticos (clorpirifós, cipermetrina e fipronil) somente frente às formas adultas de *C. felis felis* e *R. sanguineus* s.l.

3.5 Preparo das soluções

Para o preparo das diferentes concentrações do cinamaldeído e dos ativos sintéticos foi realizado no Laboratório de Delineamento de Análises Farmacêuticas. O diluente escolhido foi a acetona pura para análise 99,5% pela natureza química dos componentes testados e foram realizadas diluições diretas.

Nos testes de avaliação da atividade aduicida, foram usadas fitas de papel filtro impregnadas com cada solução, na proporção de 1mL para cada 50cm². Assim, fitas de papel filtrowhatman nº1 (80g), com área de 10 cm² (1x10cm) impregnadas com 0,2 mL de cada solução. Para a avaliação das atividades: ovicida, larvicida e pupicida utilizou-se discos do mesmo papel filtro com área de 23,76 cm² impregnados com 0,47 mL de cada solução.

Como controle negativo dos testes, os discos ou tiras de papel filtro não receberam qualquer tipo de impregnação. O controle negativo tem como finalidade avaliar a viabilidade das pulgas (adultas ou estágios imaturos) manipuladas nos testes.

Para o placebo usou-se tiras ou discos de papel filtro impregnados com o mesmo volume de impregnação de acetona empregada nos testes. Como controle positivo, para os desafios que avaliaram atividade frente pulgas adultas, larvas e todos os estágios de carrapato foi utilizado fipronil na concentração de 400 µg/mL (8 cm²) e para os ensaios de ovo e pupa de *C. felis felis* foi usado piriproxifen na mesma concentração. As faixas de concentração testadas para o cinamaldeído (obtidas através de prévios resultados de testes preliminares) e os compostos sintéticos (literatura) estão descritas nos Quadros 4 e 5.

<i>Ctenocephalides felis felis</i>	
Forma evolutiva	Concentração µg/cm ²
Ovo	6; 8; 10; 18; 24; 32
Larva	10; 12,5; 15; 18; 20; 25
Pupa	10; 20; 30; 60; 90; 120

Adulto	20; 110; 160; 330; 550; 880
<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	
Larva	25; 50; 100; 150; 200; 300
Ninfa	110; 220; 330; 550; 660; 1100
Adulto	500; 1000; 1500; 2000; 2500; 3000

Quadro 4. Concentrações do cinamaldeído utilizadas para determinação da concentração letal 50 e 90 para os diferentes estágios de *Ctenocephalides felis felis* e *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato.

Ativo	Concentração µg/cm ²	
	<i>Ctenocephalides felis felis</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>
Clorpirifós	0,002; 0,01; 0,02; 0,05; 0,1; 0,2	0,3; 0,5; 1; 5; 10; 50
Cipermetrina	0,5; 1; 2; 5; 10; 20	3; 6; 12; 25; 50; 100
Fipronil	0,05; 0,3; 0,5; 1,5; 3; 6	5; 15; 25; 35; 50; 100

Quadro 5. Concentrações do clorpirifós, cipermetrina e fipronil utilizadas para determinação da concentração letal 50 para as formas adultas de *Ctenocephalides felis felis* e *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato.

3.6 Avaliação da atividade inseticida do cinamaldeído frente aos estágios de ovo, larva, pupa e adultos de *Ctenocephalides felis felis*

Para determinar a atividade dos OEs e do cinamaldeído frente a pulgas adultas, para cada repetição, foram selecionadas 10 pulgas adultas, não alimentadas, com 14 dias de idade, sendo cinco machos e cinco fêmeas. Os insetos foram dispostos em um tubo de ensaio (1 x 10 cm) com uma fita de papel filtro impregnada com as diferentes concentrações conforme descrito no item acima. (Figura 6)

Para a avaliação da atividade inseticida frente aos estágios imaturos, foram selecionados por repetição: 10 ovos com idade inferior a 24 horas, 10 larvas com idade entre cinco a sete dias (larvas de terceiro estágio) e 10 pupas com idade de 10 dias de idade. Estes foram dispostos em placas de petri plásticas (60 x 15 cm) que continham em seu interior o disco de papel filtro impregnado com as diferentes concentrações conforme descrito no tópico acima.

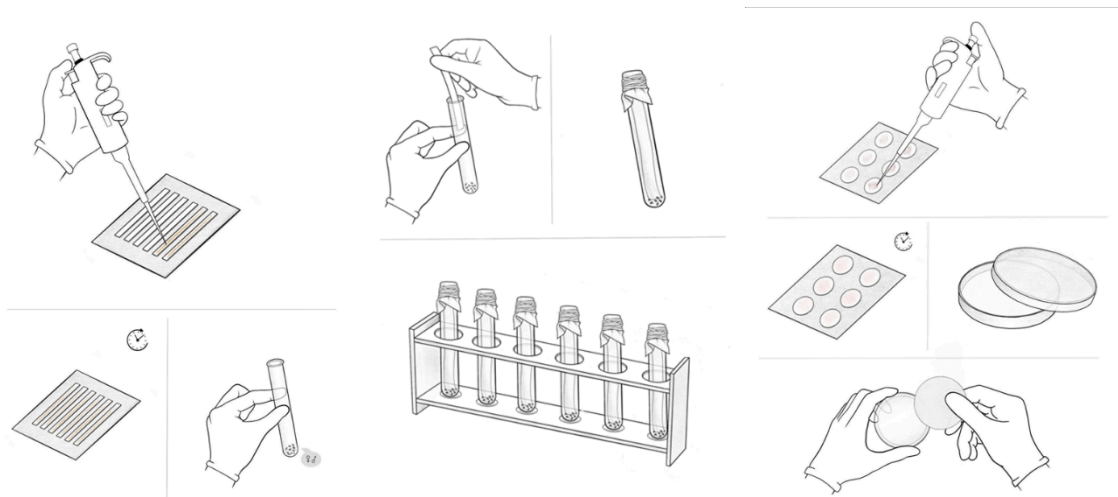


Figura 6. Ilustração representando a metodologia empregada para incubação e posterior avaliação do efeito pulicida do cinamaldeído, frente a fase adulta e imaturas de *Ctenocephalides felis felis*. (Fonte: Arquivo pessoal, 2025).

Após o desafio, o material foi incubado em câmaras climatizadas com demanda bioquímica de oxigênio com temperatura e umidade relativa controlada ($27 \pm 1^\circ\text{C}$; $75 \pm 10\%$). O período de avaliação para as pulgas adultas e larvas foi de 24 horas, para ovos 72 horas e para as pupas foram 15 dias após a incubação.

O critério de mortalidade empregado para pulgas adultas e larvas foi a movimentação, onde, qualquer movimentação mínima apresentada pelo inseto, caracterizava-o vivo. Os ovos foram considerados mortos, aqueles que não ocorresse a eclosão de larvas. Para pupas, foi considerado como indivíduo morto, pupários que não emergiram pulgas adultas.

3.7 Avaliação da atividade acaricida *in vitro* frente aos estágios de larva, ninfa e adultos de *Rhipicephalus sanguineus* (s.l.)

Os testes com larvas, ninfas e adultos de *R. sanguineus* (s.l.) foi adaptado a metodologia do teste de pacote de larvas (figuras 7 e 8) descrita abaixo adaptada da técnica descrita pela Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura – “Food and Agriculture Organization”- (FAO, 2004). Para determinar a atividade acaricida, 10 indivíduos de cada estágio foram inseridos em pacotes de papel filtro (7,5 x 8,5 cm) impregnados com diferentes concentrações conforme descrito acima.

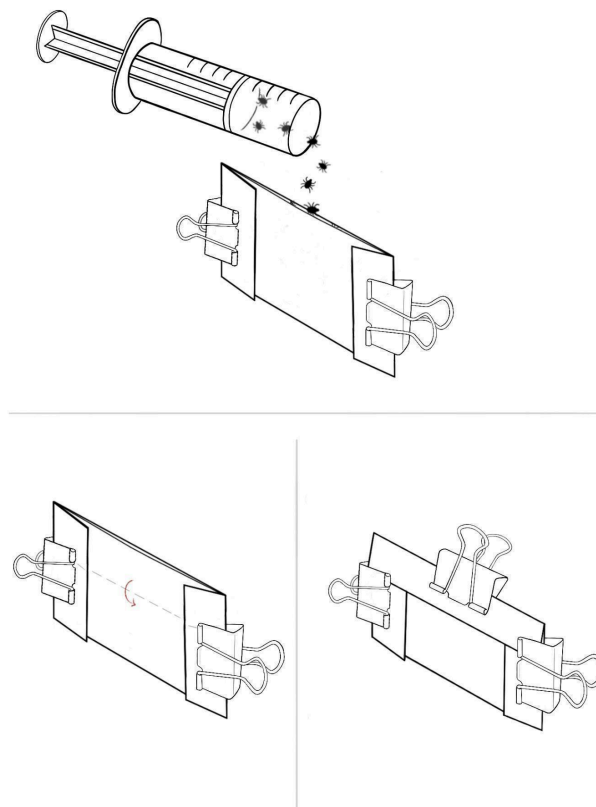


Figura 7. Ilustração representando a metodologia empregada para incubação e posterior avaliação do efeito acaricida do cinamaldeído, frente a fase adulta e imaturas de *Rhipicephalus sanguineus* (Fonte: Arquivo pessoal, 2025).

Após o desafio, o material foi incubado em câmaras climatizadas com temperatura e umidade relativa controlada ($27 \pm 1^{\circ}\text{C}$; $75 \pm 10\%$). O período de avaliação da mortalidade foi após 24 horas da realização do teste. O critério de mortalidade empregado foi a movimentação, onde, qualquer movimentação mínima apresentada pelos indivíduos, os caracterizou como vivos. Após as avaliações os dados foram tabulados, e calculado o percentual de mortalidade.

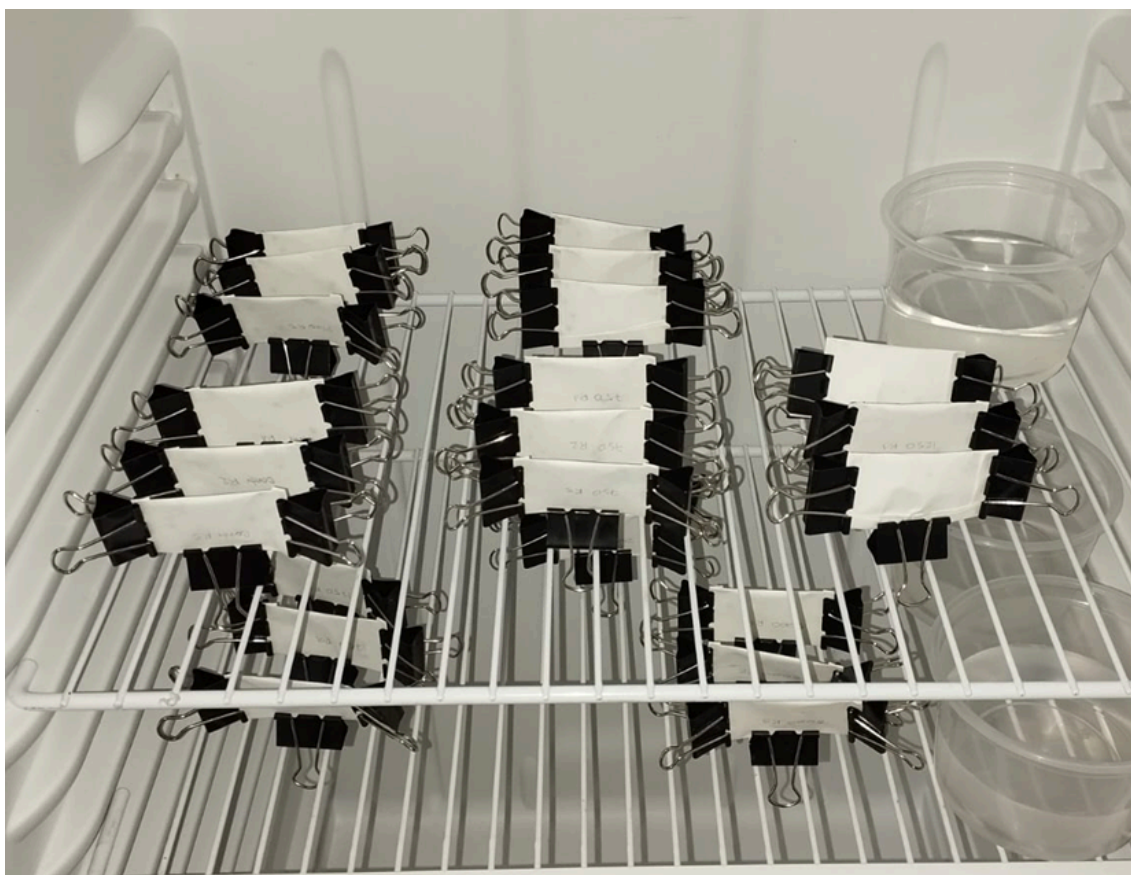


Figura 8. Teste de pacote de larvas adaptado em câmara climatizada (Fonte: arquivo pessoal, 2024).

3.8 Avaliação do efeito da combinação entre o cinamaldeído com o clorpirifós cipermetrina e fipronil frente a adultos de *Ctenocephalides felis felis* e *Rhipicephalus sanguineus sensu latu*

A avaliação do efeito combinatório foi realizada apenas para os estágios adultos de *C. felis felis* e *R. sanguineus* pois apresentaram maiores valores de CL_{50} . Para avaliar as interações entre o cinamaldeído e as moléculas sintéticas, foi utilizado os valores das CL_{50} de cada substância na proporção de 1:1 de cada parasito, realizando o teste com cada substância isolada e em combinação. Os testes foram realizados todos em sextuplicadas e com as mesmas metodologias descritas nos tópicos acima.

3.9 Análise dos dados

Após cada avaliação, os dados foram tabulados e foi calculado o percentual de mortalidade para cada concentração, utilizando a fórmula descrita por Abbott (1925):

mortalidade (%) = (número de insetos mortos no tratado – número de insetos mortos no controle) x 100 / (100 – número de insetos mortos no controle).

A estimativa da CL₅₀ (concentração letal em que 50% da população tratada foi morta) e da CL₉₀ (concentração letal em que 90% da população tratada foi morta) foram realizadas através da análise em Probit pelo programa RStudio Team® (2020), com o nível de significância estatística de $p < 0,05$, intervalo de confiança (IC 95%). A precisão do ajuste de dados na faixa de concentração testada foi avaliada através do teste do qui-quadrado (χ^2), com o nível de significância de heterogeneidade de $p < 0,05$, intervalo de confiança (IC 95%). A linearidade da faixa de concentração de concentração testada foi avaliada através dos valores de coeficiente de correlação linear (R^2) obtidos da regressão linear dos dados do probit. Valores de $R^2 > 0,90$ foram considerados lineares.

Para verificar as interações entre o cinamaldeído com a cipermetrina, clorpirifós e fipronil foi utilizado o programa CompuSyn versão 1.0 (Chou, 2006). Os efeitos das combinações foram classificados de acordo com o índice de combinação (IC), nas categorias propostas por Novato *et al.*, (2015): sinergismo (IC<0,70); sinergismo moderado (IC 0,70–0,90); aditivo (IC 0,90–1,10); antagonismo moderado (IC 1,10–1,45) e antagonismo (IC>1,45).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Avaliação da atividade inseticida do cinamaldeído frente aos diferentes estágios de *Ctenocephalides felis felis*

Após a exposição às diferentes concentrações do cinamaldeído, foi obtido 100% de mortalidade para os estágios de ovo, larva e pupa nas concentrações de 32; 20; 90 µg/cm², respectivamente. Para o estágio de adulto, a maior mortalidade obtida foi de 98,3% para a concentração de 880 µg/cm². Não foram observadas mortalidades nos grupos controle negativo e placebo e foi observado 100% para o controle positivo. Os dados detalhados de mortalidade por concentração para cada estágio de *C. felis felis* podem ser observados na Tabela 1 e Figura 9.

Tabela 1. Percentual de mortalidade médio (%) dos diferentes estágios evolutivos da pulga *Ctenocephalides felis felis* expostos a diferentes concentrações ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) do cinamaldeído.

Concentração	Ovo	Concentração	Larva	Concentração	Pupa	Concentração	Adulto
CN	0	CN	0	CN	0	CN	0
Placebo	0	Placebo	0	Placebo	0	Placebo	0
6	34,0	10	13,8	10	6,1	20	8,3
8	45,3	12,5	32,2	20	20,4	110	22,1
10	60,4	15	56,6	30	61,2	160	49,6
18	92,5	18	96,7	60	93,9	330	78,7
24	96,2	20	100	90	100	550	91,1
32	100	25	100	120	100	880	98,3
CP*	100	CP**	100	CP*	100	CP**	100

CN= controle negativo; * Controle positivo (CP) = piriproxifen 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; ** Controle positivo (CP) = fipronil 8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

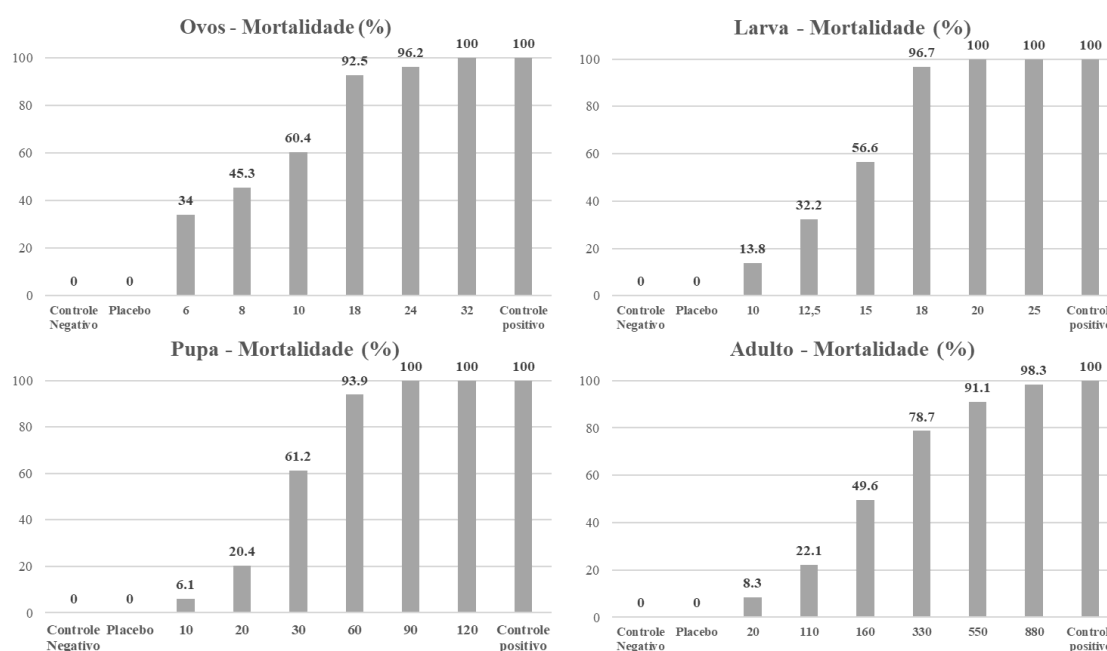


Figura 9. Percentual de mortalidade médio (%) dos diferentes estágios evolutivos da pulga *Ctenocephalides felis felis* expostos a diferentes concentrações ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) do cinamaldeído.

As concentrações letais 50 obtidas nos testes de mortalidade foram, em ordem crescente, de 8,1; 15,7; 20,5 e 128,1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ para os estágios de ovo, larva, pupa e adultos, respectivamente. Os resultados de CL_{50} e CL_{90} e seus respectivos limites estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2. Concentrações letais 50 e 90 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) do cinamaldeído frente aos diferentes estágios da pulga *Ctenocephalides felis felis*.

Estágio	Intervalo de Confiança (95%)			Slope	Variação	R²	Qui-quadrado	P	
	Concentração Letal	Mínimo	Máximo						
Ovo	CL ₅₀	8.1	6.8	9.3	4.05	1.33	0.935	3.202	0.475
	CL ₉₀	16.7	13.7	23.9					
Larva	CL ₅₀	15.7	15.0	16.3	16.22	0.06	0.897	14.078	0.897
	CL ₉₀	18.8	17.9	20.2					
Pupa	CL ₅₀	20.5	16.7	24.5	3.24	0.75	0.944	8.650	0.930
	CL ₉₀	51.0	40.5	73.1					
Adulto	CL ₅₀	128.1	103.2	156.9	1.99	0.81	0.849	1.478	0.388
	CL ₉₀	564.7	415.9	878.1					

Quando comparadas às CL₅₀, é possível perceber que o estágio de adulto foi 15,8; 8,1 e 6,2 vezes menos suscetível quando comparados aos estágios de ovo, larvas e pupas respectivamente. Não foram encontrados na literatura pesquisada trabalhos demonstrando a atividade do cinamaldeído frente a *C. felis felis* ou qualquer outra pulga, exceto o publicado por Conceição *et al.*, (2023) avaliando a atividade desse fenilpropanóide frente ao desenvolvimento biológico de ovo à adultos, mostrando uma CL₅₀ de 8.75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Tal concentração letal foi a mesma encontrada para o estágio de ovos neste estudo (CL₅₀ = 8,1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$). Muito provavelmente o efeito observado por Conceição *et al.*, (2023) tenha sido a ação sobre os ovos que resultou na não emergência de adultos, tendo em vista que a atividade ovicida vai interferir diretamente na emergência de pulgas adultas.

Quando comparados com os resultados obtidos por Conceição *et al.*, (2020) ao avaliar a atividade pulicida *in vitro* do OE de *C. cassia* (teor de cinamaldeído = 91%) frente a *C. felis felis* que obtiveram CL₅₀ = 13,5; 35,4; 203,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ para os estágios de ovo, larva e pupa, respectivamente, foi possível perceber que o cinamaldeído utilizado de forma isolada obteve CL₅₀ em valores menores para os mesmos estágios (CL₅₀ = 8,1;

15,7 e 20,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$). Importante destacar que o cinamaldeído utilizado isoladamente foi 2,2 vezes mais potente para o estágio de larva e 100 vezes mais potente para o estágio de pupa. Isso mostra que o cinamaldeído parece ter sido o constituinte do OE de *C. cassia* que apresentou maior atividade biológica para os estágios imaturos.

Para o estágio adulto, o mesmo trabalho de Conceição *et al.*, (2020), o OE de *C. cassia* mostrou ter uma $\text{CL}_{50} = 64,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, sendo aproximadamente 2 vezes mais potente do que o cinamaldeído utilizado isoladamente neste estudo ($\text{CL}_{50} = 128,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). Diferente do que foi observado para os estágios imaturos, o cinamaldeído parece ter sido menos tóxico para pulgas adultas quando comparado ao OE de *C. cassia*. Uma possível explicação para este efeito pode ser um possível efeito aditivo ou sinérgico dos outros constituintes do OE de *C. cassia*. Tal efeito sinérgico já foi descrito para o cinamaldeído e ácido cinâmico (constituintes do OE de canela) para ação antibacteriana de *Salmonella pullorum* (Huang *et al.*, 2021).

Outro fenilpropanóide, o eugenol, demonstrou também ser eficaz frente a pulgas adultas com $\text{CL}_{50} = 2,4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, mostrando ser 53,4 vezes mais potente do que o cinamaldeído para o controle de pulgas adultas. O efeito tóxico desses dois fenilpropanóides se comporta de maneira diferente dependendo do artrópode alvo ou forma evolutiva, mas geralmente o cinamaldeído parece ser mais efetivo frente aos estágios imaturos de artrópodes (Huang *et al.*, 2002; Da Silva *et al.*, 2019).

O cinamaldeído também foi avaliado frente a outros artrópodes hematófagos, como o mosquito *Aedes aegypti* L. Sittichock *et al.*, (2024) observaram que o monoterpeno geranial, combinado ao trans- cinamaldeído, teve uma taxa de mortalidade de larvas e pupas de 100%, se mostrando 30 vezes mais potente que o sintético comparado temefôs 1%. A combinação, além da letalidade para larvas e pupas, também promoveu alterações morfológicas nestes e se mostrou seguro para organismos não-alvo, no caso deste estudo, para “guppies” (*Poecilia reticulata*). O que indica que o componente majoritário é seguro contra a ação em organismos não alvo.

O trans-cinamaldeído, foi utilizado como fumigante contra fêmeas adultas de *Culex pipiens pallens* em laboratório. Dos 6 produtos isolados testados, o trans-cinamaldeído foi o mais tóxico, mas o tempo de “knockdown” foi lento. Ao combinarem com salicilato de metila, que apresentou um efeito knockdown mais rápido, obtiveram um efeito combinado, onde o produto resultante obteve alta toxicidade e mais rapidez na ação (Ma *et al.*, 2014). Tal estudo mostra que a

combinação entre os ativos sintéticos e naturais pode potencializar os efeitos e ser muito mais eficaz que o ativo sintético isolado.

Yang *et al.*, (2005) testaram a atividade do óleo da casca de *C. zeylanicum* e seu constituinte majoritário, o cinamaldeído, entre outros ativos, para investigar efeito pediculicida. O (E)-cinamaldeído exibiu atividade pediculicida moderada. Após 24 horas de exposição, nenhuma eclosão foi observada com 0,5 mg/cm² de óleo essencial da casca de *C. zeylanicum*, e 1,0 mg/cm² de (E)-cinamaldeído. Indicando que o constituinte majoritário em evidência neste trabalho seja eficiente para o controle de pediculose.

4.2 Avaliação da atividade acaricida do cinamaldeído frente aos diferentes estágios de *Rhipicephalus sanguineus*

Após a exposição às diferentes concentrações do cinamaldeído, foi obtido 100% de mortalidade para os estágios de larva e adulto nas concentrações de 300; 3000 µg/cm², respectivamente. Para o estágio de ninfa, a maior mortalidade obtida foi de 99,4% para a concentração de 1100 µg/cm². Não foram observadas mortalidades nos grupos controle negativo e placebo e foi observado 100% para o controle positivo. Os dados detalhados de mortalidade por concentração para cada estágio de *R. sanguineus* podem ser observados na Tabela 3 e Figura 10.

Não foram encontrados na literatura, trabalhos demonstrando a atividade do cinamaldeído frente a indivíduos adultos não alimentados de *R. sanguineus*, ainda que tenha sido testado para outras espécies de carrapatos (Quadro 3). Senra *et al.*, (2013) testaram larvas de *R. sanguineus*, os grupos tratados com a menor concentração 2,5 µl/mL de (E)-cinamaldeído apresentaram mortalidade de 100%. Para as ninfas desse mesmo ixodídeo, apresentaram mortalidade de 100% a partir da concentração de 10,0 µl/mL.

Tabela 3. Percentual de mortalidade médio (%) dos diferentes estágios evolutivos do carrapato *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato expostos a diferentes concentrações (µg/cm²) do cinamaldeído.

Concentração	Larva	Concentração	Ninfa	Concentração	Adulto
Controle Negativo	0	Controle Negativo	0	Controle Negativo	0
Placebo	0	Placebo	0	Placebo	0
25	9,6	110	11,4	500	34,8

50	47,3	220	14,8	1000	64,2
100	84,6	330	40,1	1500	82,2
150	97,2	550	93,9	2000	90,5
200	99,5	660	90,9	2500	98,4
300	100	1100	99,4	3000	100
Controle positivo	100	Controle positivo	100	Controle positivo	100

Controle Positivo = fipronil 400 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

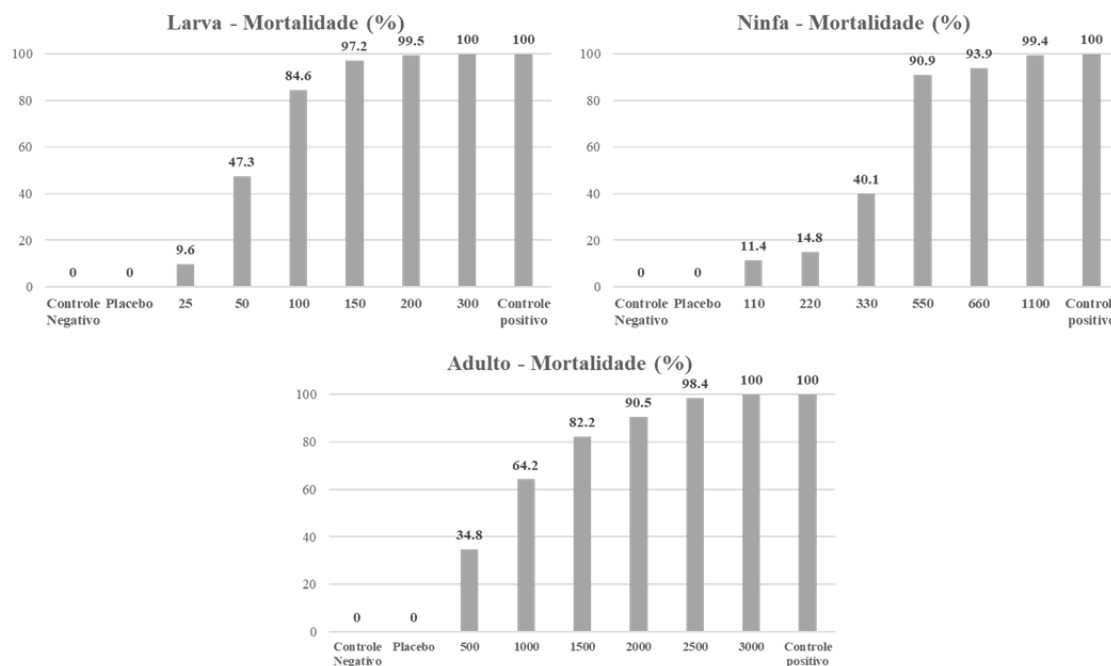


Figura 10. Percentual de mortalidade médio (%) dos diferentes estágios evolutivos do carrapato *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato expostos a diferentes concentrações ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) do cinamaldeído.

Em relação às CL_{50} foi possível estimar os valores de 57,4; 374,9 e 709,4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ para os estágios de larva, ninf e adultos de *R. sanguineus* respectivamente (Tabela 4). Assim como observados para pulga, o cinamaldeído apresentou menores valores estimados de CL_{50} para os estágios imaturos deste carrapato. Este resultado vai ao encontro com os publicados com o carrapato *R. microplus* onde os valores de CL_{50} são menores para os estágios de larvas (Senra *et al.*, 2013; Gonzaga *et al.*, 2022) quando comparados com o de fêmeas alimentadas (Marchesini *et al.*, 2021).

Tabela 4. Concentrações letais 50 e 90 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) do cinamaldeído frente aos diferentes estágios do carrapato *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato.

Estágio	Intervalo de Confiança (95%)				Slope	Variação	R ²	Qui-quadrado	P
	Concentração Letal	Mínimo	Máximo						
Larva	CL ₅₀	57.4	55.4	59.4	3.92	0.25	0.94	8.18	0.91
	CL ₉₀	121.7	115.4	129.0					
Ninfa	CL ₅₀	374.9	357.5	392.7	4.72	0.21	0.94	10.12	0.96
	CL ₉₀	700.8	653.2	761.6					
Adulto	CL ₅₀	709.4	578.0	828.0	3.19	0.28	0.94	4.22	0.48
	CL ₉₀	1791.1	1514.0	2265.9					

Os resultados deste estudo, indicam a necessidade de uma quantidade considerável do cinamaldeído para obter a mortalidade esperada para a fase adulta de *R. sanguineus*. Talvez, isso ocorra pela robustez do seu exoesqueleto quitinoso que confere maior resistência e proteção quando comparadas às suas fases imaturas (Siddiqui *et al.*, 2023). Tais evidências podem indicar que o cinamaldeído se apresenta mais eficaz para fases imaturas, não carecendo altas concentrações do ativo para o efeito deletério esperado, mas pode indicar também que em uma combinação com um outro ativo orgânico ou sintético pode ter seus efeitos potencializados, diminuindo a necessidade de altas concentrações de ambos os ativos, sendo eficaz para controlar o carrapato em todas as fases de seu ciclo biológico.

Apesar disso, não podemos descartar o desenvolvimento de formulações que possam aumentar a atividade e reduzir a concentração letal destes compostos, como por exemplo, o desenvolvimento de nanoemulsões (Cola *et al.*, 2016).

4.3 Determinação da atividade inseticida e acaricida da cipermetrina, clorpirifós e fipronil

Para *C. felis felis* após os testes de mortalidade, com percentuais para cada ectoparasiticida sintético demonstrado na Tabela 5, as CL_{50} estimadas em ordem crescente foram de 0,08; 0,3; e 3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ para clorpirifós, fipronil e cipermetrina respectivamente. Deste resultado, o que é possível perceber é que o clorpirifós é o que apresenta as menores concentrações e menor valor de CL_{50} para controlar este inseto. Quando comparados com o cinamaldeído ($CL_{50} = 128,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) é possível notar concentrações letais muito menores para os compostos sintéticos. O mesmo pode ser observado para carrapatos, que após teste de mortalidade a CL_{50} foi de 0,5; 6 e 9,7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ para clorpirifós, cipermetrina e fipronil frente à adultos de *R. sanguineus*. Neste bioensaio, o clorpirifós também foi o que apresentou menores concentrações e menor valor de CL_{50} para controlar este ácaro. Quando comparados ao cinamaldeído ($CL_{50} = 709.4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) também é possível perceber concentrações letais muito menores para os compostos sintéticos.

Apesar de concentrações letais maiores para o cinamaldeído para se obter a mesma eficácia que os compostos sintéticos, é importante lembrar que o objetivo deste trabalho é buscar alternativas para a estes produtos que já estão no mercado por anos. Populações de *C. felis* (Bossard *et al.*, 2002; Rust *et al.*, 2005) e *R. sanguineus* resistentes aos organofosforados, piretróides e fenilpirazois já são descritas (Miller *et al.*, 2001; Rodrigues-Vivas *et al.*, 2017a; Rodrigues-Vivas *et al.*, 2017b; Becker *et al.*, 2019; Gonzaga *et al.*, 2023). Além disso, esses compostos funcionam como grandes poluidores do ambiente, sendo que alguns deles já tiveram seu uso banido em diversos países. Apesar de concentrações mais altas, o cinamaldeído demonstrou possuir atividade inseticida e acaricida frente aos artrópodes alvo deste estudo, mostrando ter potencial para novas pesquisas no controle desses artrópodes.

Tabela 5. Percentual de mortalidade médio (%) e concentração letal 50 dos ectoparasiticidas sintéticos clorpirifós, cipermetrina e fipronil frente a adultos de *Ctenocephalides felis felis* e *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato.

Ativo	<i>Ctenocephalides felis felis</i>		<i>Rhipicephalis sanguineus</i> s.l.	
	Concentração	Mortalidade (%)	Concentração	Mortalidade (%)
Clorpirifós	Controle Negativo	0	Controle Negativo	0
	Placebo	0	Placebo	0
	0.002	3.2	0.3	30.5
	0.01	12.1	0.5	55.1
	0.02	27.7	1	68.3
	0.05	45.2	5	84.5
	0.1	85.7	10	98.1
	0.2	93.8	50	100
	CL ₅₀ (min – máx)	0,08 (0,04 – 0,1)	CL ₅₀ (min – máx)	0,5 (0,4 – 0,7)
	R ²	0,915	R ²	0,935
Cipermetrina	Concentração	Mortalidade (%)	Concentração	Mortalidade (%)
	Controle Negativo	0	Controle Negativo	0
	Placebo	0	Placebo	0
	0.5	3.8	3	21.8
	1	27.8	6	59
	2	47.4	12	66.7
	5	61	25	77.6
	10	80	50	93.3
	20	85.3	100	95.1
	CL ₅₀ (min – máx)	3 (2,2 – 4,1)	CL ₅₀ (min – máx)	6 (4,3 – 9,4)
Fipronil	R ²	0,934	R ²	49,9 (32,9 – 97,9)
	Concentração	Mortalidade (%)	Concentração	Mortalidade (%)
	Controle Negativo	0	Controle Negativo	0
	Placebo	0	Placebo	0
	0.05	13.3	5	35.6
	0.3	32.8	15	55
	0.5	55.6	25	76.7
	1.5	80	35	85
	3	95.2	50	96.7
	6	100	100	100
	CL ₅₀ (min – máx)	0,3 (0,2 – 0,4)	CL ₅₀ (min – máx)	9,7 (6,6 -12,6)

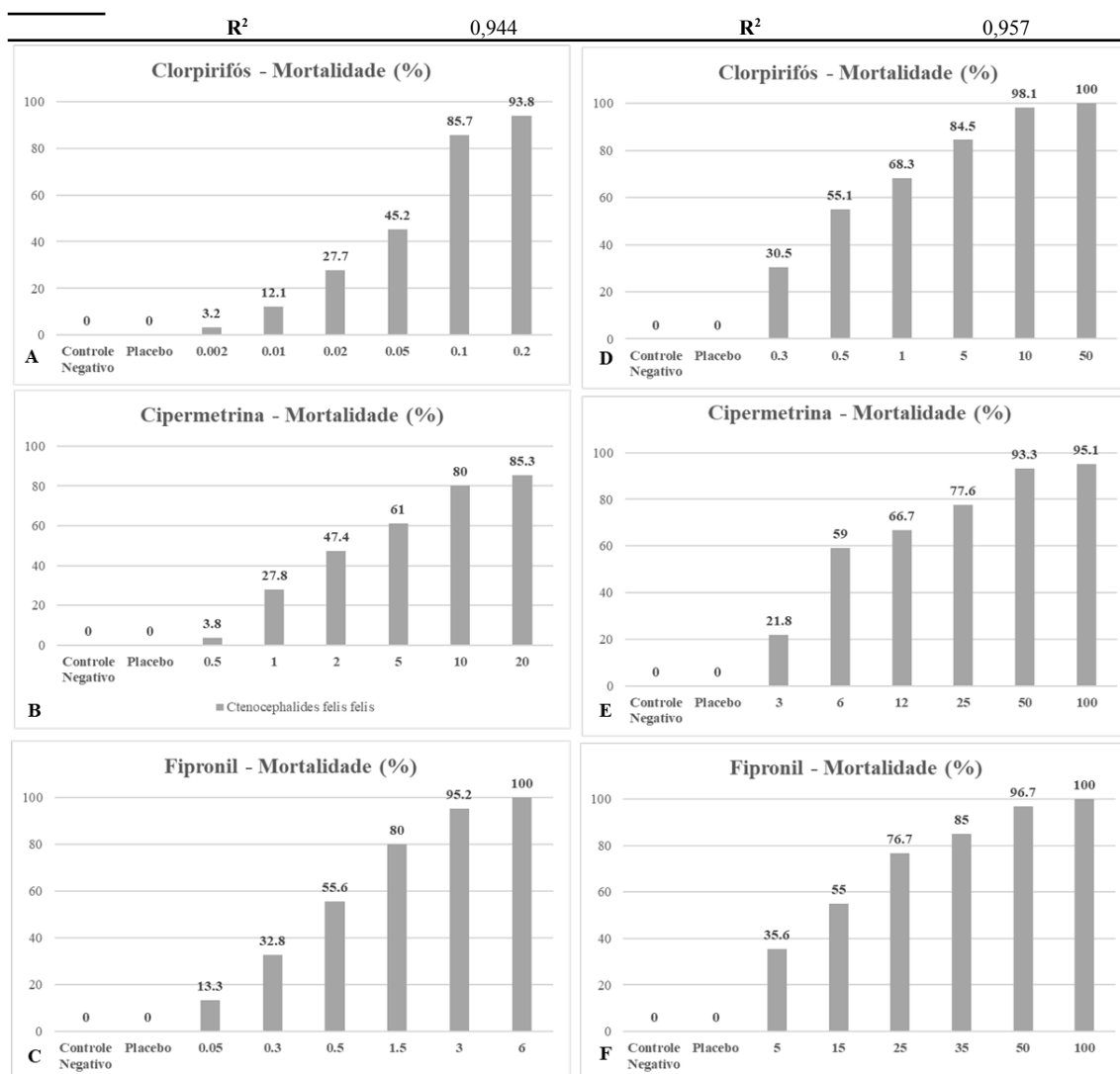


Figura 11. Percentual de Mortalidade dos ecotoparasiticidas sintéticos clorpirifós, cipermetrina e fipronil frente a *Ctenocephalides felis felis* (A, B e C respectivamente) e frente ao carrapato *Rhipicephalus sanguineus* senso lato (D, E e F respectivamente).

4.4 Avaliação do efeito da combinação do cinamaldeído com os compostos sintéticos cipermetrina, clorpirifós e fipronil frente à *Ctenocephalides felis felis* e *Rhipicephalus sanguineus*

Para *C. felis felis*, quando avaliado o efeito da combinação entre CIN+CIP e CIN+FIP foi possível notar que o percentual de mortalidade das substâncias isoladas foi menor do que quando colocadas em associação. Isso refletiu em índices de combinações que indicam sinergismo ($IC < 0,7$) e sinergismo moderado ($IC = 0,7 - 0,9$). O inverso foi observado na associação do CIN+CLO, onde o percentual de mortalidade da associação foi menor do que o das substâncias usadas isoladamente. Também foi possível perceber que à medida que as concentrações da associação foram aumentando,

houve um decréscimo no percentual de mortalidade, mostrando que o antagonismo foi dose dependente (Tabela 6).

Por outro lado, para o carrapato *R. sanguineus* sl., apenas na avaliação realizada para CIN+CIP foi possível notar um aumento do percentual de mortalidade quando ocorreu a associação das duas. É possível perceber que o índice de combinação reduziu à medida que as concentrações aumentaram, mostrando que parece ocorrer que o efeito sinérgico pode ser dose dependente. Para as avaliações de CIN+FIP e CIN+CLO não foi possível verificar tal efeito, sendo o índice de combinação para todas as avaliações superior a 1,45 mostrando efeito antagônico das associações (Tabela 6).

Tabela 6. Percentual de mortalidade (%) do cinamaldeído, cipermetrina, clorpirifós e fipronil utilizados de isoladamente e combinados na proporção de 1:1 e o efeito biológico da combinação frente à *Ctenocephalides felis felis* e *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato.

Parasito	Substância		Concentração µg/cm ²		Percentual de Mortalidade			IC	Efeito
	1	2	1	2	1	2	1+2		
<i>Ctenocephalides felis felis</i>	CIN	CIP	100	1	45,4	50,0	100	0,0075	Sinergismo
			150	2	50,8	59,9	100	0,0002	Sinergismo
			300	4	58,3	58,6	100	0,0125	Sinergismo
	CIN	CLO	100	0,6	44,3	27,4	21,2	1,5	Antagonismo
			150	1	56,7	42,7	12,4	8,8	Antagonismo
			300	1,2	61,8	61,5	8,12	7,7	Antagonismo
	CIN	FIP	100	0,15	59,4	12,3	91,7	0,7	Sinergismo moderado
			150	0,25	51,5	44,4	95,3	0,6	Sinergismo
			300	0,5	50,7	77,4	98,5	0,7	Sinergismo moderado
<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	CIN	CIP	400	10	55,0	48,8	77,0	1,0	Aditivo
			600	15	63,3	60,4	95,0	1,0	Aditivo
			800	20	98,3	78,1	100,0	0,2	Sinergismo
	CIN	CLO	400	0,6	33,3	18,3	5,0	3,0	Antagonismo
			600	1	22,9	35,0	11,7	3,4	Antagonismo
			800	1,2	41,7	45,0	46,7	1,9	Antagonismo
	CIN	FIP	400	4	23,4	34,4	32,2	7,1	Antagonismo
			600	8	35,8	70,5	56,7	2,0	Antagonismo
			800	12	44,2	80,0	74,6	4,2	Antagonismo

CIN = cinamaldeído; CIP = cipermetrina; CLO = clorpirifós; FIP = fipronil. (IC<0,70); sinergismo moderado (IC 0,70–0,90); aditivo (IC 0,90–1,10); antagonismo moderado (IC 1,10–1,45) e antagonismo (IC>1,45).

Não foram encontrados na literatura pesquisada trabalhos publicados que avaliam o efeito da combinação do cinamaldeído com substâncias sintéticas para o controle de *C. felis felis* e *R. sanguineus*. Com base no exposto acima, é possível perceber um efeito antagônico para a associação do cinamaldeído com o clorpirifós para pulgas e carrapatos. Já para a associação do cinamaldeído com fipronil, o antagonismo foi verificado apenas para carrapatos. Os mecanismos de antagonismos entre substâncias são diversos, dentre eles podemos citar: competição por receptores (moléculas competem pelo mesmo sítio de ação, inibição de vias enzimáticas,

antagonismo químico (quando a mistura de substância forma uma nova sem atividade biológica (Spinosa *et al.*, 2016).

Dentre os mecanismos de ação propostos para o cinamaldeído, a inibição da enzima acetilcolinesterase é uma hipótese que vem sendo discutida para sua atividade sobre artrópodes (Cao *et al.*, 2023; Cao *et al.*, 2024). Esse mecanismo de ação é o mesmo descrito para os organofosforados. O efeito antagônico encontrado neste trabalho, para a associação do cinamaldeído com o clorpirifós, tanto para pulgas quanto para carrapatos, pode estar relacionado à competição das duas substâncias pelo sítio de ação, o que reduziu a sua atividade biológica.

Gonzaga *et al.*, (2022) avaliaram o efeito da combinação do cinamaldeído com o amitraz (uma formamidina e o clorfenvinfós (um organofosforado) frente a larvas não alimentadas do carrapato *R. microplus*. A combinação das duas moléculas com o cinamaldeído mostraram capazes de aumentar a mortalidade das larvas, no entanto, neste trabalho não foi avaliado o índice de combinação para afirmar se ocorreu ou não sinergismo entre as substâncias.

Foi possível perceber o efeito aditivo/sinérgico para a associação do cinamaldeído com a cipermetrina tanto para pulgas quanto para carrapatos, mostrando que associação das duas moléculas aumenta a atividade. O mecanismo de ação dos piretróides está relacionado a sua ação nos canais de sódio das células causando hiperexcitação (Schreck; Posey; Smith, 1978; Whittem, 1995), como citado anteriormente, uma das teorias aceitas para o mecanismo de ação do cinamaldeído em artrópodes é a partir da inibição da enzima acetilcolinesterase (Cao *et al.*, 2023; Cao *et al.*, 2024), ou seja, mecanismos de ação distintos causando maior toxicidade para os parasitos avaliados. O sinergismo destes dois mecanismos de ação descrito acima já foi comprovado e é consagrado na agricultura e na medicina veterinária para o controle de artrópodes, a associação clássica sinergista descrita são piretróides com organofosforados (Ahmad *et al.*, 2009; Ascher *et al.*, 1986).

No que diz respeito à associação do fipronil + cinamaldeído, foi possível observar um efeito sinérgico para pulgas, no entanto, tal efeito não se repetiu para carrapatos pois apresentou efeito antagônico. Insetos e ácaros podem se comportar de maneira diferente frente a ectoparasitoides, essa característica pode ser explicada por diversas razões como: suscetibilidade dos indivíduos, local de ligação dos fármacos em pontos específicos de receptores (Rouch *et al.*, 2012). Na literatura pesquisada, só foi encontrado um trabalho combinando ativos sintéticos a compostos naturais frente a *R.*

sanguineus. Miranda *et al.*, (2022) avaliaram o efeito sinérgico do fipronil combinado ao eugenol (um outro fenilpropanoide), frente aos indivíduos de *R. sanguineus* apresentou um efeito antagônico.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos neste estudo foi possível concluir que:

- o cinamaldeído apresentou atividade *in vitro* frente aos estágios de ovo, larva pupa e adultos da pulga *C. felis felis*;
- também apresentou atividade *in vitro* frente aos estágios de larva, ninfa e adultos do carrapato *R. sanguineus* sl.;
- a combinação de cipermetrina com o cinamaldeído apresentou efeito aditivo / sinérgico frente a adultos de pulgas e carrapatos;
- a combinação do clorpirifós com o cinamaldeído apresentou efeito antagônico frente a pulgas e carrapatos;
- a combinação do fipronil com cinamaldeído apresentou efeito antagônico frente a carrapatos e sinérgico frente a pulgas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foi possível observar o potencial do cinamaldeído como proposta para controle de *C. felis felis* e *R. sanguineus* em seus estágios imaturos e adultos. A literatura ainda carece de publicações que investiguem a ação de OEs e seus constituintes frente a parasitos de interesse veterinário, a maior parte das investigações desta ação estão na agronomia, na indústria de alimentos e saúde humana.

Observamos que o cinamaldeído apresentou atividade *in vitro* frente aos estágios de ovo, larva pupa e adultos da pulga *C. felis felis* e aos estágios de larva, ninfa e adultos do carrapato *R. sanguineus* sl.

Depois das concentrações de cinamaldeído estabelecidas, o próximo passo foi realizar o desafio frente a indivíduos adultos e determinar suas CL50 com cipermetrina, clorpirifós e fipronil isolados, e então foram individualmente combinadas ao cinamaldeído.

A combinação de cipermetrina com o cinamaldeído apresentou efeito aditivo / sinérgico frente a adultos de pulgas e carrapatos; a combinação do clorpirifós com o cinamaldeído apresentou efeito antagônico frente a pulgas e carrapatos; a combinação do fipronil com cinamaldeído apresentou efeito antagônico frente a carrapatos e sinérgico frente a pulgas.

Embora tais resultados se mostrem promissores, é importante lembrar que este teste é uma avaliação *in vitro*. Muitas pesquisas ainda serão necessárias para avaliar a aplicabilidade desses compostos em animais, há a preocupação quanto a sua segurança clínica e comportamento dessas substâncias frente a variáveis bióticas e abióticas que podem ser submetidas após o tratamento, investigações que possam tornar tais moléculas mais seguras e estáveis.

Concluimos então que o cinamaldeído possui atividade inseticida e acaricida frente aos estágios imaturos e adultos de *C. felis felis* e *R. sanguineus* sl., assim como foi possível perceber um efeito sinérgico da combinação do cinamaldeído com a cipermetrina para pulgas e carrapatos, e com o fipronil somente para *C. felis felis* e pode ser uma alternativa para o controle destes e possivelmente outros artrópodes de interesse veterinário, com menor impacto e maior segurança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABINPET. Mercado Pet Brasil 2022. São Paulo. 2022
https://abinpet.org.br/wp-content/uploads/2022/08/abinpet_folder_dados_mercado_2022_draft3_web.pdf Acesso em: 02 fev. 2025.

AHMAD, M et al. Efficacy of insecticide mixtures against pyrethroid-and organophosphate-resistant populations of *Spodoptera litura* (Lepidoptera: Noctuidae). **Pest Management Science: formerly Pesticide Science**, v. 65, n. 3, p. 266-274, 2009.

ALJAAFARI, M. N. *et al.* An overview of the potential therapeutic applications of essential oils. **Molecules**, v. 26, n. 3, p. 628, 2021.
<https://doi.org/10.3390/molecules26030628>. Acesso em 03 fev. 2025.

ALVES, N. D. "Pain in pets." **Ciência Veterinária nos Trópicos** 18.2: 81-84, 2015.
http://www.rcvt.org.br/volume18_2/volume18_numero_2.pdf. Acesso em: 09 out. 2024.

ANDREOTTI, R, *et al.* Carrapatos na cadeia produtiva de bovinos. Ed. 1, **Brasília: Embrapa**, 2019. Disponível em:
<http://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/handle/doc/1107092>. Acesso em: 03 dez. 2024.

ARAFA, W. 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.
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109346>. Acesso em 07 jan. 2025.

ARMSTRONG, R. D. *et al.* Flea (*Ctenocephalides felis*) control efficacy of topical indoxacarb on dogs subsequently bathed with a chlorhexidine–ketoconazole shampoo. **Australian Veterinary Journal**, v. 93, n. 8, p. 293-294, 2015. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/avj.12347>. Acesso em: 05 dez. 2024.

ASCHER, K. R. S. et al. Synergism of pyrethroid—Organophosphorus insecticide mixtures in insects and their toxicity against *Spodoptera littoralis* larvae. **Phytoparasitica**, v. 14, p. 101-110, 1986.

ASSADPOUR, E *et al.* Application of essential oils as natural biopesticides; recent advances. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 64, n. 19, p. 6477-6497, 2024. <https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2170317>. Acesso em: 03 fev. 2024.

HARADWAJ, A., *et al.* Efficacy and environmental persistence of nootkatone for the control of the blacklegged tick (Acari: Ixodidae) in residential landscapes. **Journal of medical entomology**, v. 49, n. 5, p. 1035-1044, 2014. <https://doi.org/10.1603/ME11251>. Acesso em: 02 fev. 2025.

BAKKALI, F.; *et al.* Biological effects of essential oils – a review. **Food Chemistry**, v. 62, n. 2, p. 468-482, 2008. DOI: 10.1016/j.foodchem.2007.06.049. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691507004541>. Acesso em 14 dez. 2024.

BARROS-BATTESTI, D. M.; ARZUA, M.; BECHARA, G. H. **Carrapatos de importância médico-veterinária da região neotropical: um guia ilustrado para identificação de espécies**. ICTTD-3; Instituto Butantan, 2006. 223p. Disponível em: <https://repositorio.butantan.gov.br/handle/butantan/3153>. Acesso em: 10 dez. 2024.

BECKER, S. *et al.* Resistance to deltamethrin, fipronil and ivermectin in the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* sensu stricto, Latreille (Acari: Ixodidae). **Ticks and tick-borne diseases**, v. 10, n. 5, p. 1046-1050, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1877959X19300329>. Acesso em: 20 nov. 2024.

BENELLI, G.; PAVELA, R. Beyond mosquitoes—Essential oil toxicity and repellency against bloodsucking insects. **Industrial crops and products**, v. 117, p. 382-392, 2018. Acesso em: 12 dez.2024.benelli

BENELLI, G.; PAVELA, R. Repellence of essential oils and selected compounds against ticks—A systematic review. **Acta tropica**, v. 179, p. 47-54, 2018. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001706X17314407>. Acesso em 04 nov. 2024.

BATISTA, L. C. S. O. *et al.* Eficácia *in vitro* de uma formulação aerossol de piriproxifen e ciflutrina no controle de *Ctenocephalides felis felis* (Bouché, 1835) (Siphonaptera: Pulicidae). **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 34, n. Supl. 1,

p. 41-45, 2012. Disponível em:
<https://rima.ufrj.br/jspui/bitstream/20.500.14407/11938/3/2013%20-%20Lilian%20Cristina%20de%20Sousa%20Oliveira%20Batista.pdf>. Acesso em 04 nov. 2024

BEUGNET, F.; MARIÉ, J. L. Emerging arthropod-borne diseases of companion animals in Europe. **Veterinary Parasitology**, v. 163, n. 4, p. 298-305, 2009. DOI:10.1016/j.vetpar.2009.03.028. Acesso em 13 dez. 24

BEUGNET, F. *et al.* Comparative efficacy of two oral treatments for dogs containing either afoxolaner or fluralaner against *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato and *Dermacentor reticulatus*. **Veterinary Parasitology**, v. 209, n. 1-2, p. 142-145, 2015. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401715000473>. Acesso em: 06 nov. 2024.

BFG (The Brazil Flora Group). Flora do Brasil 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2021 p. 1–28. <https://doi.org/10.47871/jbrj2021001>. Acesso em 12 dez. 2024.

BLAGBURN, B. L.; DRYDEN, M. W. Biology, treatment, and control of flea and tick infestations. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 39, n. 6, p. 1173-1200, 2009. Disponível em:
[https://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616\(09\)00118-1/abstract](https://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616(09)00118-1/abstract). Acesso em: 06 nov. 2024.

BLAGBURN, B. L. *et al.* Effects of orally administered spinosad (Comfortis®) in dogs on adult and immature stages of the cat flea (*Ctenocephalides felis*). **Veterinary parasitology**, v. 168, n. 3-4, p. 312-317, 2010. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304401709007018>. Acesso em: 13 nov. 2024.

BICKERS, D. *et al.* A toxicologic and dermatologic assessment of cinnamyl alcohol, cinnamaldehyde and cinnamic acid when used as fragrance ingredients: The RIFM expert panel. **Food and chemical toxicology**, v. 43, n. 6, p. 799-836, 2005. Disponível em:
https://fragrancematerialsafetyresource.elsevier.com/sites/default/files/GS5-cinnamyl_alcohol.pdf. Acesso em: 11 dez. 2024.

- BRAYDEN, D. J. Novel drug delivery strategies in veterinary medicine. **Irish Veterinary Journal**, v. 56, n. 6, p. 310-316, 2003. Disponível em: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20043125274>. Acesso em 04 nov. 2024.
- BROADHURST, C. L.; POLANSKY, M. M.; ANDERSON, R. A. Insulin potentiation by cinnamon extract *in vitro*. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 20, n. 3, p. 327-336, 2000.
- BORGES, L. M. F. *et al.* Resistência acaricida em larvas de *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) de Goiânia-GO, Brasil. **Revista de Patologia Tropical**, v. 36, n.1, 2007. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-464605>. Acesso em 08 nov. 2024.
- BOSSARD, R. L. *et al.* Insecticide susceptibilities of cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae) from several regions of the United States. **Journal of medical entomology**, v. 39, n. 5, p. 742-746, 2002. Acesso em: 04 fev. 2024.
- BOTELHO, M. C. D. S. N. **Eficácia e segurança de uma coleira com deltametrina propoxur no controle de *Rhipicephalus sanguineus* e *Ctenocephalides felis felis* em cães**. 2014. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2014. Disponível em: <https://tede.ufrj.br/jspui/bitstream/jspui/2260/2/2014%20-%20Maria%20Clara%20da%20Silva%20Negreiros%20Botelho.pdf> . Acesso em 11 nov. 2024
- BOWERS, W. S. Phytochemical resources for plant protection. **Symposium on recent advances in the chemistry of insect control**. 1985. p. 272-292. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4899-2584-8_10. Acesso em: 07 out. 2024.
- BURGIO, F. *et al.* A comparative laboratory trial evaluating the immediate efficacy of fluralaner, afoxolaner, sarolaner and imidacloprid+ permethrin Against adult *Rhipicephalus sanguineus* (sensu lato) ticks attached to dogs. **Parasites & Vectors**, v.9, n. 1, p. 626, 2016. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1186/s13071-016-1900-z>. Acesso em 06 nov. 2024.

CAMPBELL, C. W. History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of Other macrocyclic lactone antiparasitic agents. **Current pharmaceutical biotechnology**, v. 13, n. 6, p. 853-865, 2012. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/22039784>. Acesso em: 20 nov. 2024.

CANTET, Juan M. *et al.* A cinnamaldehyde feed additive improved feed use-efficiency in lactating dairy cows. **Livestock Science**, v. 272, p. 105236, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2023.105236>. Acesso em 02 fev. 2025.

CHANG, K.S., *et al.* Repellency of *Cinnamomum cassia* bark compounds and cream containing cassia oil to *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) under laboratory and indoor conditions. **Pest Manag Sci** 62:1032–1038. 2006.

CHENG, S *et al.* Insecticidal activities of leaf essential oils from *Cinnamomum osmophloeum* against three mosquito species. **Bioresource Technology**, v. 100, n. 1, p. 457-464, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2008.02.030>. Acesso em 04 dez. 2024.

CHITIMIA-DOBLER, L. *et al.* A remarkable assemblage of ticks from mid-Cretaceous Burmese amber. **Parasitology**, v. 149, n. 6, p. 820-830, 4 mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0031182022000269>. Acesso em: 10 dez. 2024.

COCHET, P. *et al.* Skin distribution of fipronil by microautoradiography following topical administration to the beagle dog. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 22, n. 3, p. 211-216, 1997. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03189809>. Acesso em 11 nov. 2024.

COLA, D. F *et al.* Sistemas carreadores lipídicos nanoestruturados para ivermectina e metopreno visando controle de parasitas. **Química Nova**, v. 39, p. 1034-1043, 2016. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20160123>. Acesso em: 04 fev. 2025.

COLES, T. B.; DRYDEN, M. W.. Insecticide/acaricide resistance in fleas and ticks infesting dogs and cats. **Parasites & Vectors**, 7(1), 8. 2014. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-3305-7-8>. PMid:24393426. Acesso em 12 dez. 2024.

CONDER, G.A.; CAMPBELL, W.C. Chemotherapy of nematode infections of veterinary importance, with special reference to drug resistance. **Advances in**

Parasitology, v. 35, p. 1-83, 1995. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(08\)60069-X](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(08)60069-X). Acesso em: 15 dez. 2024.

CONWAY, G. R.; COMINS, H. N. Resistance to pesticides. Lessons in strategy from mathematical models. 1979. Disponível em: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/19790565291>. Acesso em 05 jan. 2025.

CORREIA, T. R. *et al.* Eficácia de uma formulação para aplicação ambiental contendo o piretróide ciflutrina e o regulador de crescimento de insetos piriproxifen no controle de *Ctenocephalides felis felis* (Bouché, 1835) (Siphonaptera: Pulicidae). **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**. v. 32, n. Supl 1, p. 17-20, 2010.

CRUZ, L. C. Compostos majoritários presentes em óleos essenciais: caracterização microbiana, toxicológica e antioxidante. **Universidade Federal do Paraná**, 2021. Disponível em: <http://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/27775>. Acesso em 14 nov. 2024.

CVEJIĆ, D. *et al.* The sustained speed of kill of ticks (*Rhipicephalus sanguineus*) and fleas (*Ctenocephalides felis felis*) on dogs by a spot-on combination of fipronil and permethrin (Effitix®) compared with oral afoxolaner (NexGard®). **Veterinary Parasitology**, v. 243, n. June, p. 52–57, 2017. Acesso 09 out. 2024.

DA SILVA TEMPERINI, M. B., *et al.* Insecticidal activity *in vitro* of the essential oil of *Pogostemon cablin* against *Ctenocephalides felis felis*. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 44, 2022. acesso em: 02 jan. 2025.

DANTAS-TORRES, F. Biology and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. **Parasites & Vectors**, v. 3, n. 1, p. 26, 2010. Disponível em: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-3-26>. Acesso em 20 dez. 2024.

DANTAS-TORRES, F. *et al.* Efficacy of an imidacloprid/flumethrin collar against fleas, ticks and tick-borne pathogens in dogs. **Parasites & Vectors**, v. 6, n. 1, p. 245, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/1756-3305-6-245>. Acesso em 13 out. 2024

DANTAS-TORRES, F. *et al.* Genetic characterization of *Rhipicephalus sanguineus* (sensu lato) ticks from dogs in Portugal. **Parasites Vectors**, v. 10, n. 1, p. 1-5, 13 mar. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2072-1>. Acesso em: 10 dez. 2024.

DANTAS-TORRES, F. *et al.* Ticks (Ixodida: Argasidae, Ixodidae) of Brazil: Updated species checklist and taxonomic keys. **Ticks Tick Borne Dis**, v. 10, n. 6, p. 101252, oct. 2019. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2019.06.012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.06.012>. Acesso em: 10 dez. 2024.

DE ALMEIDA, R. F. C. *et al.* Ixodid fauna and zoonotic agents in ticks from dogs: first report of *Rickettsia rickettsii* in *Rhipicephalus sanguineus* in the state of Mato Grosso do Sul, mid-western Brazil. **Exp Appl Acarol**, v. 60, p. 63-72, 11 dec. 2012. DOI 10.1007/s10493-012-9641-y. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10493-012-9641-y>. Acesso em: 22 out. 2024.

DE OLIVEIRA, P. R. *et al.* Potential of the insect growth regulator, fluazuron, in the control of *Rhipicephalus sanguineus* nymphs (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae): Determination of the LD95 and LD50. **Experimental Parasitology**, v. 131, n. 1, p. 35-39, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001448941200077X>. Acesso em 12 nov. 2024.

DE OLIVEIRA, P. R. *et al.* Fluazuron-induced morphophysiological changes in the cuticle formation and midgut of *Rhipicephalus sanguineus* Latreille, 1806 (Acari: Ixodidae) nymphs. **Parasitology Research**, v. 112, n. 1, p. 45-58, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-012-3103-7>. Acesso em: 11 nov. 2024.

DE SILVA, H. J. *et al.* Toxicity due to organophosphorus compounds: what about chronic exposure? **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 100, n. 9, p. 803–806, set. 2006. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article/100/9/803/1935584?login=false>. Acesso em: 04 nov. 2024.

DELCOMBEL, R *et al.* Synergy between dinotefuran and fipronil against the cat flea (*Ctenocephalides felis*): improved onset of action and residual speed of kill in adult cats. **Parasites & Vectors**, v. 10, p. 1-10, 2017.

DIDRY, N. *et al.* Activity of thymol, carvacrol, cinnamaldehyde and eugenol on oral bacteria. **Pharm Acta Helv**, v. 69, p. 25–28, 1994. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0031686594900272>. Acesso em 14 nov. 2024.

DRYDEN, *et al.* The cat flea: biology, ecology and control. **Veterinary Parasitology**, v. 52, n. 1-2, p. 1-19, 1994. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0304401794900310>. Acesso em 10 dez. 2024

DRYDEN, M. *et al.* Efficacy of indoxacarb applied to cats against the adult cat flea, *Ctenocephalides felis*, flea eggs and adult flea emergence. **Parasites & Vectors**, v. 6, n. 1, p. 126, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/1756-3305-6-126>. Acesso em: 05 dez. 2024.

DOLAN, M. C. *et al.* Biocidal activity of three wood essential oils against *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae), *Xenopsylla cheopis* (Siphonaptera: Pulicidae), and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Journal of economic entomology**, v. 100, n. 2, p. 622-625, 2014. <https://doi.org/10.1093/jee/100.2.622>. Acesso em 03 jan. 2025.

DOS SANTOS, D. S. *et al.* Nanostructured cinnamon oil has the potential to control *Rhipicephalus microplus* ticks on cattle. **Experimental and Applied Acarology**, v. 73, p. 129-138, 2017. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10493-017-0171-5>. Acesso em: 02 fev.2025.

DOS SANTOS, F. C. C. *et al.* Efeito do óleo essencial de manjeriço (*Ocimum basilicum* L.) sobre o carrapato bovino *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* em ensaios *in vitro*. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 33, n. 3, p. 1133-1140, 2012. <https://doi.org/10.5433/1679-0359.2012v33n3p1133>. Acesso em 12 dez. 2024.

DOS SANTOS, J.V.B., *et al.* *In vitro* activity of essential oils against adult and immature stages of *Ctenocephalides felis felis*. **Parasitology** 147:340–347. 2020. Acesso em : 09 out. 2024.

DU MARCHIE SARVAAS, C. Global Trends in the Animal Health Sector. **International Animal Health Journal**, v. 10, n. 1, 2023.

EBANI, V. V.; MANCIANTI, F. Entomopathogenic fungi and bacteria in a veterinary perspective. **Biology**, v. 10, n. 6, p. 479, 28 may 2021. DOI: 10.3390/biology10060479. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biology10060479>. Acesso em: 27 dez. 2024.

ELFASSY, O. J. *et al.* Efficacy of an amitraz-impregnated collar in preventing transmission of *Borrelia burgdorferi* by adult *Ixodes scapularis* to dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 219, n. 2, p. 185-189, 2001. Disponível em: <https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/219/2/javma.2001.219.185.xml> Acesso em: 03 dez. 2024. Disponível em: <https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/219/2/javma.2001.219.185.xml>. Acesso em 02 nov. 2024.

ENSLEY, S. M. Pyrethrins and Pyrethroids. **Veterinary Toxicology**. Elsevier, 2018a. p. 515–520. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128114100000398>. Acesso em 22 dez. 2024.

EPE, C.; COATI, N.; STANNECK, D. Efficacy of the compound preparation imidacloprid 10%/permethrin 50% spot-on against ticks (*I. ricinus*, *R. sanguineus*) and fleas (*C. felis*) on dogs. **Parasitology Research**, v. 90, n. 3, p. 122-124, 2003. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-003-0911-9>. Acesso em: 28 dez. 2024.

ESTRADA-PENA, A.; ASCHER, F. Comparison of an amitraz-impregnated collar with topical administration of fipronil for prevention of experimental and natural infestations by the brown dog tick (*Rhipicephalus sanguineus*). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 214, n. 12, p. 1799-1803, 1999. Disponível em: <https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/214/12/javma.1999.214.12.1799.xml> l . Acesso em: 03 dez. 2024.

FAO. Resistance management and integrated parasite control in ruminants: guidelines, pp. 25–77. Module 1. Animal Production and Health Division, 2004. 53 p.

FERNANDES, F. F. *In vitro* activity of permethrin, cipermethrin and deltamethrin on larvae of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari, Ixodidae). **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 52, n. 6, p. 621-626, 2000. Disponível em: <https://www.proquest.com/openview/3ea4f7530b33a6a48fdceb41f5ccb811/1?pq-origsite=gscholar&cbl=1796426>. Acesso em 22 dez. 2024.

FERNANDES, F. F. et al. Efeitos toxicológicos e ineficiência *in vitro* de deltametrina sobre larvas de *Rhipicephalus sanguineus*, de Goiânia, Goiás, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 34, p. 159-165, apr. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822001000200002>. Acesso em: 09 dez. 2024.

FERREIRA, T. P. *et al.* *In vitro* acaricidal activity of Ocimum gratissimum essential oil on *Rhipicephalus sanguineus*, *Amblyomma sculptum* and *Rhipicephalus microplus* larvae. **Rev. Virtual De Quim**, v. 1604-1613, 2019. <http://static.sites.sbq.org.br/rvq.sbq.org.br/pdf/v11n5a16.pdf>. Acesso em 07 jan. 2025.

FLÓRIO, J. C.; SOUZA, A, B, S. Farmacocinética. Em. SPINOSA, H.S. Farmacologia aplicada à medicina veterinária. 6ªed. **Guanabara Koogan**, p 27-46. Rio de Janeiro, 2016.

FOLZ, S. D. *et al.* Amitraz: a tick and flea repellent and tick detachment drug. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 9, n. 2, p. 150-156, 1986. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2885.1986.tb00024.x>. Acesso em: 03 dez. 2024.

FOURIE, J. J. *et al.* Prevention of transmission of *Ehrlichia canis* by *Rhipicephalus sanguineus* ticks to dogs treated with a combination of fipronil, amitraz and (S)-methoprene (CERTIFECT®). **Vet Parasitol**, v. 193, p. 223-228, 31 mar. 2013. DOI: 10.1016/j.vetpar.2012.12.009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.009>. Acesso em: 11 out. 2024.

FRANC, M.; CADIERGUES, M. C. Activity of a deltamethrin shampoo against *Ctenocephalides felis* and *Rhipicephalus sanguineus* in dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 81, n. 4, p. 341-346, 1999. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030440179800257X>. Acesso em 03 dez. 2024

FRANC, M.; BOUHSIRA, E. Evaluation of speed and duration of efficacy of spinosad tablets for treatment and control of *Ctenocephalides canis* (Siphonaptera: Pulicidae) infestations in dogs. **Parasite**, v. 16, n. 2, p. 125-128, 2009. Disponível em: <https://www.parasite-journal.org/articles/parasite/abs/2009/02/parasite2009162p125/parasite2009162p125.html>. Acesso em 04 nov. 2024.

FUKUTO, T. R.. Mecanismo de ação de inseticidas organofosforados e carbamatos. **Environmental health perspectives**, v. 87, p. 245-254, 1990.

FURLONG, J. et al. O carrapato dos bovinos e a resistência: temos o que comemorar? 2007. <http://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/handle/doc/595316>. Acesso em: 05 dez. 2024.

GARCIA, M. V. *et al.* Caracterização química e efeito acaricida do óleo essencial de *Tagetes minuta* Linnaeus (Asteraceae) em carrapatos. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 21, p. 405-411, 2012. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612012000400011>

GASSEL, M. et al. The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid-and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, v. 45, p. 111-124, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965174813002105>. Acesso em: 11 nov. 2024.

GEORGE, D. R. et al. Present and future potential of plant-derived products to control arthropods of veterinary and medical significance. **Parasites & vectors**, v. 7, p. 1-12, 2014. Disponível em: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/19790565291>. Acesso em: 04 jan. 2025.

GHAVAMI, M. B. *et al.* Repellency effect of essential oils of some native plants and synthetic repellents against human flea, *Pulex irritans* (Siphonaptera: Pulicidae). **Journal of arthropod-borne diseases**, v. 11, n. 1, p. 105, 2017. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5629292/>. Acesso em: 03 jan. 2025.

GONZAGA, B. C. F. *et al.* Essential oils and isolated compounds for tick control: advances beyond the laboratory. **Parasites & Vectors**, v. 16, n. 1, p. 415, 2023.

GUPTA, R. C. Classification and Uses of Organophosphates and Carbamates. **Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds**. Elsevier, 2006. p. 5–24. Acesso em 12 dez. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978012088523750003X>. Acesso em: 04 dez. 2024.

GUPTA, R. C.; ANADÓN, A. Fipronil. Veterinary toxicology. **Academic press**, 2018. p. 533-538.

HAN, R. *et al.* Cinnamaldehyde: Pharmacokinetics, anticancer properties and therapeutic potential. **Molecular Medicine Reports**, v. 30, n. 3, p. 1-14, 2024. <https://www.spandidos-publications.com/mmr/30/3/163>. Acesso em 03 fev. 2025.

HEKİMOĞLU, O. An update on the phylogeny and biogeographical history of *Rhipicephalus sanguineus* complex. **Turk Zool Derg**, v. 48, n. 1, p. 21-35, 2024. DOI: 10.55730/1300-0179.3157. Disponível em: <https://journals.tubitak.gov.tr/zoology/vol48/iss1/4/>. Acesso em: 10 dez. 2024.

HOLZMER, S. *et al.* Efficacy of a novel formulation of metaflumizone for the control of fleas (*Ctenocephalides felis*) on cats. **Veterinary Parasitology**, v. 150, n. 3, p. 219-224, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030440170700444X>. Acesso em: 11 out 2024.

HONMA, M. *et al.* *In vivo* and *in vitro* mutagenicity of perillaldehyde and cinnamaldehyde. **Genes and Environment**, v. 43, p. 1-11, 2021. <https://link.springer.com/article/10.1186/s41021-021-00204-3>. Acesso em 04 fev. 2025.

HORAK, I. G. *et al.* Efficacy of slow-release collar formulations of imidacloprid/flumethrin and deltamethrin and of spot-on formulations of fipronil/(s)methoprene, dinotefuran/ pyriproxyfen/ permethrin and (s)-methoprene/ amitraz/ fipronil against *Rhipicephalus sanguineus* and *Ctenocephalides felis felis* on dogs. **Parasites & Vectors**, v. 5, n. 1, p. 79, 2012. Disponível em : <https://link.springer.com/article/10.1186/1756-3305-5-79>. Acesso em: 03 dez. 2024.

HOVDA, L. R.; HOOSER, S. B. Toxicology of newer pesticides for use in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 32, n. 2, p. 455-467, 2002. Disponível em: [https://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616\(01\)00013-4/abstract](https://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616(01)00013-4/abstract). Acesso em: 05 dez. 2024.

HUANG, Z. *et al.* Synergistic effects of cinnamaldehyde and cinnamic acid in cinnamon essential oil against *S. pullorum*. **Industrial Crops and Products**, v. 162, p. 113296, 2021. Acesso em 02 dez. 2024.

HUANG, Y. *et al.* Insecticidal properties of eugenol, isoeugenol and methyleugenol and their effects on nutrition of *Sitophilus zeamais* Motsch.(Coleoptera: Curculionidae) and *Tribolium castaneum* (Herbst)(Coleoptera: Tenebrionidae). **Journal of Stored Products Research**, v. 38, n. 5, p. 403-412, 2002. Acesso em 02 dez. 2024.

JARVILL-TAYLOR, K. J.; ANDERSON, R. A.; GRAVES, D. J. A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 20, p. 327-336, 2001.

JAYAPRAKASHA, G. K.; RAO, L. J. M.; SAKARIAH, K. K. Volatile constituents from *Cinnamomum zeylanicum* fruit stalks and their antioxidant activities. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, p. 4344-4348, 2003. Disponível em: Acesso em:

JERNIGAN, A. D. *et al.* Efficacy of selamectin against experimentally induced tick (*Rhipicephalus sanguineus* and *Dermacentor variabilis*) infestations on dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 91, n. 3-4, p. 359-375, 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304401700003058>. Acesso em: 22 nov. 2024.

JESCHKE, P; NAUEN, R. Neonicotinoids-from zero to hero in insecticide chemistry. **Pest Management Science: Pesticide Science** , v. 64, n. 11, p. 1084-1098, 2008.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18712805/>. Acesso em 04 nov. 2024.

JESSER, Emiliano et al. Optimization and characterization of essential oil nanoemulsions using ultrasound for new ecofriendly insecticides. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 8, n. 21, p. 7981-7992, 2020.

<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acssuschemeng.0c02224>. Acesso em: 02 fev. 2025.

JEON, Y. *et al.* Insecticidal activities of their components derived from the essential oils of *Cinnamomum sp.* barks and against *Ricania sp.* (Homoptera: Ricaniidae), a newly recorded pest. **Pest management science**, v. 73, n. 10, p. 2000-2004, 2017. <https://doi.org/10.1002/ps.4627>. Acesso em: 07 jan. 2025.

JONGEJAN, F. *et al.* The prevention of transmission of *Babesia canis canis* by *Dermacentor reticulatus* ticks to dogs using a novel combination of fipronil, amitraz and (S)- methoprene. **Veterinary Parasitology**, v. 179, n. 4, p. 343-350, 2011.

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304401711002330>. Acesso em: 04 dez. 2024.

KILLICK-KENDRICK, R. *et al.* Protection of dogs from bites of phlebotomine sandflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. **Medical and veterinary entomology**, United Kingdom. v. 11, n. 2, p. 105-111, 1997. Disponível em: <https://resjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2915.1997.tb00298.x>. Acesso em 20 out. 2024

KISS, T *et al.* Tick prevention at a crossroad: new and renewed solutions. *Veterinary parasitology*, v. 187, n. 3-4, p. 357-366, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.02.010>. Acesso em: 04 dez. 2024.

KUMAR, S, *et al.* Insecticidal and acaricidal activities of cinnamon essential oil and its major compound, cinnamaldehyde. **Journal of Pest Science**, v. 85, n. 2, p. 261-270, 2012. DOI: 10.1007/s10340-011-0369-5. Acesso em: 12 dez. 2024.

KUNKLE, B. N. *et al.* Assessment of the onset of action of afoxolaner against existing adult flea (*Ctenocephalides felis*) infestations on dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 201,

n. 3-4, p. 204-206, 2014. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030440171400096X>. Acesso em: 07 nov. 2024.

KUNTZ, E. A.; KAMMANADIMINTI, S. Safety evaluation of lotilaner in dogs after oral administration as flavoured chewable tablets (Credelio™). **Parasites & Vectors**, v. 10, n. 1, p. 538, 2017. Disponível em

<https://link.springer.com/article/10.1186/s13071-017-2468-y>. Acesso em: 03 nov. 2024.

KUROKAWA, M.; KUMEDA, C. A.; YAMAMURA, J.; KAMIYAMA, T.; SHIRAKI, K. Antipyretic activity of cinnamyl derivatives and related compounds in influenza virus-infected mice. *European Journal of Pharmacology*, v. 348, p. 45-51, 1998.

LAVAN, R. P. *et al.* Assessment of dog owner adherence to veterinarians' flea and tick prevention recommendations in the United States using a cross-sectional survey.

Parasites & vectors, v. 10, n. 1, p. 1-7, 2017. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1186/s13071-017-2217-2>. Acesso em 10 dez. 2024.

LEE, H. S.; AHN, Y. J. Growth-inhibiting effects of Cinnamomum cassia bark-derived materials on human intestinal bacteria. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 46, p. 8-12, 1998.

LEE, R.; BALICK, M. J. Sweet wood — cinnamon and its importance as a spice and medicine. **Explore: the Journal of Science and Healing**, v. 1, p. 61-64, 2005.

LEONOVICH, S. A. On the Origin of Hard Ticks (Parasitiformes, Ixodidae). **Entomol Rev**, v. 103, n. 3, p. 362-371, 26 oct. 2023. DOI: 10.1134/S0013873823030144.

Disponível em: <https://doi.org/10.1134/S0013873823030144>. Acesso em: 10 dez. 2024.

LINARDI, P. M.; DE MÁRIA, M.; BOTELHO, J. R. Effects of larval nutrition on the postembryonic development of *Ctenocephalides felis felis* (Siphonaptera: Pulicidae).

Journal of medical entomology, v. 34, n. 4, p. 494-497, 1997. Disponível em

<https://academic.oup.com/jme/article-abstract/34/4/494/2221628>. Acesso em: 20 dez. 2024.

LINARDI, P. M. Checklist dos siphonaptera do Estado do Mato Grosso do Sul.

Iheringia. Série Zoologia, v. 107, p. e2017148, 2017. Acesso em 20 jan. 25

LINARDI, P.M & GUIMARÃES, L.R. Sifonápteros do Brasil. In: **Sifonápteros do Brasil**. 2000. p. x, 291-x, 291. Disponível em :

<https://repositorio.inpa.gov.br/bitstream/1/40263/1/CAP35%20Siphonaptera.pdf> .

Acesso em: 20 jan. 2025.

LINARDI, P.M. & M.P. VALIM 2022. Siphonaptera. **Catálogo Taxonômico da Fauna do Brasil**. <http://fauna.jbrj.gov.br/fauna/faunadobrasil/273>. Acesso em: 20 jan. 2025.

LÓPEZ, M.D.; PASCUAL-VILLALOBOS, M.J. Mode of inhibition of acetylcholinesterase by monoterpenoids and implications for pest control. **Industrial Crops and Products**, v. 31, p. 284-288, 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2009.11.005>. Acesso em 14 dez. 2024.

LOULY, C. C. B. *et al.* Seasonal dynamics of *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) in dogs from a police unit in Goiania, Goias, Brazil. **Cienc Rural**, v. 37, n. 2, p. 464-469, mar./apr. 2007. DOI: 10.1590/S0103-84782007000200026. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782007000200026>. Acesso em: 12 out. 2024.

LORENZETTI, L, *et al.* Efficacy of essential oils from *Cinnamomum zeylanicum* and its major compound, cinnamaldehyde, against urban pests. **Journal of Economic Entomology**, v. 110, n. 3, p. 994-1001, 2017. DOI: 10.1093/jee/tow365. Acesso em: 04 dez. 2024.

MA, W. B. *et al.* Fumigant activity of 6 selected essential oil compounds and combined effect of methyl salicylate and trans-cinnamaldehyde against *Culex pipiens pallens*. **Journal of the American Mosquito Control Association**, v. 30, n. 3, p. 199-203, 2014. DOI: 10.2987/14-6412R.1. Acesso em 02 fev.2025.

MADUREIRA, J. E.; *et al.* Efficacy of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) essential oil and cinnamaldehyde against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. **Veterinary Parasitology**, v. 272, p. 50-55, 2019. DOI: 10.1016/j.vetpar.2019.05.017. Acesso em: 12 dez. 2024.

MAGALHÃES, J. Z. *et al.* Fipronil: usos, características farmacológicas e toxicológicas. **Revinter, São Paulo**. v. 11, n. 01, p. 67-83, fev. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03189809>. Acesso em: 20 nov. 2024.

MAZZANTI, C. M.; GOLLNER, A. M. Essential Oils: Composition and Biological Activities. **Natural Product Communications**, v. 15, n. 8, p. 1-9, 2020. DOI: 10.1177/1934578X20966805. Acesso em 14 dez. 2024.

MATSUDA, *et al.* Inseticidas neonicotinoides: alvos moleculares, resistência e toxicidade. **Annual review of pharmacology and toxicology** , v. 60, n. 1, p. 241-255, 2020. Disponível em:
<https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021747#page=1.00&gsr=0>. Acesso em 07 dez. 2024

MARSELLA, R. Advances in flea control, Veterinary Clinics of North America - **Small Animal Practice**, v. 29, n. 6, p.1407-1424, 1999. Disponível em
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561699501356>. Acesso 04 dez. 2024

MARTINS, J.R.S., *et al.* Controle de carrapatos. Carrapatos de importância médica veterinária da região neotropical: um guia ilustrado para identificação de espécies (ed.by D.M. Barros-Battesti, M. Arzua & G.H. Bechara), pp. 155–164. Vox/ICTTD-3/**Butantan**, São Paulo, 2006.

MARTINS, T. F. et al. Geographical distribution of *Amblyomma cajennense* (sensu lato) ticks (Parasitiformes: Ixodidae) in Brazil, with description of the nymph of *A. cajennense* (sensu stricto). **Parasites Vectors**, v. 9, p. 1-14, 31 mar. 2016. DOI: 10.1186/s13071-016-1460-2. Disponível em:
<https://doi.org/10.1186/s13071-016-1460-2>. Acesso em: 27 dez. 2024.

MCTIER, T. L. *et al.* Efficacy of selamectin against adult flea infestations *Ctenocephalides felis felis* and *Ctenocephalides canis*) on dogs and cats. **Veterinary Parasitology**, v. 91, n. 34, p. 187-199, 2000. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304401700002910>. Acesso em: 21 nov. 2024.

MEHLHORN, H. *et al.* *In vitro* and in vivo studies on the effect of a combination containing 10% imidacloprid and 50% permethrin against *Ixodes ricinus* ticks. **Parasitology Research** v. 89, n. 4, p. 323-325, 2003. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-002-0809-y>. Acesso em 03 dez. 2024.

MELO, R. M. P. S. *et al.* Avaliação *in vitro* de uma formulação contendo o piretróide ciflutrina e o IGR piriproxifen no controle de *Ctenocephalides felis felis* (Bouché, 1835) (Siphonaptera: Pulicidae). **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 32, n. Supl 1, p. 35-39, 2010. Disponível em:

https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFRRJ-1_3afc9df2170aad6a67dca75491487baf.

Acesso em: 21 nov. 2024.

MILLER, R. J. *et al.* Characterization of acaricide resistance in *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille) (Acari: Ixodidae) collected from the Corozal army veterinary quarantine center, Panama. **Journal of medical entomology**, v. 38, n. 2, p. 298-302, 2001. Acesso em: 03 fev. 2025.

MILLS, C *et al.* Inhibition of acetylcholinesterase by tea tree oil. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 56, n. 3, p. 375-379, 2004. <https://doi.org/10.1211/0022357022773>. Acesso em: 12 nov. 2024.

MYERS, S. *et al.* Multiple species of canine *Rhipicephalus* complex detected in Canada. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, v. 48, p. 100976, feb. 2024. DOI: 10.1016/j.vprsr.2023.100976. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2023.100976>. Acesso em: 09 nov. 2024.

MORAES-FILHO, J. *et al.* Comparative evaluation of the vector competence of four South American populations of the *Rhipicephalus sanguineus* group for the bacterium *Ehrlichia canis*, the agent of canine monocytic ehrlichiosis. **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. e0139386, 28 sep. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139386>. Acesso em: 20 nov. 2024.

NAVA, S. *et al.* The taxonomic status of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806). **Vet Parasitol**, v. 208, n. 1-2, p. 2-8, feb. 2015. DOI: 10.1016/j.vetpar.2014.12.021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.12.021>. Acesso em: 11 dez. 2024.

NCBI. PubChem Database. Cinnamaldehyde, CID=637511. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cinnamaldehyde>. Acesso em: 09 out. 2024.

NOGUEIRA, B. C. F. *et al.* Soft and hard ticks (Parasitiformes: Ixodida) on humans: a review of Brazilian biomes and the impact of environmental change. **Acta Trop**, p.

106598, oct. 2022. DOI: 10.1016/j.actatropica.2022.106598. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106598>. Acesso em: 10 dez. 2024.

NOLAN, J. T.; LOK, B. J. Macrocyclic lactones in the treatment and control of parasitism in small companion animals. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 13, n. 6, p. 10781094, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22039798/>. Acesso em: 06 dez. 2024.

NOPPUN V, *et al.* Penetração cuticular de S-fenvalerato em linhagens resistentes e suscetíveis a fenvalerato da traça-das-crucíferas, *Plutella xylostella* (L.). **Pestic Biochem Physiol** 1989; 33(1): 83-87. [http://dx.doi.org/10.1016/0048-3575\(89\)90079-5](http://dx.doi.org/10.1016/0048-3575(89)90079-5). Acesso em 04 jan. 2025.

NOVATO, T *et al.*, *In vitro* assessment of the acaricidal activity of carvacrol, thymol, eugenol and their acetylated derivatives on *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). **Veterinary Parasitology**. 260, 1–4. 2018 <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.07.009>. Acesso em 03 fev. 2025.

NUNES, C. N. O.; SALTIVA, E. R.; ALVES, N. F. A. G; LIMA, P. H. S; MIYAMOTO, C. A. Interações medicamentosas. **Revista Conexão Eletrônica**. Três Lagoas, v. 14, n. 1, p. 112-121. 2017.

OBAID, M. K. et al. Acaricides resistance in ticks: selection, diagnosis, mechanisms, and mitigation. **Front Cell Infect Microbiol**, p. 885, 6 jul. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.941831>. Acesso em: 27 dez. 2024.

OLIVEIRA, L. M. *et al.* *Ocimum gratissimum* essential oil and eugenol against *Ctenocephalides felis felis* and *Rhipicephalus sanguineus*: *In vitro* activity and residual efficacy of a eugenol-based spray formulation. **Veterinary Parasitology**, v. 309, p. 109771, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2022.109771>. Acesso em 03 fev. 2025.

ORTEGA-MORALES, A. I. et al. Detection of *Rickettsia* spp. in *Rhipicephalus sanguineus* (sensu lato) collected from free-roaming dogs in Coahuila state, against 19 Mexico. **Parasites Vectors**, v. 12, n. 1, p. 1-7, 26 mar. 2019. DOI: 10.1186/s13071-019-3377-z. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3377-z>. Acesso em: 12 ago. 2024.

OTRANTO, D. et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) guidelines for studies evaluating the efficacy of parasiticides in reducing the risk of vector-borne pathogen transmission in dogs and cats. **Vet Parasitol**, v. 290, p. 109369, feb. 2021. DOI: 10.1016/j.vetpar.2021.109369. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109369>. Acesso em: 12 nov. 2024.

PAJUABA NETO, A. A. et al. Influence of microhabitat use and behavior of *Amblyomma sculptum* and *Amblyomma dubitatum* nymphs (Acari: Ixodidae) on human risk for tick exposure, with notes on *Rickettsia* infection. **Ticks Tick Borne Dis**, v. 9, n. 1, p. 67-71, jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.10.007>. Acesso em: 27 dez. 2024.

PARK, I. K., et al. Insecticidal and fumigant activities of Cinnamomum cassia bark-derived materials against Mechoris ursulus (Coleoptera: Attelabidae). **J Agric Food Chem** 48:2528–2531, 2000.

PARK, I. K., et al. Insecticidal and fumigant activities of Cinnamomum cassia bark-derived materials against Mechoris ursulus (Coleoptera: Attelabidae). **J Agric Food Chem** 48:2528–2531, 2000. Acesso em 09 nov. 2024.

PAVELA, R. et al. Application of ethnobotanical repellents and acaricides in prevention, control and management of livestock ticks: A review. **Research in veterinary science**, v. 109, p. 1-9, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.09.001>. Acesso em: 20 dez. 2024.

PAVELA, R.; BENELLI, G. Essential oils as ecofriendly biopesticides? Challenges and constraints. **Trends in plant science**, v. 21, n. 12, p. 1000-1007, 2016. [https://www.cell.com/trends/plant-science/abstract/S1360-1385\(16\)30164-9](https://www.cell.com/trends/plant-science/abstract/S1360-1385(16)30164-9). Acesso em: 03 fev. 2025.

PEACH, D. A. H. et al. Lemongrass and cinnamon bark: plant essential oil blend as a spatial repellent for mosquitoes in a field setting. **Journal of Medical Entomology**, v. 56, n. 5, p. 1346-1352, 2019. DOI: 10.1093/jme/tjz078. Acesso em: 07 jan. 2025

PERES, L. E. P. **Metabolismo Secundário** 2004 (Apostila). Acesso em 03 jan. 2025.

PRAKASH, B. K. *et al.* Detection of *Babesia spp.* in dogs and their ticks from Peninsular Malaysia: emphasis on *Babesia gibsoni* and *Babesia vogeli* infections in *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato (Acari: Ixodidae). **J Med Entomol**, v. 55, n. 5, p. 1337-1340, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jme/tjy072>. Acesso em: 12 out. 2024.

PUBCHEM, 2020. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/637511>. Acesso em: 08 nov. 2024.

QIN, B.; NAGASAKI, M.; REN, M.; BAJOTTO, G.; OSHIDA, Y.; SATO, Y. Cinnamon extract (traditional herb) potentiates in vivo insulin-regulated glucose utilization via enhancing insulin signaling in rats. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 62, p. 139-148, 2003.

REGNAULT-ROGER, C.; VINCENT, C; ARNASON, J. Essential oils in insect control: low-risk products in a high-stakes world. **Annual review of entomology**, v. 57, n. 1, p. 405-424, 2012. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-120710-100554>. Acesso em: 20 dez. 2024.

RODRIGUEZ-VIVAS, R. I. *et al.* Strategies for the control of *Rhipicephalus microplus* ticks in a world of conventional acaricide and macrocyclic lactone resistance. **Parasitology research**, v. 117, p. 3-29, 2018. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-017-5677-6>. Acesso em: 02 fev. 2025.

ROUSH, Richard; TABASHNIK, Bruce E. (Ed.). **Resistência a pesticidas em artrópodes**. Springer Science & Business Media, 2012

RUGG, D.; HAIR, J. A. Dose determination of a novel formulation of metaflumizone plus amitraz for control of cat fleas (*Ctenocephalides felis felis*) and brown dog ticks (*Rhipicephalus sanguineus*) on dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 150, n. 3, p. 203-208, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304401707004426>. Acesso em: 05 dez. 2024.

RUST, M. K. Advances in the control of *Ctenocephalides felis* (cat flea) on cats and dogs. **Trends in Parasitology**, v. 21, n. 5, p. 232-236, 2005. Disponível em: [https://www.cell.com/ajhg/abstract/S1471-4922\(05\)00075-9](https://www.cell.com/ajhg/abstract/S1471-4922(05)00075-9). Acesso em: 12 nov. 2024.

- RUST, M. K. *et al.* Susceptibility of cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae) to Fipronil and Imidacloprid using adult and larval bioassays, **Journal of Medical Entomology**, v. 51, n. 3, p. 638-643, 2014. Disponível em: <https://academic.oup.com/jme/article/51/3/638/901111?login=false>. Acesso em: 06 dez. 2024.
- RUST, M. K. Insecticide resistance in fleas, **Insects**, v. 7, n. 1, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26999217/>. Acesso em: 20 dez. 2024.
- RUST, M. K. The Biology and Ecology of Cat Fleas and Advancements in Their Pest Management: A Review. **Insects**, v. 8, n. 4, p. 118, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077073/>. Acesso em: 20 dez. 24
- RUST, M K.; HEMSARTH, W. L. H. Synergism of adulticides and insect growth regulators against larval cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae). **Journal of medical entomology**, v. 56, n. 3, p. 790-795, 2019. <https://doi.org/10.1093/jme/tjy239>. Acesso em 23 nov. 2024.
- RUST, M. K. Recent advancements in the control of cat fleas, **Insects**, v. 11, n. 668, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4450/11/10/668>. Acesso em 13 nov. 2024.
- RODRIGUEZ-VIVAS, R. I. *et al.* First documentation of ivermectin resistance in *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* (Acari: Ixodidae). **Veterinary parasitology**, v. 233, p. 9-13, 2017a.
- RODRIGUEZ-VIVAS, R. I. *et al.* First report of amitraz and cypermethrin resistance in *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* infesting dogs in Mexico. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 31, n. 1, p. 72-77, 2017b.
- SALGADO, V. L. Studies on the mode of action of spinosad: insect symptoms and physiological correlates. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 60, n. 2, p. 91-102, 1998. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004835759892332X>. Acesso em 12 nov. 2024.

SALGADO, V. L.; HAYASHI, J. H. Metaflumizone is a novel sodium channel blocker insecticide. **Veterinary Parasitology**, v. 150, n. 3, p. 182-189, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304401707004396>. Acesso em: 04 nov. 2024.

SAMISH, M.; GINSBERG, H.; GLAZER, I. Biological control of ticks. **Parasitology**, v. 129, n. S1, p. S389-S403, oct. 2004. DOI: 10.1017/S0031182004005219. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0031182004005219>. Acesso em: 27 dez. 2024.

SÁNCHEZ-MONTES, S. *et al.* *Rhipicephalus sanguineus* complex in the Americas: systematic, genetic diversity, and geographic insights. **Pathogens**, v. 10, n. 9, p. 1118, 1 sep. 2021. DOI: 10.3390/pathogens10091118. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens10091118>. Acesso em: 26 jan. 2024.

SANTOS, A. V. *et al.* Efeito *in vitro* do extrato de nim (*Azadirachta indica*) e do óleo essencial de cravo (*Syzygium aromaticum*) em *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, [S. l.], v. 2, pág. 111–115, 2012. Disponível em: <https://bjvm.org.br/BJVM/article/view/702>. Acesso em: 03 jan. 2025.

SANTOS, G. C. M. Perfil farmacocinético e eficácia contra *Ctenocephalides felis felis* e *Rhipicephalus sanguineus* do fipronil administrado pela via oral na forma de comprimidos em cães. **Tese (doutorado) Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro**, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. 2021.

SANTOS, F. C. C.; VOGEL, F. S. F. Avaliação *in vitro* da ação do óleo essencial de capim limão (*Cymbopogon citratus*) sobre o carrapato bovino *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 14, p. 712-716, 2012. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722012000400020>

SANTOS, E. D, *et al.* Efficacy of cinnamaldehyde against *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille) (Acari: Ixodidae). **Veterinary Parasitology**, v. 284, p. 109193, 2020. DOI: 10.1016/j.vetpar.2020.109193

SANTOS, G. C. M. **Desenvolvimento de comprimidos de fipronil para cães: farmacocinética e eficácia ectoparasiticida**. 2018. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade

Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica - RJ, 2018. Disponível em:
<https://rima.ufrj.br/jspui/handle/20.500.14407/14600>. Acesso em 06 dez. 2024.

SCHRECK, C. E.; POSEY, K.; SMITH, D. Durability of permethrin as a potential clothing treatment to protect against blood-feeding arthropods. **Journal of economic entomology**, v. 71, n. 3, p. 397-400, 1978. Disponível em:
<https://academic.oup.com/jee/article-abstract/71/3/397/2212567?login=false>. Acesso em: 03 dez. 2024.

SELZER, Paul M.; EPE, Christian. Antiparasitics in animal health: quo vadis?. **Trends in parasitology**, v. 37, n. 1, p. 77-89, 2021.

SENRA, T. O. S. *et al.* Investigation of activity of monoterpenes and phenylpropanoids against immature stages of *Amblyomma cajennense* and *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae). **Parasitology research**, v. 112, p. 3471-3476, 2013. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-013-3527-8>. Acesso em: 20 dez. 2024.

SHOOP, W. L. *et al.* Discovery and mode of action of afoxolaner, a new isoxazoline parasiticide for dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 201, n. 3, p. 179-189, 2014.
Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401714000934>. Acesso em 10 nov. 2024.

SIDDIQUI, J.A *et al.* Insights into insecticide-resistance mechanisms in invasive species: Challenges and control strategies. **Frontiers in Physiology**, v. 13, p. 1112278, 2023.

SILVER, K. S. *et al.* Mechanism of action of sodium channel blocker insecticides (SCBIs) on insect sodium channels. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 97, n. 2, p. 87-92, 2010. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048357509001242>. Acesso em: 05 dez. 2024.

SINDAN. Compêndio de produtos veterinários. **Sind. Nac. da Indústria Prod. para Saúde Anim.** 2022.
<https://mapa-indicadores.agricultura.gov.br/publico/single/?appid=a3e9ce67-d63b-43ff-a295-20123996ead7&sheet=4c2ec12f-be27-47f2-8136-e2fd18cbb54a&lang=pt-BR&opt=ctxmenu&select=clearall> Acesso em 02 fev. 2025.

SITTICHOK, S. et al. Synergistic Larvicidal and Pupicidal Toxicity and the Morphological Impact of the Dengue Vector (*Aedes aegypti*) Induced by Geranial and trans-Cinnamaldehyde. **Insects**, v. 15, n. 9, p. 714, 2024. DOI:10.3390/insects15090714. Acesso em: 25 jan. 2025.

SIX, R. H. et al. Comparative speed of kill of sarolaner (Simparic™) and fluralaner (Bravecto®) against induced infestations of *Ctenocephalides felis* on dogs. **Parasites & Vectors**, v. 9, n. 1, p. 92, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13071-016-1373-0>. Acesso em 06 nov. 2024.

ŠLAPETA, J.; CHANDRA, S.; HALLIDAY, B. The “tropical lineage” of the brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato identified as *Rhipicephalus linnaei* (Audouin, 1826). **Int J Parasitol**, v. 51, n. 6, p. 431-436, may 2021. DOI: 10.1016/j.ijpara.2021.02.001. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2021.02.001>. Acesso em: 10 dez. 2024.

ŠLAPETA, J. et al. *Rhipicephalus linnaei* (Audouin, 1826) recognised as the “tropical lineage” of the brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato: Neotype designation, redescription, and establishment of morphological and molecular reference. **Ticks and Tickborne Diseases**, v. 13, n. 6, p. 102024, nov. 2022. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2022.102024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.102024>. Acesso em: 01 out. 2024

SNYDER, D. E. et al. Speed of kill efficacy and efficacy of flavored spinosad tablets administered orally to cats in a simulated home environment for the treatment and prevention of cat flea (*Ctenocephalides felis*) infestations. **Veterinary Parasitology**, v. 196, n. 3-4, p. 492-496, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304401713001350>. Acesso em 04 nov. 2024.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. Farmacologia aplicada à medicina veterinária. 6ªed. **Guanabara Koogan**. Rio de Janeiro, 2016.

STANNECK, D. et al. Efficacy of an imidacloprid/flumethrin collar against fleas, ticks, mites and lice on dogs. **Parasites & Vectors**, v. 5, p. 1-17, 2012. Disponível em:

<https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-5-102>.

Acesso em 07 dez. 2024.

SOARES, R. L. et al. Molecular detection of *Cercopithifilaria bairnei* and again tick-borne pathogens in *Rhipicephalus sanguineus* sl isolated from dogs in Midwest Brazil. **Rev Bras Parasitol Vet**, v. 29, p. e018019, jan. 2020. DOI:

10.1590/S1984-29612019109. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/S1984-29612019109>. Acesso em: 12 out. 2024.

TAENZLER, J. et al. Efficacy of fluralaner against *Otodectes cynotis* infestations in dogs and cats. **Parasites & Vectors**, v. 10, n. 1, p. 30, 2017. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1186/s13071-016-1954-y>. Acesso em 05 nov. 2024.

TAVARES, C. P. Efeitos de Carvacrol e Timol livres ou em combinação com cipermetrina sobre o carrapato *Rhipicephalus microplus*. **Universidade federal do Maranhão**. São Luís 67p. 2022.

TAYLOR, M. A. Recent developments in ectoparasiticides. **The Veterinary Journal**, v. 161, n. 3, p. 253-268, 2001. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090023300905495>. Acesso em 05 nov. 2024.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Fisiologia vegetal**. Artmed, IV edição. 2009.

UJIHARA, K. The history of extensive structural modifications of pyrethroids. **Journal of pesticide science**, v. 44, n. 4, p. 215-224, 2019. Disponível em:

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpestics/44/4/44_D19-102/_article/-char/ja/. Acesso em 10 nov. 2024.

USAI, F.; DI SOTTO, A. Trans-cinnamaldehyde as a novel candidate to overcome bacterial resistance: an overview of *in vitro* studies. **Antibiotics**, v. 12, n. 2, p. 254, 2023. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020254>. Acesso em: 04 jan. 2025.

VAN DEN BOS, R. H. C.; CURTIS, R. J. The use of a 4% (w/w) deltamethrin collar (Scalibor® ProtectorBand) in the extended control of ticks on dogs. **Experimental and Applied Acarology**. v. 28, n. 4), 297-303, 2002. Disponível em:

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-017-3526-1_31. Acesso em: 03 dez. 2024.

VERDÚ, J. R. *et al.* Nontoxic effects of thymol, carvacrol, cinnamaldehyde, and garlic oil on dung beetles: A potential alternative to ecotoxic anthelmintics. **Plos one**, v. 18, n. 12, p. e0295753, 2023.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295753>. Acesso em: 03 jan. 2025.

VILLARREAL, Z.; STEPHENSON, N.; FOLEY, J. Possible northward introgression of a tropical lineage of *Rhipicephalus sanguineus* ticks at a site of emerging Rocky Mountain spotted fever. **J Parasitol**, v. 104, n. 3, p. 240-245, 1 jun. 2018. DOI: 10.1645/18-10. Disponível em: <https://doi.org/10.1645/18-10>. Acesso em: 23 nov. 2024.

VILELA, V.L.R., *et al.* Multiple acaricide-resistant *Rhipicephalus microplus* in the semi-arid region of Paraíba State, Brazil. **Ticks Tick. Borne. Dis.** 11, 101413. 2020. São Luís 67p. 2022. Acesso em: 09 out. 2024.

VOLMER, P. A. *et al.* Warning against use of some permethrin products in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 213, n. 6, p. 800-801, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9743715/>. Acesso em: 12 nov. 2024.

WANG, H. *et al.* Synthesis, antimicrobial activity of Schiff base compounds of cinnamaldehyde and amino acids. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 26, n. 3, p. 809-813, 2016. Acesso em 09 nov. 2024.

WANG, X. *et al.* Fipronil insecticide toxicology: oxidative stress and metabolism. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 46, n. 10, p. 876–899, 2016. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408444.2016.1223014>. Acesso em: 14 nov. 2024.

WILLIAMS, T. *et al.* Is the naturally derived insecticide Spinosad® compatible with insect natural enemies? **Biocontrol science and technology**, v. 13, n. 5, p. 459-475, 2003. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0958315031000140956>. Acesso em 11 nov. 2024.

WING, K. D. *et al.* Bioactivation and mode of action of the oxadiazine indoxacarb in insects. **Crop Protection**, v. 19, n. 8-10, p. 537-545, 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0261219400000703>. Acesso em: 23 dez. 2024.

WHITTEM, T. Pyrethrin and pyrethroid insecticide intoxication in cats. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian (USA)**, v. 17, n.3, p. 489-492, 1995.

YANG, Y.C, *et al.* Ovicidal and adulticidal activities of *Cinnamomum zeylanicum* bark essential oil compounds and related compounds against *Pediculus humanus capitis* (Anoplura: Pediculidae). **International journal for parasitology**, v. 35, n. 14, p. 1595-1600, 2005.10.1016/j.ijpara.2005.08.005. Acesso em 03 fev. 2025.

YANG, W. Z. et al. Cinnamaldehyde in feedlot cattle diets: intake, growth performance, carcass characteristics, and blood metabolites. **Journal of animal science**, v. 88, n. 3, p. 1082-1092, 2010. <https://doi.org/10.2527/jas.2008-1608>. Acesso em: 03 fev. 2025.

YU, H. S.; LEE, S. Y.; JANG, C. G. Involvement of 5-HT_{1A} and GABA_A receptors in the anxiolytic-like effects of *Cinnamomum cassia* in mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 87, p. 164-170, 2007.

ZALUSKI, R. *et al.* Fipronil promotes motor and behavioral changes in honey bees (*Apis mellifera*) and affects the development of colonies exposed to sublethal doses. **Environmental toxicology and chemistry**, v. 34, n.5, p. 1062-1069, 2015. Disponível em: <https://setac.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/etc.2889>. Acesso em 06 nov. 2024.

ZARDO, V.I.L., *et al.* Segurança, eficácia e praticidade dos ectoparasiticidas para pulgas e carrapatos de cães e gatos. Revisão em clínica médica de pequenos animais, **Investigação**, v. 18, n. 4, p. 22–31, 2019. Acesso em 09 nov. 2025.

ZHANG, B. *et al.* Interactions of Fipronil within Fish and Insects: Experimental and Molecular Modeling Studies. **Journal of agricultural and food chemistry**, v.66, p. 5756–5761, 2018. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jafc.8b00573>. Acesso em: 20 dez. 2024.

ZHENG, Y. *et al.* RdlDv, a novel GABA-gated chloride channel gene from the American dog tick *Dermacentor variabilis*. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, v. 33, n. 6, p. 595-599, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0965174803000389>. Acesso em 04 nov. 2024.

ZHAO, X. *et al.* Differential actions of fipronil and dieldrin insecticides on GABA-gated chloride channels in cockroach neurons. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 306, n. 3, p. 914-924, 2003. Disponível em: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/differential-actions-of-fipronil-and-dieldrin-insecticides-on-gab>. Acesso em 05 dez. 2024

ZHAO, X. *et al.* Fipronil is a potent open channel blocker of glutamate-activated chloride channels in cockroach neurons. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 310, n. 1, p. 192-201, 2004. Disponível em: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/fipronil-is-a-potent-open-channel-blocker-of-glutamate-activated->. Acesso em: 20 dez. 2024

ZHAO, X. *et al.* Voltage-dependent block of sodium channels in mammalian neurons by the oxadiazine insecticide indoxacarb and its metabolite. **Neurotoxicology**, v. 24, n. 1, p. 83-96, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X02001122>. Acesso em 06 dez. 2024.

ZHOU Y. *et al.* Repellent effects of Chinese cinnamon oil on nymphal ticks of *Haemaphysalis longicornis*, *Rhipicephalus haemaphysaloides*, and *Hyalomma asiaticum*. **Exp Appl Acarol**. 2023;91(3):497-507. doi:10.1007/s10493-023-00855-7. Acesso em: 03. Jan 2025.

ZHU, R. *et al.* Cinnamaldehyde in diabetes: A review of pharmacology, pharmacokinetics and safety. **Pharmacological research**, v. 122, p. 78-89, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.019>. Acesso em 04 fev. 2025.