

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**OCORRÊNCIA DE RESISTÊNCIA DE *Rhipicephalus*
(*Boophilus*) *microplus* (Acari: Ixodidae) À IVERMECTINA
ADMINISTRADA EM BOVINOS DE SÃO PAULO E MINAS
GERAIS, BRASIL**

Breno Cayeiro Cruz

Médico Veterinário

2013

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**OCORRÊNCIA DE RESISTÊNCIA DE *Rhipicephalus*
(*Boophilus*) *microplus* (Acari: Ixodidae) À IVERMECTINA
ADMINISTRADA EM BOVINOS DE SÃO PAULO E MINAS
GERAIS, BRASIL**

Breno Cayeiro Cruz

Orientador: Prof. Dr. Gilson Pereira de Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Alvimar José da Costa

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Campus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária (Patologia Animal).

2013

Cruz, Breno Cayeiro
C957o Ocorrência de resistência de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*
(Acari: Ixodidae) à ivermectina administrada em bovinos de São Paulo
e Minas Gerais, Brasil / Breno Cayeiro Cruz. -- Jaboticabal, 2013
vi, 120 f. : il. ; 28 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2013
Orientador: Gilson Pereira de Oliveira
Coorientador: Alvimar José da Costa
Banca examinadora: Marcos Rogério André, Cláudio Alessandro
Massamitsu Sakamoto
Bibliografia

1. Bovinos. 2. Eficácia. 3. Ixodida. 4. Lactonas macrocíclicas. 5.
Resistência. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e
Veterinárias.

CDU 619:616.995.42:636.2

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

BRENO CAYEIRO CRUZ - Nascido em 11 de abril de 1987, no município de Franca, Estado de São Paulo. Ingressou no curso de Medicina Veterinária na Universidade de Franca (UNIFRAN) em Janeiro de 2005. Foi estagiário na Clínica de Grandes Animais, pertencente ao Hospital Veterinário desta mesma universidade, no qual participou por quatro anos. Realizou estágio curricular no Centro de Pesquisas em Sanidade Animal (CPPAR), pertencente à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, FCAV/UNESP, campus de Jaboticabal, entre os meses de setembro e novembro de 2009. Em dezembro de 2009 obteve o título de Médico Veterinário. Nos anos de 2010 e 2011 realizou estágio no CPPAR e no Instituto de Pesquisas em Saúde Animal (IPESA), localizado em Formiga, Minas Gerais. Iniciou o curso de mestrado em Medicina Veterinária, área de Patologia Animal, em agosto de 2011.

*“Queira!
Basta ser sincero e desejar profundo,
você será capaz de sacudir o mundo.
Tente outra vez.*

*Tente!
E não diga que a vitória está perdida.
Se é de batalhas que se vive a vida,
tente outra vez.”*

Raul Seixas

DEDICO

Aos meus pais, Mauro Sérgio Cruz e Sônia Aparecida Cayeiro Martins Cruz,
aos meus irmãos, André Cayeiro Cruz e Clara Cayeiro Cruz,
à minha esposa Luciane Danielle Leone e à minha enteada,
Pietra Leone Rosa, pelo infinito amor e carinho, além do
imenso incentivo e paciência ao longo dessa etapa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, ao Grande Arquiteto do Universo, Deus.

Ao Prof. Dr. Gilson Pereira de Oliveira, não apenas por sua orientação, mas por todos os ensinamentos, profissionalismo, apoio, confiança e, principalmente, pela grande amizade e pelo maravilhoso exemplo de vida e profissão.

Ao Prof. Dr. Alvimar José da Costa, pela grande inspiração, como pesquisador e profissional, além de todas as oportunidades oferecidas e da grande confiança depositada.

Aos professores que aceitaram compor as bancas de qualificação e defesa: Prof. Dr. Cláudio Alessandro Massamitsu Sakamoto, Prof. Dr. Vando Edésio Soares e Prof. Dr. Marcos Rogério André, por sua imensurável contribuição ao aperfeiçoamento do trabalho.

Aos grandes amigos Dr. Marcos Valério Garcia e Prof. Dr. Welber Daniel Zanetti Lopes, por todo o auxílio e orientação imprescindíveis ao longo de todo esse processo.

Aos meus pais Mauro Sérgio Cruz e Sônia Aparecida Cayeiro Martins Cruz, meus irmãos André Cayeiro Cruz e Clara Cayeiro Cruz, meus avós Mauro Cruz, Isolina Liboni Cruz, Afraim Cayeiro Martins e Anézia Lemo Martins, meus primos Ricardo Cruz Gomes e Filipe Crizol, meus sogros Marco Antônio Leone e Ana Maria Wagner Leone, meus cunhados Marcos Vagner Leone, Fábio Alex Leone, Cláudia Carvalho Leone e Luciana Guedes Falanga Leone e a toda a minha família, que sempre me apoiou em minhas escolhas.

À CAPES e ao CNPq, pelas bolsas oferecidas, que permitiram o adequado desenvolvimento deste projeto.

À todos aqueles com quem tive a oportunidade e honra de conviver no CPPAR, que ao longo do tempo se tornaram também grandes amigos e companheiros: Rafael Paranhos de Mendonça, Luis Fernando Santana, Gustavo Felippelli, João Francisco Bigaram Dourado, Danilo Henrique da Matta, Carolina Buzzulini, Helenara Machado da Silva, Thaís Rabelo dos Santos, Roberto César Araújo Lima, Thalita Silveira Righi, Tiago de Almeida Combe, Carlos Augusto Nicolino, Ives Charlie da Silva, Weslen Fabrício Pires Teixeira, Willian Giquelin Maciel, Matheus dos Reis Guerra,

Flávia Carolina Fávero, Lucas Vinicius Shigaki de Matos, João Carlos Melo Pereira, Hurzana de Mello, Daniel Pacheco, Lucas Vinícius Costa Gomes e Luciana Prando.

Aos técnicos de laboratório e funcionários, sem os quais nada disso seria possível: Ana Lúcia Doni Scarpa, Danieli Roberta Scarpa, Fortunato Alexandre Ferreira, Géssica C. H. Rodrigues, Luis Henrique Guerino, Lilian Celiane Maia, Ana Flávia de Lima Mendes, Luís Gustavo S. Servidone, Célia Thomazelli, Cacilda, Edmilson, Edvan Frezarin, Magno, Dona Priscila, Dona Cidinha e Dona Matilde.

Aos ilustres moradores de Formiga, MG, funcionários do IPESA: Dilssélio, Aurélio, Messias, Dona Laura, Jader, Bruno, Pixeca, Dico, Clóvis e todos os demais.

À todos os professores e funcionários responsáveis pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP, campus de Jaboticabal, além de toda a equipe do Departamento de Patologia Animal.

Aos estagiários e amigos Ricardo Della Mata Junior, Gabriela Faria Vasconcellos da Silva, Bruna Guerreiro, Henrique M. S. Almeida, Nathalia Del Pietro, Thays Ávila Oliveira, Júlia Cestari Pierucci, Cauã Almeida e todos os demais.

Acima de tudo, às mulheres de minha vida, Luciane Danielle Leone e Pietra Leone Rosa, pela imensa paciência e incentivo, sem os quais nada disso teria sido possível, além do amor, da motivação, da inspiração e da força infinitos que sempre me cederam a cada instante, ao longo deste árduo e longo caminho.

À todos os amigos que ajudaram, diretamente e indiretamente, no desenvolvimento desse trabalho. Esta vitória é toda nossa, conquistada a cada atitude e a cada palavra de incentivo, para que nunca fosse possível desistir.

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	iii
ABSTRACT.....	iv
LISTA DE TABELAS.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	vi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
2.1. Objetivo geral.....	3
2.2. Objetivos específicos.....	3
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	4
3.1. Biologia e taxonomia do <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i>	4
3.2. Controle do <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i>	5
3.3. Controle químico.....	9
3.4. Ivermectina.....	12
3.5. Resistência do <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i>	14
3.6. Diagnóstico da resistência.....	16
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	22
5. RESULTADOS.....	28
5.1. Experimentos I a III: ivermectina 0,5% (500 µg/kg), via “pour on”.....	28
5.2. Experimentos IV a VI: ivermectina 1% (200 µg/kg), via subcutânea.....	30
5.3. Experimentos VII a XII: ivermectina 3,15% (630 µg/kg), via subcutânea.....	31
5.4. Definição da resistência.....	34
6. DISCUSSÃO.....	40
7. CONCLUSÕES.....	49
8. REFERÊNCIAS.....	50
APÊNDICES.....	67



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal

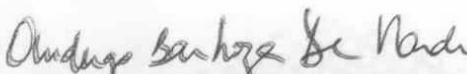


CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 003665/13 do trabalho de pesquisa intitulado "**Diagnóstico da resistência de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (*Acari: Ixodidae*) à ivermectina na região sudeste do Brasil**", sob a responsabilidade do Prof. Dr. Gilson Pereira de Oliveira de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação (COBEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), em reunião ordinária de 13 de março de 2013.

Jaboticabal, 15 de março de 2013.


Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi
Coordenador - CEUA

**OCORRÊNCIA DE RESISTÊNCIA DE *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*
(Acari: Ixodidae) À IVERMECTINA ADMINISTRADA EM BOVINOS DE SÃO
PAULO E MINAS GERAIS, BRASIL**

RESUMO – Ao longo das últimas décadas o controle de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* tem sido dificultado pelo desenvolvimento da resistência à maioria dos grupos químicos utilizados. Algumas moléculas tem se apresentado como alternativas promissoras, mas mesmo assim, apresentam redução de eficácia com o passar do tempo. As lactonas macrocíclicas, moléculas com atividade endectocida, surgiram como uma dessas opções, mas relatos sobre a resistência, especialmente à ivermectina, se tornam cada vez mais frequentes. O presente estudo objetivou determinar a redução de eficácia da ivermectina contra o *R. (B.) microplus*, e o conseqüente surgimento da resistência à esse princípio ativo, por meio de resultados encontrados em várias propriedades rurais, frente às diferentes cepas presentes. Foram realizados testes com bovinos naturalmente infestados da região Sudeste do Brasil, utilizando diferentes concentrações de ivermectina (200 µg/kg, 500 µg/kg e 630 µg/kg). Estes experimentos basearam-se na contagem de partenóginas, entre 4,5 e 8 mm de diâmetro, presentes no lado esquerdo dos bovinos. Das doze propriedades avaliadas, três com a utilização de ivermectina 500 µg/kg (0,5% pour-on), três onde foi testada a ivermectina 200 µg/kg (1% injetável) e seis onde avaliou-se a ivermectina 630 µg/kg (3,15% injetável), apenas uma apresentou valores de eficácia média, entre os dias 7 e 14 pós-tratamento, superior à 90%, sendo classificada como sensível. Nenhum dos demais experimentos atingiu este valor, permitindo a classificação de onze dentre as doze cepas (91,67%) avaliadas, como resistentes. Além disso, o presente estudo confirma a eficiência da avaliação *in vivo* para o diagnóstico da resistência, assim como reforça a necessidade de maior atenção a esse fenômeno, amplamente disseminado nessa região do Brasil.

Palavras chave: Bovinos, Eficácia, Ixodida, Lactonas macrocíclicas, Resistência

**OCCURRENCE OF *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae)
RESISTANCE TO IVERMECTIN ADMINISTERED IN CATTLE FROM THE STATES
OF SÃO PAULO AND MINAS GERAIS, BRAZIL**

ABSTRACT – Throughout the last decades, the control of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* has become more difficult due to the development of resistance to most of the products used for its control. Some molecules have been presented as promising alternatives, but nonetheless, their efficacy has shown reduction as time passes. The macrocyclic lactones, molecules with endectocidal activity, appeared as one of these options, but resistance to them, especially to ivermectin, are commonly reported in literature. The present study aimed to determine the decrease in acaricidal efficacy of ivermectin against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, and the consequent development of resistance to this active component, by means of several results found in several rural properties, with different tick strains present. Tests were conducted in naturally infested animals originated from farms on the Southeast region of Brazil, using different concentrations of ivermectin (200 µg/kg, 500 µg/kg and 630 µg/kg) applied in different administration methods (pour on and injectable). From all twelve properties evaluated, being three with the administration of 500 µg/kg ivermectin (0.5% pour-on), three were 200 µg/kg ivermectin (1% injectable) was tested and six were 630 µg/kg ivermectin (3.15% injectable) was evaluated, only one presented mean efficacy values, between days 7 and 14 post-treatment, superior to 90%, being classified as sensible. None of the other experiments reached or surpassed this index, allowing the classification of eleven amongst twelve (91.67%) evaluated *R. (B.) microplus* strains, as resistant. Besides, the present study confirms the efficiency of *in vivo* evaluation for the diagnosis of resistance, as well as reinforces the need for a greater attention to this problem, widely spread in this region of Brazil.

Keywords: Bovines, Efficacy, Ixodida, Macrocyclic lactones, Resistance

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Delineamento experimental para ivermectina 0,5% ("pour-on") utilizado nos estudos 1 a 3.	25
Tabela 2. Delineamento experimental para ivermectina 1% e 3,15% (injetável) utilizados nos estudos 4 a 12.	25
Tabela 3. Dados referentes à eficácia obtida pelos três estudos avaliando ivermectina 0,5% "pour-on" contra <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> parasitando bovinos naturalmente infestados.	29
Tabela 4. Dados referentes à eficácia obtida pelos três estudos avaliando ivermectina 1% injetável contra <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> parasitando bovinos naturalmente infestados.	31
Tabela 5. Dados referentes à eficácia obtida pelos três estudos avaliando ivermectina 1% injetável contra <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> parasitando bovinos naturalmente infestados.	34
Tabela 6. Classificação das cepas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> avaliadas, baseada na eficácia média do 7º e 14º dias pós-tratamento (médias geométricas) quanto à resistência à ivermectina.	36

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Municípios selecionados para a realização dos doze experimentos (Google® 2013).....23
- Figura 2. Resultado das comparações múltiplas das médias de contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratados em estudos realizados no estado de São Paulo. Jaboticabal, Brasil, 2013.37
- Figura 3. Resultado das comparações múltiplas das médias de contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratados em estudos realizados no estado de Minas Gerais. Jaboticabal, Brasil, 2013.38
- Figura 4. Resultado das comparações múltiplas das médias de contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratados em estudos realizados nos estados de São Paulo e Minas Gerais. Jaboticabal, Brasil, 2013.39

1. INTRODUÇÃO

O complexo pecuário demonstra grande relevância socioeconômica no Brasil, o qual se destaca, atualmente, como o maior exportador do mundo em carne bovina, além de ser considerado como possuidor do segundo maior rebanho, com um efetivo de 205,3 milhões de animais. Apresenta um abate bovino estimado em 42 milhões de cabeças/ano, superado apenas pelos Estados Unidos. Além disso, destaca-se também na produção nacional de leite, atingindo a marca de 29,1 bilhões de litros em 2009 (IBGE, 2009; FAO, 2010).

Salienta-se que a produção animal é sustentada por três pilares: genética, nutrição e sanidade. Tratando-se de sanidade, a preocupação com o parasitismo tem merecido intensos esforços, objetivando o combate ativo dos mesmos, tanto por parte dos produtores rurais, como das indústrias farmacêuticas, as quais tem investido cada vez menos em novos fármacos disponíveis no controle de parasitos (GEARY & THOMPSON, 2003).

Os carrapatos são ectoparasitos importantes para a saúde pública e sanidade animal, por transmitirem agentes infecciosos e causarem injúrias a seus hospedeiros durante a hematofagia (TREES, 1999; BLAGBURN & DRYDEN, 2009; ANDREOTTI, 2010). Grandes infestações por *R. (B.) microplus* tem relação direta com um baixo ganho de peso ou mesmo perda de peso dos hospedeiros, variando de acordo com a susceptibilidade da raça bovina (BRIZUELA *et al.*, 1996). Devido às condições climáticas favoráveis presentes no Brasil, as doenças parasitárias, principalmente as que envolvem este ectoparasito, acabam se tornando endêmicas, exigindo sempre uma atenção especial no manejo sanitário (MARTINS, 2006).

Graças aos fatores previamente descritos, associados ao fato de que em nosso país o combate aos carrapatos é baseado no uso de acaricidas em larga escala, ficamos atrelados ao aumento de resistência por parte dos parasitos frente aos diferentes princípios ativos, não só no Brasil como em várias partes do mundo, sem solução satisfatória (FAO, 2004).

Levando em consideração o fato de que a resistência de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* às lactonas macrocíclicas, em especial à ivermectina, tem

demonstrado um rápido desenvolvimento em diversos países da América Latina e do mundo, torna-se cada vez mais essencial que se compreenda, de forma ampla e abrangente, a dimensão e disseminação desse fenômeno, além de serem necessários estudos epidemiológicos que permitam avaliar a sua distribuição espacial (MARTINS, 2006; FERNÁNDEZ-SALAS *et al.*, 2012b). É essencial que se detecte a resistência assim que ela emerge, buscando a implementação de estratégias para mitigá-la, como combinações de drogas, visando garantir que as poucas existentes persistam em funcionamento (VERCRUYSSSE *et al.*, 2011).

Somente com esse conhecimento será possível traçar, no futuro, melhores estratégias para o diagnóstico e manejo da resistência, em especial à nível de campo, permitindo que se atinja um controle químico progressivamente mais racional e sustentável deste relevante ectoparasito. Apesar dos frequentes estudos buscando compreender os mecanismos e bases genéticas envolvidos na resistência, ainda existe a necessidade de um maior entendimento sobre o comportamento deste tipo de fenômeno em populações de campo (KLAFKE, 2011).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

O presente estudo teve por objetivo determinar a ocorrência, por meio de testes *in vivo*, de cepas de *R. (B.) microplus* resistentes à ivermectina em diversas concentrações, provenientes dos estados de Minas Gerais e São Paulo, região Sudeste do Brasil.

2.2. Objetivos específicos

De forma mais específica objetivou também avaliar esse evento com diferentes concentrações de ivermectina amplamente usadas, disponíveis no mercado, além de fornecer subsídios para um melhor conhecimento sobre o fenômeno da resistência de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* à ivermectina, na região estudada.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Biologia e taxonomia do *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*

Existem aproximadamente 896 espécies de carrapatos descritas no mundo, todas agrupadas na subordem Ixodida (Metastigmata), que se divide em três famílias conhecidas: Ixodidae, “carrapatos duros”, Argasidae, “carrapatos moles”, e Nuttalliellidae, família representada por uma única espécie. Os gêneros reconhecidos atualmente para a família Ixodidae são: *Amblyomma*, *Anomalohimalaya*, *Bothriocroton*, *Cosmiomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Margaropus*, *Nosomma*, *Rhipicentor* e *Rhipicephalus*. A Região Neotropical está representada por 117 espécies de ixodídeos pertencentes aos gêneros *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Ixodes* e *Rhipicephalus*, sendo que este último apresenta quase 80 espécies reconhecidas no mundo, das quais apenas duas estão representadas nesta região: *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* e *Rhipicephalus sanguineus* (WALL & SHEARER, 2001; HORAK *et al.*, 2002; BLAGBURN & DRYDEN, 2009).

O *R. (B.) microplus* é amplamente distribuído nos países do hemisfério sul, sendo considerado um dos ectoparasitas de bovinos mais preocupantes da Austrália e do Brasil, sendo um vetor importante na transmissão de *Babesia bigemina*, *Babesia bovis*, *Anaplasma marginale* e *Borrelia theileri* na América do Sul, Central e Austrália (TAYLOR *et al.*, 2007; PEREIRA *et al.*, 2008; CATTO *et al.*, 2010).

Pela morfologia, os adultos apresentam gnátossoma curto e reto, com patas de cor pálida creme. Possuem escudos sem manchas e sem pontuações. O hipostômio é mais longo que os palpos, com 4 a 5 fileiras de dentes recorrentes de cada lado. O corpo varia de oval à retangular e o escudo tem forma oval, mais largo na parte anterior. O sulco anal é vestigial na fêmea e pouco perceptível no macho, circundando a parte posterior do ânus. A coxa I é bífida e os espiráculos são circulares ou ovais. As ninfas têm um escudo laranja acastanhado, corpo oval e mais largo na parte frontal. A cor do corpo varia de laranja a azul acinzentada,

esbranquiçada frontalmente e lateralmente (ARAGÃO & FONSECA, 1961; WALL & SHEARER, 2001).

O ciclo deste carrapato é monoxeno, cujos estádios se completam em apenas um único hospedeiro, onde larvas, ninfas e adultos se desenvolvem. A fêmea ingurgitada, denominada teleógina, se desprende do hospedeiro e deposita entre 2000 e 3000 ovos num período que varia de 4 a 44 dias. Após embrionagem dos ovos, as larvas eclodem em um período de 14 a 146 dias, ascendem a pastagem e se fixam ao hospedeiro (HITCHCOCK, 1955b; TAYLOR *et al.*, 2007). São necessários aproximadamente 21 dias desde a fixação da larva até o ingurgitamento, seguida da queda da fêmea adulta (fase parasitária). O período total de parasitismo varia de 17 a 52 dias e todo o ciclo de vida pode completar-se em dois meses. Todas as variações entre os estádios estão na dependência das condições climáticas (OLIVEIRA *et al.*, 1974). Apesar disso, larvas não alimentadas podem sobreviver até 20 semanas antes de se fixarem no hospedeiro (BLAGBURN & DRYDEN, 2009).

3.2. Controle do *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*

O controle deste ixodídeo baseia-se em grande parte no uso de quimioterápicos aplicados de forma tópica (pulverização, imersão, “pour-on”, brincos impregnados e aspersão) e parenteral (subcutâneo) (TAYLOR *et al.*, 2007; ANDREOTTI, 2010).

Segundo PEREIRA *et al.* (2008), para o controle de *R. (B.) microplus* é necessário sempre levar em conta que apenas 5% dos parasitas se encontram no animal, sendo que os 95% restantes ficam no ambiente, na fase de vida não parasitária, ou vida livre. Portanto, a eliminação efetiva das populações de carrapatos requer uma estratégia de controle integrada, utilizando tanto métodos químicos como manejo ambiental. Infelizmente, esta última, atualmente, não é capaz de substituir completamente os acaricidas (FAO, 2003). Outro ponto negativo é que, no Brasil, o tratamento carrapaticida é feito de forma curativa, sem um planejamento

prévio, levando a uma aceleração no surgimento de populações de *R. (B.) microplus* resistentes aos princípios ativos (PEREIRA *et al.*, 2008).

Existem desvantagens no uso de acaricidas, como o desenvolvimento de resistência, poluição ambiental, toxicidade natural e poder cumulativo de resíduo nos produtos provenientes de animais e seus derivados quando medicados (carne, leite, queijos, couro, lã) (DE CASTRO, 1997; CATTO *et al.*, 2010). Apesar disso, os acaricidas químicos ainda são as principais formas utilizadas no controle de carrapatos (ANDREOTTI, 2010). Porém, devido ao uso incorreto dessa ferramenta, a resistência deste ácaro aos mesmos tem sido comumente diagnosticada em muitos países, inclusive no Brasil (KLAFKE *et al.*, 2006).

A resistência aos acaricidas é um sério problema em todo mundo, avançando progressivamente sobre os mais modernos grupos químicos disponíveis e sendo extensivamente documentada para o *R. (B.) microplus* (FAO, 2003; DAVEY *et al.*, 2006). Este fenômeno assume importância ainda maior quando se leva em conta que o controle de carrapatos também tem o objetivo de controlar doenças transmissíveis (LONDRSHAUSEN, 1996; SANGSTER, 2001).

Desde a década de 60, pesquisas têm sido direcionadas à busca de métodos alternativos para o controle de ectoparasitos, visando uma menor dependência do uso de compostos químicos (NOLAN, 1985). Em sua maioria, essas estratégias se mostraram eficazes, práticas e economicamente viáveis, porém incapazes de prevenir e controlar o fenômeno da resistência aos antiparasitários (SCHILLHORN VAN VEEN, 1997).

A formulação de um plano de controle integrado de carrapatos deve sempre levar em conta um número muito grande de variáveis, como a raça dos animais, tipo de produção e os retornos econômicos que vão estar envolvidos no combate aos mesmos. É essencial que um controle integrado seja adequado a cada situação e adaptado de acordo com as mais variadas condições, principalmente climáticas e econômicas (BRIZUELA *et al.*, 1996).

As alternativas existentes, como a seleção visando aumentar a resistência poligênica das raças bovinas ao carrapato ou a introdução de genes específicos que confirmam esse fator aos rebanhos, não são praticadas, em detrimento de uma seleção que visa um aumento de produtividade dos animais (FRISCH, 1999).

Mesmo alternativas simples e baratas para o controle deste carrapato, como a rotação de pastagens, a aplicação de acaricidas nas pastagens ou a integração pecuária-lavoura-pastagem são pouco utilizadas no Brasil (PEREIRA *et al.*, 2008).

Algumas pesquisas são direcionadas para o uso de homeopatia (isoterápicos) no controle de *R. (B.) microplus*, porém os resultados obtidos não demonstram qualquer eficácia dessa alternativa (NOVO *et al.*, 2013).

Existe também um grande enfoque na pesquisa de metodologias para o controle biológico deste parasito. Utilização de bactérias, como *Bacillus thuringiensis* ou *Cedecea lapagei*, ou vírus (*Baculovirus*), que levam à mortalidade ou inibição da postura das teleóginas; introdução de predadores naturais de carrapatos, como formigas, aranhas, dípteros ou forficulídeos (“tesourinha”); seleção de nematódeos (famílias Steinemematidae e Heterorhabditidae) que penetram ativamente nos carrapatos e levam a morte dos mesmos por toxemia; a introdução de alguns roedores, aves silvestres (como a “garça vaqueira” [*Egretta íbis*]), e anfíbios no ambiente; ou o uso de galinhas para a realização de uma limpeza dos pastos. Apesar dessa última alternativa já ser rotina na agropecuária orgânica, todas essas formas de controle biológico continuam restritas ao ambiente acadêmico, não tendo grandes aplicações a campo (PEREIRA *et al.*, 2010; VERÍSSIMO, 2013).

Atualmente existem diversos estudos sendo conduzidos com a utilização de fitoterápicos no controle de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Alguns extratos de plantas específicas, como a citronela (*Cymbopogon nardus*), nim (*Azadirachta indica*), eucalipto (*Eucalyptus* sp.), erva de Santa Maria (*Chenopodium ambrosioides*), quássia (*Quassia amara*), mais amplamente estudados, apresentam resultados satisfatórios *in vitro*, porém não replicáveis a nível de campo (COSTA *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2013).

Uma forma mais estudada de controle biológico consiste no uso de fungos entomopatogênicos, em especial o *Metarhizium anisopliae*, para o combate de *R. (B.) microplus*. Apesar dos excelentes resultados obtidos *in vitro*, sua aplicabilidade a campo ainda é restrita, com resultados pouco satisfatórios (GARCIA *et al.*, 2011). Ocorre o mesmo com outras espécies de fungos que vem sendo estudadas, como *Alecanicillium lecanii* ou *Beauveria bassiana*, cujos resultados *in vitro* são promissores, mas ainda não aplicáveis para os produtores (VERÍSSIMO, 2013).

Em 1994 foi lançada no mercado a primeira vacina comercial para o controle de carrapatos, denominada "TickGARD". Posteriormente, um grupo de pesquisadores cubanos modificou o processo de clonagem do antígeno Bm86, lançando a vacina denominada GAVAC. As vacinas com Bm86, um antígeno obtido das células intestinais de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, atingem as larvas logo no momento da primeira fixação, assim como a reprodução das fêmeas adultas de carrapatos. Apesar de gerarem bons resultados nos testes realizados, essas vacinas exigem um manejo muito cuidadoso para que gerem resultados satisfatórios. Essa dificuldade de manejo, associada ao seu alto custo, limitaram sua utilização no Brasil (PEREIRA *et al.*, 2008). Outros antígenos, como BMA7, Bm91, Bm95, BYC, BMTI, antígeno B, vitelina, GP80 e calreticulina vêm sendo testados como antígenos vacinais, porém com resultados ainda inferiores à Bm86 e suas variantes (PEREIRA *et al.*, 2010).

Com a inviabilização de todas essas metodologias de controle, alternativo, biológico ou integrado, à nível de campo, as indústrias farmacêuticas tem investido pesadamente em duas frentes básicas. A primeira consiste em um aumento na concentração de um fármaco, uma técnica denominada "estratégia de saturação" que visa eliminar os indivíduos resistentes de uma população antes que os mesmos possam copular (SUTHERST & COMINS, 1979). A segunda alternativa é a criação de novas associações, com princípios ativos já disponíveis no mercado, visando controlar parasitos que sejam resistentes a esses compostos em separado e obtendo eficácias excelentes (CORRÊA *et al.*, 2013).

Isso é agravado pela diferença de mercado existente entre o controle de parasitos focado na sanidade animal e o controle de pragas agrícolas, sendo este segundo mais de três vezes maior do que o primeiro, recebendo a maior parte dos investimentos em pesquisa e desenvolvimento (LONDERSHAUSEN, 1996). Há também o fato de que as maiores companhias farmacêuticas estão presentes no hemisfério norte, o alvo da grande maioria dos investimentos em pesquisa e desenvolvimento, onde o carrapato bovino, *R. (B.) microplus*, não constitui um problema considerável (NARI, 2005).

3.3. Controle químico

Os fármacos utilizados para o controle dos ectoparasitos em geral, ectoparasiticidas, contém um espectro limitado de elementos químicos: carbono, hidrogênio, nitrogênio e oxigênio são praticamente universais, enquanto enxofre ocorre em algumas drogas. Os primeiros produtos utilizados com essa finalidade foram, geralmente, frutos de tentativas e erros com pesticidas agrícolas. Eram geralmente muito tóxicos, sendo derivados principalmente de arsênico, mercúrio, petróleo ou nicotina (WALL & SHEARER, 2001). O ideal é que um acaricida seja capaz de destruir todos os parasitos em todos os estágios de seu ciclo evolutivo, agir de forma rápida, possuir baixa toxicidade ao hospedeiro, ser compatível com diversas bases e veículos utilizados para sua administração, ser economicamente viável e gerar o mínimo resíduo possível no meio ambiente (BRANDER & PUGH, 1977).

A grande maioria dos ectoparasiticidas atua como neurotoxinas, levando a paralisia flácida ou espástica dos parasitos. Inicialmente, surgiram os organoclorados, na década de 1920, que possuíam um efeito residual longo, porém uma grande contaminação ambiental consequente (WALL & SHEARER, 2001). Hoje estes compostos são proibidos em muitos países em razão de segurança para seres humanos e para o ambiente (TAYLOR *et al.*, 2007). Foram substituídos pelos organofosforados por volta de 1950, uma classe de potentes inibidores da colinesterase. Essa classe não gera uma contaminação ambiental tão grande quanto os organoclorados, porém apresenta risco de intoxicações severas dos animais. Apesar disso, ainda é uma classe amplamente utilizada no mercado veterinário brasileiro (MAGALHÃES *et al.*, 1985).

Os carbamatos e as formamidinas são classes menos disseminadas no mercado, com a exceção do amitraz, uma substância do grupo das formamidinas que ainda é amplamente comercializada, apresentando, em algumas situações específicas, eficácia acaricida muito satisfatória, além de excelente eficácia no controle de *Demodex canis* e *Sarcoptes scabiei* (BRANDER & PUGH, 1977). Os principais carbamatos utilizados na medicina veterinária são o carbaril e o propoxur. Essa classe de ectoparasiticidas possui baixa toxicidade para mamíferos, porém tem

comprovado potencial carcinogênico, o que reduziu sua utilização (TAYLOR *et al.*, 2007).

Os piretróides sintéticos, baseados nas piretrinas (provavelmente os pesticidas mais antigos conhecidos, com registros de sua utilização na China, no século V a.C.), possuem ação rápida no controle dos ectoparasitos (efeito “knockdown”), porém são rapidamente degradados e possuem eficácia residual limitada. Seu uso é geralmente associado ao butóxido de piperonila, que atua como um sinergista desses fármacos. É uma classe amplamente difundida no mercado veterinário brasileiro, de forma semelhante aos organofosforados, sendo que as associações destas duas classes também estão vastamente disponíveis (WALL & SHEARER, 2001). Possuem um efeito repelente muito satisfatório, persistindo sobre a pelagem ou a pele dos animais tratados, com particular valor contra parasitos que se alimentam na superfície cutânea. Agem como neurotoxinas em nervos sensoriais e motores dos insetos (TAYLOR *et al.*, 2007).

O fipronil é um inseticida relativamente novo, pertencente à família dos fenilpirazóis, eficaz contra uma ampla variedade de parasitas mesmo em doses baixas de aplicação (CABONI *et al.*, 2003). Seu mecanismo de ação baseia-se na interferência da função normal dos receptores de GABA (ácido γ -aminobutírico), agindo como bloqueador não competitivo dos canais de cloreto ligados ao GABA. O fipronil difere assim dos inseticidas clássicos, como organofosforados e carbamatos (CABONI *et al.*, 2003; GUNASEKARA *et al.*, 2007). Possui uma especificidade para os canais de GABA dos insetos, muito maior do que para os dos mamíferos, tornando-se assim um inseticida mais seguro do que os demais que atuam nesses mesmos canais (HAINZL et CASIDA, 1996).

Uma opção mais recente para o controle de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* é a classe dos reguladores de crescimento dos insetos. Este grupo de compostos não elimina diretamente o parasito alvo, mas interferem severamente no seu crescimento e desenvolvimento, agindo principalmente em formas imaturas. São divididos, de acordo com o seu modo de ação, em inibidores da quitina (derivados triazínicos/pirimidínicos), análogos dos hormônios juvenis e inibidores da síntese de quitina (ureias benzoilfenílicas). Dentre estes, apenas os inibidores da síntese de

quitina são amplamente utilizados no controle do carrapato bovino, tendo como principais representantes o diflubenuron, flufenoxuron, lufenuron e fluazuron.

O fluazuron é uma ureia benzoilfenílica, ou benzoilfenilureia, que atua no controle de *R. (B.) microplus* inibindo a síntese de quitina, possuindo a melhor eficácia acaricida dentre toda esta vasta classe de novos compostos ectoparasiticidas (CATTO *et al.*, 2010; ANDREOTTI, 2010). É uma molécula altamente lipofílica, se acumulando na gordura corporal dos animais de onde são lentamente liberadas para a corrente sanguínea (GEORGE, 2000).

A quitina é um importante componente da cutícula dos insetos e ácaros. Durante cada ecdise ou muda ela tem que ser recém-formada por polimerização de moléculas de açúcares individuais. O modo exato de ação das ureias benzoilfenílicas não é conhecido. Elas inibem a síntese da quitina, mas não agem sobre a enzima quitina-sintetase. Foi sugerido que elas também interferem na agregação das cadeias de quitina em miofibrilas (TAYLOR *et al.*, 2007).

Quando fases imaturas dos parasitas são expostas a essas substâncias, as mesmas não são capazes de completar a ecdise e, conseqüentemente, morrem durante o processo de muda. As ureias benzoilfenílicas também possuem um efeito transovariano, fazendo com que as larvas recém-desenvolvidas sejam incapazes de eclodir dos ovos. Dentre essa classe de ectoparasiticidas, o fluazuron é o único que possui ação satisfatória no controle dos carrapatos e outros artrópodes (TAYLOR *et al.*, 2007).

Possui uma desvantagem comum aos acaricidas mais modernos e eficazes, não podendo ser utilizado em animais em lactação (CATTO *et al.*, 2010; ANDREOTTI, 2010). Apesar disso, ele age também no controle de outros ectoparasitos, possuindo um maior intervalo entre tratamentos. Além disso, menor custo com mão de obra e inexistência de relatos de resistência. Assim, torna-se uma opção muito utilizada para o controle de populações de *R. (B.) microplus* resistentes aos demais acaricidas (PEREIRA *et al.*, 2008).

3.4. Ivermectina

O grande avanço no controle de ecto e endoparasitos refere-se à descoberta das lactonas macrocíclicas (avermectinas e milbemicinas) em 1979 (BURG *et al.*, 1979). As avermectinas (*a* = sem + *verm* = verme + *ect* = ectoparasita + *in* = produto farmacêutico) foram obtidas, originalmente, pela fermentação de amostras de solo do Japão contendo o fungo *Streptomyces avermitilis* (MAGALHÃES *et al.*, 1985; LYNN, 1999). Uma das principais características das avermectinas refere-se ao amplo espectro de ação, com elevada tolerância pelo organismo do hospedeiro, apresentando-se isentas de efeitos adversos (TAYLOR, 2004).

A ivermectina foi a primeira das lactonas macrocíclicas a ser comercializada, em 1981. É constituída por uma mistura de 80% de 22,23 – diidroavermectina B1a e 20% de 22,23 – diidroavermectina B1b (LYNN, 1999). Atualmente, no mercado nacional, existem aproximadamente 100 formulações à base de ivermectina, como soluções injetáveis, tópicas e orais (pasta, gel ou pó *premix*) em diferentes concentrações (SINDAN, 2013).

As avermectinas são altamente lipofílicas, tendo assim pouca solubilidade em solução aquosa: 0,006 a 0,009 ppm (JACKSON, 1989; TAYLOR *et al.*, 2007). Essa peculiaridade faz com que, após ser absorvida, independente da via de administração, a molécula seja distribuída por todo o corpo do animal e concentre-se principalmente no tecido adiposo. Este, por possuir vascularização limitada, faz com que a liberação da droga seja mais lenta, aumentando o seu tempo de permanência no organismo (CHIU *et al.*, 1990; TAYLOR, 2004). Dependendo do veículo esta absorção no local de aplicação da droga pode resultar em prolongado efeito residual (LO *et al.*, 1985).

O mecanismo de ação da ivermectina consiste, principalmente, na ação agonista do ácido gama aminobutírico (GABA) e do glutamato, se ligando com alta afinidade aos canais de cloro controlados pelos mesmos, além de uma grande variedade de canais de cloro em geral (CLARK *et al.*, 1994). Esses canais de cloro, por sua vez, promovem entrada de íons cloro na célula, de forma lenta e irreversível, ocasionando uma paralisia flácida da musculatura somática do parasito. Tal aspecto não causa a morte imediata dos carrapatos, mas interrompe o repasto sanguíneo, interfere na ecdise e diminui a oviposição (TAYLOR, 2004). Essa morte mais lenta

dos organismos afetados, geralmente precedida de paralisia e imobilidade, diminui o efeito “knockdown” das lactonas macrocíclicas (RUGG *et al.*, 2005).

As propriedades químicas das lactonas macrocíclicas necessárias para absorção, transporte e ação direta sobre uma determinada espécie de parasito, localizado em determinado local do hospedeiro (endo ou ectoparasitos), diferem em cada espécie de acordo com os órgãos de eleição, por isso as concentrações mínimas letais são diferentes, variando entre 2 e 200 µg/kg (SHOOP *et al.*, 1995).

As diferenças na estrutura química das lactonas macrocíclicas resultam em variações no perfil farmacocinético das formulações. Ivermectina é a menos lipofílica, sendo utilizada em veículo não aquoso (60% propileno glicol e 40% glicerol formol), que é responsável pela lenta absorção da droga quando administrada via subcutânea, apresentando tempo para o surgimento da concentração plasmática de 43 horas. Outros fatores, como a qualidade dos produtos comerciais, raça, idade, sexo e estado nutricional dos bovinos, podem influenciar na sua farmacocinética (COSTA & BORGES, 2010).

Este fármaco é eliminado predominantemente nas fezes, com menos de 2% sendo eliminado na urina (TAYLOR, 2004). A maior parte dessa eliminação ocorre na forma inalterada da ivermectina (TAYLOR *et al.*, 2007). Estes resíduos encontrados nas fezes dos animais podem alterar o micro habitat de uma diversificada fauna de artrópodes, afetando também peixes e outros organismos aquáticos (MARCHIORI *et al.*, 2000). Os animais atingidos por esta lactona macrocíclica fazem parte de uma cadeia ecológica e isto pode causar danos aos ecossistemas de uma forma geral (WALL & SHEARER, 2001).

No entanto, essas moléculas sofrem lise de forma muito rápida em contato com a luz, através de mecanismos oxidativos e fotooxidativos, possuindo uma sobrevivência curta no ambiente. Como exemplo, a avermectina B1a é degradada em menos de 12 horas na água e menos de 21 horas no solo. Isso diminui de forma considerável a extensão de seu impacto ambiental (CLARK *et al.*, 1994).

3.5. Resistência do *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*

A resistência é definida como o desenvolvimento da habilidade, em um determinado organismo, de tolerar doses de um fármaco que seriam letais para a maioria dos indivíduos normais (susceptíveis) da mesma espécie (SCOTT, 1995; FAO, 2004). A mesma surge por meio de alterações genéticas em populações do parasito, que vão modificar o sítio de ação, aumentar o metabolismo ou o sequestro do acaricida, ou ainda reduzir a capacidade deste em penetrar através das camadas protetoras do corpo do parasita (GUERRERO *et al.*, 2012). De forma mais simples, para os produtores em geral, a resistência nada mais é do que a perda total ou parcial de eficácia de um determinado produto comercial (NARI, 2005).

A resistência de *R. (B.) microplus* a acaricidas existe em praticamente todas as partes do mundo onde esse carrapato é um problema e onde é realizado o controle químico. É derivada da habilidade da população de carrapatos em buscar alternativas de sobrevivência no ambiente (ANDREOTTI, 2010). Por ser um carrapato monoxeno, o desenvolvimento da resistência nessa espécie de parasito ocorre de forma mais rápida do que nos demais carrapatos, pois as gerações mais curtas e maior exposição das formas imaturas aos compostos químicos levam a uma maior pressão de seleção (SABATINI, 2001).

Esse fenômeno já é conhecido há pelo menos 60 anos (PEREIRA *et al.*, 2008). Os primeiros relatos no Brasil foram referentes ao arsênio, em 1953. Posteriormente, foi confirmada também para as principais classes de carrapaticidas: organoclorados, organofosforados, piretróides sintéticos, amidínicos e lactonas macrocíclicas, além do fipronil (CATTO *et al.*, 2010; GUERRERO *et al.*, 2012).

É muito importante que se diferencie a resistência de uma diminuição da eficácia, o que não é simples de se fazer. Diversos fatores podem afetar a eficácia e devem ser descartados antes de um diagnóstico de resistência. Alguns desses fatores são: variações relacionadas ao hospedeiro, como a influência da idade na distribuição da droga, imunodeficiências, interações com outras drogas circulantes no organismo e alterações farmacogenéticas; oscilações referentes à carga parasitária, que pode reduzir a biodisponibilidade do fármaco; e depreciações geradas pela qualidade do produto utilizado, como veículos ou princípios ativos de menor qualidade ou sem um padrão de inspeção (VERCRUYSSSE *et al.*, 2011).

A resistência, principalmente durante as últimas décadas, tem se tornado o principal problema técnico a ser enfrentado por programas de controle de pestes e vetores na agricultura, na produção pecuária e na saúde pública. Não bastasse isso, é frequente que o tratamento contra alguma praga acabe por gerar efeitos em outras populações além daquela população alvo inicial, trazendo sérias complicações para o controle e a prevenção de zoonoses transmitidas por artrópodes, além de colocar em risco a biodiversidade dos mesmos na natureza (CASTRO-JANER, 2010).

No caso específico de alguns parasitos, como *Leptinotarsa decemlineata*, *Musca domestica* e *Tetranychus urticae*, sabe-se que a resistência às avermectinas é geralmente autossômica, recessiva e poligênica (CLARK *et al.*, 1994). Apesar de ainda não ser totalmente elucidada, a resistência de carrapatos à ivermectina é, aparentemente, poligênica, se desenvolve de forma relativamente lenta e tem a tendência de ser revertida rapidamente quando a pressão de seleção está ausente. Mecanismos de resistência metabólicos são considerados os mais importantes em artrópodes estudados e, em todos os casos, um grande número de mecanismos bioquímicos e fisiológicos estão implicados (RUGG *et al.*, 2005).

Dentre estes mecanismos fisiológicos, os principais são a diminuição da penetração da droga na cutícula do parasito, a resistência metabólica devido ao aumento na eliminação ou detoxificação do fármaco e a resistência por insensibilidade dos sítios de ação causada por mutações na região decodificadora de um gene (FFRENCH-CONSTANT *et al.*, 2004).

Evidências do envolvimento de receptores dos canais de cloro na resistência às avermectinas são limitadas, ainda que extensas investigações tenham sido feitas buscando por uma explicação para esse fenômeno (PRICHARD *et al.*, 2012). Progresso substancial na análise molecular dos canais de cloro, com relação à resistência à ivermectina, tem sido feito em insetos do gênero *Drosophila* em condições laboratoriais, porém essa identificação ainda não ocorreu em espécies de parasitos a campo (FFRENCH-CONSTANT *et al.*, 2004).

No caso específico do *R. (B.) microplus*, uma sequência genética associada com transportadores ABC, uma bomba de efluxo dependente de ATP, apresentou uma expressão muito superior em fêmeas de carrapatos resistentes à ivermectina, sugerindo que a mesma possa contribuir na detoxificação da ivermectina nesses

artrópodes (POHL *et al.*, 2011). Dentre esses transportadores, a glicoproteína-P é provavelmente aquela com a maior interação com a ivermectina que, dentre as lactonas macrocíclicas, possui um dos maiores índices de afinidade com essa glicoproteína. A mesma é responsável pela diminuição nos níveis sistêmicos de ivermectina, reduzindo a duração da exposição do parasito à droga e, conseqüentemente, sua eficácia (PRICHARD *et al.*, 2012).

A resistência à ivermectina foi relatada pela primeira vez na África do Sul, no carrapato *Boophilus decoloratus* (GEORGE *et al.*, 2004). No caso do *R. (B.) microplus*, o primeiro relato de resistência a ivermectina, além de outras lactonas macrocíclicas, foi feito pela primeira vez no Brasil, em uma avaliação realizada a campo em São Gabriel/RS, no ano de 2001 (MARTINS & FURLONG, 2001).

Posteriormente esse fenômeno foi descrito em outras regiões do Brasil (KLAFKE *et al.*, 2006; MARTINS, 2006; KLAFKE *et al.*, 2012; LOVIS *et al.*, 2013) e, mais recentemente, no México (PEREZ-COGOLLO *et al.*, 2010a; PEREZ-COGOLLO *et al.*, 2010b; FERNÁNDEZ-SALAS *et al.*, 2012a; FERNÁNDEZ-SALAS *et al.*, 2012b) e no Uruguai (CASTRO-JANER *et al.*, 2011), além de ter sido comunicada na Colômbia (NARI, 2005).

3.6. Diagnóstico da resistência

O diagnóstico da resistência aos carrapaticidas contribui na escolha das bases químicas que vão ser mais bem empregadas na população de carrapatos de uma determinada propriedade (ANDREOTTI, 2010). Além disso, é essencial que se identifique de forma precoce o problema, para que se possa elaborar estratégias para que o mesmo seja controlado, prevenir a emergência da resistência e a disseminação de parasitos resistentes, além de diminuir as despesas (KLAFKE, 2011). O diagnóstico ainda é difícil de obter, principalmente pela falta de provas padronizadas, que torna impossível a manutenção de um monitoramento adequado a nível regional ou mundial (NARI, 2005).

De acordo com a FAO (2004), para que um teste seja considerado ideal para a detecção da resistência, o mesmo deve ser capaz de identificar o problema em um

estágio inicial de desenvolvimento e, no caso de testes *in vitro*, ser capaz de fornecer esse diagnóstico antes que o problema adquira um impacto considerável no campo. Além disso, os testes devem ser de fácil realização e baixo custo, além de permitir a reprodução dos resultados. O diagnóstico da resistência é mensurado pela comparação da eficácia do produto entre uma cepa sensível em relação a suspeita. Para que a detecção seja feita de forma prática, é sugerido que uma dose discriminatória seja determinada para cada princípio ativo.

Os bioensaios *in vitro* para a detecção da resistência se baseiam nas fases de vida não parasitária, ou vida livre, do carrapato, como larvas ou teleóginas. Os mesmos têm se mostrado altamente eficazes para o diagnóstico precoce da resistência, por serem práticos, rápidos, econômicos, confiáveis e relativamente simples de executar (SCOTT, 1995). Ainda assim, são necessárias maiores pesquisas para traçar uma correlação mais precisa entre os dados obtidos em bioensaios e situações apresentadas a campo (FOIL *et al.*, 2004).

Uma das formas de diagnóstico da resistência é a determinação da LC_{50} , ou seja, da concentração ou dose de um fármaco capaz de afetar 50% da população de parasitas (concentração letal 50%) *in vivo* ou *in vitro* (SANGSTER, 2001). Baseando-se nesses valores de LC_{50} obtidos é possível classificar uma cepa de carrapatos em: susceptível, quando a LC_{50} da cepa investigada não difere estatisticamente da LC_{50} de uma cepa sensível padrão; resistente incipiente, quando a LC_{50} difere estatisticamente do valor obtido para a cepa sensível padrão e o fator de resistência calculado é inferior a 2; ou resistente, quando há diferença estatística entre os valores de LC_{50} e o fator de resistência é superior a 2 (CASTRO-JANER *et al.*, 2011). No entanto, em populações onde a resistência está começando a se desenvolver, esses valores não podem ser usados para predições de eficácia ou ineficácia, ou para prever quaisquer falhas no controle dessa população específica (FOIL *et al.*, 2004).

No caso dos acaricidas, os testes *in vitro* geram resultados tão confiáveis quanto os testes a campo, pois estes podem sofrer interferência de um maior número de fatores externos (SOUZA *et al.*, 2004). Apesar disso, na grande maioria dos casos, estes testes *in vitro* são empregados somente quando suspeitas ou relatos prévios de ineficácia do produto em condições de campo existem

(FERNÁNDEZ-SALAS *et al.*, 2012a). As técnicas mais freqüentemente utilizadas para a detecção da resistência são: o Teste de Imersão de Adultos (WHITNALL & BRADFORD, 1947; DRUMMOND *et al.*, 1973) e o Teste do Pacote de Larvas (STONE & HAYDOCK, 1962), aprovado pela FAO.

O Teste de Imersão de Adultos (TIA) é um teste de fácil manipulação e rápida resposta (2 semanas), sendo que os resultados obtidos têm grande aplicabilidade frente à situações de campo (MARTINS, 2004; KUMAR *et al.*, 2011). Utiliza teleóginas que são imersas em acaricidas técnicos ou comerciais. No caso das lactonas macrocíclicas, este teste pode ser realizado também com concentrados emulsionáveis contendo o princípio ativo (CID *et al.*, 2010). É baseado na comparação da taxa de mortalidade de fêmeas ingurgitadas e/ou oviposição entre dois grupos: tratado e controle. Os ovos também são analisados com relação ao seu peso e viabilidade. Entretanto existe uma importante limitação, o número de teleóginas, que nem sempre se mostra suficiente para obter resultados confiáveis ou permitir uma análise estatística precisa e robusta (JONSSON *et al.*, 2007).

Testes com larvas são mais demorados (5 a 6 semanas), laboriosos e requerem maiores recursos laboratoriais (KUMAR *et al.*, 2011). Ainda assim são a melhor alternativa, pois o elevado número de amostras utilizadas no bioensaio viabiliza a elaboração de maior quantidade de testes quando comparados aos de imersão de adultos. Apresenta também a desvantagem de necessitarem de acaricidas técnicos, os quais podem ser mais difíceis de se obter (SABATINI *et al.*, 2001). Atualmente, a FAO recomenda como padrão o uso do Teste de Pacote de Larvas (TPL) para a avaliação da resistência acaricida (FAO, 2004). Apesar disso, estudos recentes, avaliando a resistência às lactonas macrocíclicas, mostraram uma maior sensibilidade do teste de imersão de larvas (TIL), principalmente no caso da ivermectina (KLAFKE *et al.*, 2012).

Outra opção mais recente é o “Larval Tarsal Test”, feito em microplacas previamente impregnadas com acaricidas, onde são distribuídos os ovos do carrapato. Esse teste permite a avaliação de um grande número de compostos de uma só vez e utiliza uma quantidade menor de espécimes do que os demais testes envolvendo larvas. É considerado um teste prático e de alta sensibilidade na

detecção de resistência, mas com pouca utilização ainda na rotina (LOVIS *et al.*, 2013).

Existem esforços mais recentes para o desenvolvimento de marcadores moleculares para o diagnóstico da resistência. Estes podem vir a diagnosticar a resistência de forma muito precoce, além de possibilitar a distinção genotípica da resistência e a frequência com que seus alelos são expressos em uma população. Outro fator que torna esses testes os mais próximos de um padrão ideal é que os mesmos não sofrem influência de fatores ambientais que interfiram nos resultados (GUERRERO & PRUETT, 2003). Estes testes já estão disponíveis para a detecção de mecanismos de resistência contra alguns acaricidas, como a técnica que permite determinar mutações dos genes codificadores dos canais de cloro, que conferem resistência à piretróides sintéticos, ou dos genes que codificam a acetilcolinesterase, responsáveis pela resistência à organofosforados (GUERRERO *et al.*, 2001).

Há também a opção dos bioensaios com inibidores enzimáticos, que permitem inferir sobre os mecanismos metabólicos envolvidos na resistência, possivelmente existentes em determinados indivíduos ou populações resistentes. Nestes testes utilizam-se inibidores das enzimas envolvidas com a resistência metabólica, como as esterases, P450s, dietilmaleato ou GST. Sabe-se que citocromo P450 oxidase e glutathione-S transferases participam na detoxificação da ivermectina, mas os mesmos não constituem o principal mecanismo de resistência (KLAFKE, 2011).

No entanto, estes testes mais específicos são capazes de detectar um determinado genótipo apenas em sítios já previamente associados com alguma mutação ligada à resistência. Portanto, um parasito que possua alguma outra mutação desconhecida que também gere resistência acaba sendo diagnosticado como sensível (GUERRERO, 2001). Além disso, não existem ainda relatos sobre a identificação do exato sítio de ação das lactonas macrocíclicas e possíveis mecanismos de resistência contra essa classe de endectocidas em *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (KLAFKE, 2011).

Existe uma grande expectativa em torno do aprimoramento destas novas técnicas diagnósticas, principalmente buscando um monitoramento genético das populações de parasitos, identificando a resistência mesmo quando esta não é

perceptível em situações de campo, ou quando as mutações que venham a conferir a resistência ainda estejam em um nível inicial (CHEVILLON *et al.*, 2007). No entanto, em um panorama atual, o ideal ainda é uma correlação entre os resultados desses testes de diagnóstico, sejam *in vitro* ou moleculares, e os dados de eficácia acaricida a campo, permitindo uma melhor escolha das bases químicas a serem empregadas (GUERRERO & PRUETT, 2003).

No caso dos testes a campo, alguns revéses demonstrados pelos mesmos são: o monitoramento constante de uma amostra homogênea e significativa de animais, vivendo no mesmo ambiente e sobre a mesma carga parasitária; a localização de uma área bem definida com alta carga parasitária para que se possa definir a eficácia do fármaco; a seleção de animais que não foram tratados com outros produtos; o empenho em encontrar proprietários dispostos a cooperar com as condições do tratamento ou deixar os mesmos sem qualquer tipo de tratamento (grupo controle) (OTRANTO *et al.*, 2005); e a dificuldade de se coletar espécimes adequados dos parasitos (WHARTON & ROULSTON, 1970).

Apesar destes empecilhos existentes, quando os mesmos são superados, os testes *in vivo* apresentam resultados fidedignos e condizentes com a situação real apresentada no campo. A correlação positiva entre resultados de testes *in vivo* e *in vitro* foi observada por KLAFKE (2011), reiterando à eficiência diagnóstica de ambas as metodologias.

A avaliação da infestação natural por carrapatos por meio da contagem nos hospedeiros é capaz de mimetizar os resultados de acordo com os relatos iniciais de resistência. Após a observação da permanência de instares de *R. (B.) microplus* em animais que foram tratados por um acaricida (SOUZA *et al.*, 2004), utilizando variados guias internacionais com o objetivo de analisar a eficácia de um fármaco (EMEA, 2004; HOLDSWORTH *et al.*, 2006), pode-se fornecer um panorama fidedigno da situação que é encontrada pelo produtores no dia a dia, sobre a resistência (AMARAL, 1993). De forma geral, a avaliação *in vivo* ainda é considerada como prova de referência para confirmação da resistência a acaricidas (CASTRO-JANER, 2010).

Os principais testes de diagnóstico da resistência aos acaricidas utilizados *in vivo* são o teste de estábulo (“Stall Test”) e a contagem direta nos animais. O

primeiro consiste na infestação artificial de bovinos e contagem do número de teleóginas que se desprendem diariamente do animal. A contagem de partenóginas, entre 4,5 e 8 mm, presentes no lado esquerdo de animais naturalmente infestados é o outro teste utilizado. Ambos podem ser usados, também, para a avaliação de eficácia de produtos carrapaticidas (AMARAL, 1993). No teste de estábulo, a eficácia de um produto geralmente é determinada levando em conta a média dos valores de eficácia dos primeiros 23 dias posteriores ao tratamento, enquanto na contagem de partenóginas se utiliza a média das eficácias dos dias 7 e 14 pós-tratamento (BRASIL, 1997).

Uma comprovada ineficácia de um princípio ativo, detectada através desses testes, pode ser utilizada como uma forma eficaz e confiável de se diagnosticar a resistência de *R. (B.) microplus* a um fármaco, desde que sejam excluídos outros fatores capazes de reduzir a eficácia, como dosagem e tratamento inadequados ou baixa qualidade do produto. Foi através de um teste a campo, seguindo essa mesma metodologia, que foi feita a primeira detecção e relato de resistência do carrapato bovino a doramectina, moxidectina e ivermectina (MARTINS & FURLONG, 2001). São necessários testes com alto grau de sensibilidade para diagnosticar a resistência antes que falhas no controle apareçam, mas assim que a ineficácia é detectada, torna-se simples este diagnóstico (CUORE *et al.*, 2007; CASTRO-JANER *et al.*, 2011).

Assim, este estudo objetivou a determinação da ocorrência de cepas de *R. (B.) microplus* resistentes à ivermectina, administrada em bovinos, em diversas concentrações, provenientes dos estados de Minas Gerais e São Paulo, região Sudeste do Brasil. Para tanto, foram utilizados os testes *in vivo* diretamente no hospedeiro. De forma mais específica, buscou-se também avaliar esse evento com diferentes concentrações desta lactona macrocíclica, além de fornecer subsídios para uma melhor compreensão sobre o fenômeno da resistência de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* à ivermectina, na região estudada.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi submetido inicialmente à aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, FCAV/UNESP, campus de Jaboticabal, São Paulo. Mediante aprovação, foi considerado apto a ser realizado de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação (COBEA), sob o protocolo de número 003665/13. As etapas experimentais só foram implantadas após sua homologação.

Todas essas etapas seguiram as normas da Portaria número 48 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) de 12 de maio de 1997, publicada no Diário Oficial da União em 16 de maio de 1997, que regulamenta a produção, o controle e o emprego de antiparasitários de uso veterinário, além de seguir o Guia de Boas Práticas Clínicas Veterinárias da VICH (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products). A mesma encontra-se inserida na lei número 11.794 da Presidência da República, de 08 de Outubro de 2008 (“Lei Arouca”), que estabelecem procedimentos para o uso científico de animais.

Os acaricidas utilizados para tratamento dos bovinos foram formulações comerciais à base de ivermectina, em diferentes concentrações e vias de administração, disponíveis e amplamente comercializadas no mercado veterinário brasileiro: 0,5% (500 µg/kg) pour-on (Supramec Pour-on® - MSD Saúde Animal); 1% (200 µg/kg) injetável (Ivomec Injetável® - Merial Saúde Animal) e 3,15% (630 µg/kg) injetável (Ivomec Gold® - Merial Saúde Animal).

Os experimentos baseados na infestação natural por *R. (B.) microplus* foram conduzidos em diferentes propriedades rurais, localizadas em diversos municípios dos estados de São Paulo e Minas Gerais. A seleção aleatória visou totalizar 12 experimentos, conduzidos entre os meses de março e julho de 2013. De forma geral, foram realizados três experimentos com a ivermectina 0,5% (2 em Minas Gerais e 1 em São Paulo), três experimentos com a ivermectina 1% (2 em Minas Gerais e 1 em

São Paulo) e seis experimentos com a ivermectina 3,15% (4 em São Paulo e 2 em Minas Gerais).

Os municípios selecionados para esses estudos, seis em cada estado, foram Gastão Vidigal/SP (A: 20°47'55" S, 50°11'13" O); São João da Boa Vista/SP (B: 21°58'09" S, 46°47'53" O); Vargem Grande do Sul/SP (C: 21°49'56" S, 46°53'37" O); São José do Rio Pardo (D: 21°35'44" S, 46°53'19" O); Patrocínio Paulista/SP (E: 20°38'22" S, 47°16'54" O); Itirapuã/SP (F: 20°38'27" S, 47°13'08" O); Córrego Fundo/MG (G: 20°26'56" S, 45°33'18" O); Pains/MG (H: 20°22'15" S, 45°39'39" O); Arcos/MG (I: 20°17'29" S, 45°32'23" O); Formiga/MG (J: 20°27'50" S, 45°25'33" O); Candeias/MG (K: 20°46'01" S, 45°16'33" O) e Divinópolis/MG (L: 20°08'20" S, 44°53'02" O), conforme representados na figura 1:

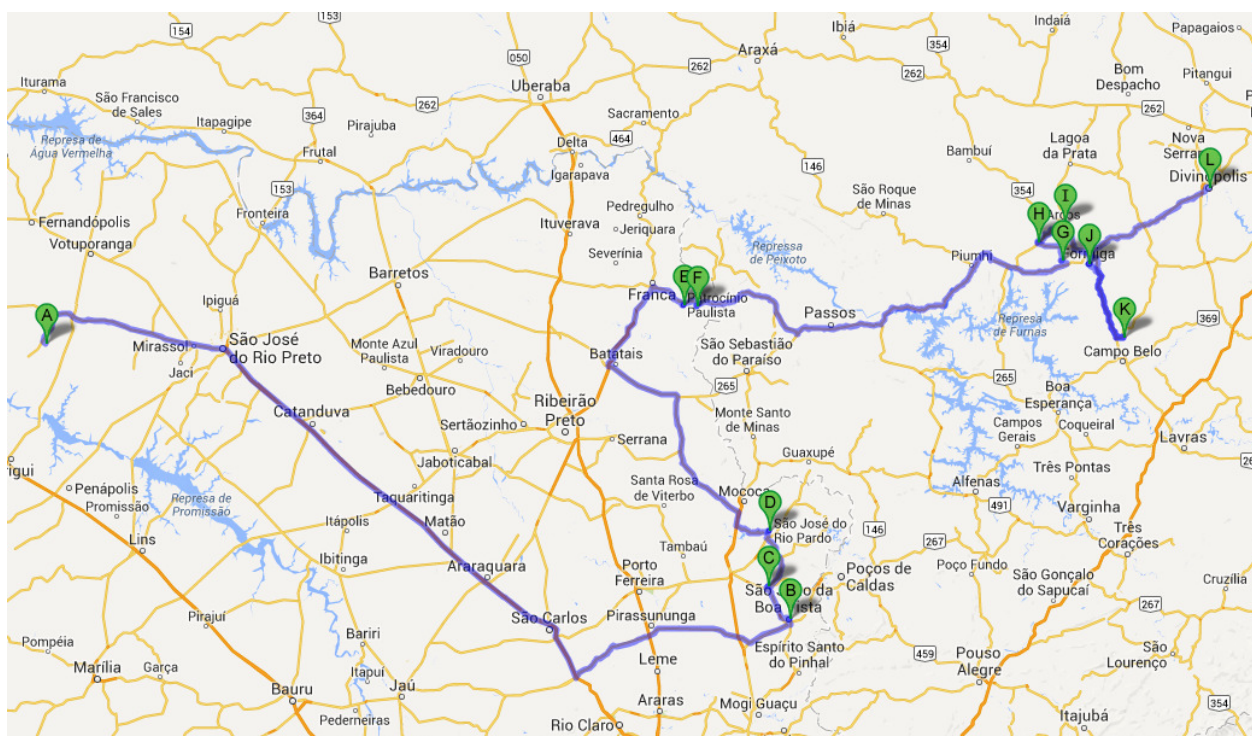


Figura 1. Municípios selecionados para a realização dos doze experimentos (Google® 2013).

Utilizaram-se, em cada experimento, 20 bovinos cruzados, taurinos X zebuínos, com idade média de 18 a 36 meses, machos e fêmeas, totalizando 240 animais experimentais. Foram selecionados animais com infestação natural mínima de 20 partenóginas de *R. (B.) microplus*, presentes no lado esquerdo do corpo dos

bovinos, em avaliação realizada três dias antes do tratamento (-3, -2 e -1). Após o experimento, os bovinos foram mantidos na propriedade de origem durante um período não inferior a 180 dias.

Em todos os experimentos realizados foram utilizados, criteriosamente, animais em bom estado nutricional e clinicamente saudáveis. Os bovinos selecionados não haviam sido medicados com quaisquer antiparasitários, por um período mínimo de 120 dias anteriores ao início dos experimentos, e foram mantidos em regime de pastoreio durante todo o período experimental, seguindo o manejo já empregado nas propriedades de origem.

Alterações comportamentais dos bovinos que pudessem interferir na conduta do estudo, requisitos que não atendessem aos critérios prévios de inclusão de animais no mesmo, necessidade de qualquer forma de terapia ou tratamentos concomitantes não foram permitidos nos experimentos realizados.

Ao longo de todo o período experimental, em cada fazenda, os grupos de bovinos foram mantidos nos mesmos piquetes, formados, em todos os casos, com pastagem natural da propriedade. Apenas no caso das formulações “pour-on” os animais foram mantidos em piquetes separados durante os primeiros sete dias posteriores ao tratamento, permitindo total absorção do produto e prevenindo qualquer forma de contaminação do grupo controle pelo grupo tratado. Água potável e sal mineral foram fornecidos para os animais *ad libitum* durante todo o experimento, seguindo o manejo já previamente estabelecido em cada local.

Três dias antes do tratamento (dia -3) todos os bovinos foram submetidos a exames físicos. Foram selecionados, então, 20 bovinos, por meio de três contagens consecutivas (dias -3, -2 e -1) de fêmeas ingurgitadas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento, presentes no lado esquerdo de cada animal, seguindo a metodologia proposta por VILLARES (1941) e modificada por WILKINSON (1955).

A constituição dos grupos experimentais dos doze experimentos foi do tipo casualizada e obedeceu ao seguinte critério: após os animais serem listados em ordem decrescente pelo número médio (três contagens antes do tratamento) de ixodídeos, os dois animais com as contagens mais elevadas foram destinados à repetição número 1, os dois seguintes à repetição número 2 e assim

sucessivamente, até a formação das 10 repetições. Dentro de cada repetição um animal foi destinado, por sorteio (ao acaso), a cada um dos grupos experimentais, como mostram as Tabelas 1 e 2:

Tabela 1. Delineamento experimental para ivermectina 0,5% (“pour-on”) utilizado nos estudos 1 a 3.

Grupo	Número de bovinos	Tratamento	Via de aplicação	Dose (ml/kg)
I	10	Controle (água)	Pour-on	-
II	10	Ivermectina 0,5%	Pour-on	1 mL/10 kg

Tabela 2. Delineamento experimental para ivermectina 1% e 3,15% (injetável) utilizados nos estudos 4 a 12.

Grupo	Número de bovinos	Tratamento	Via de aplicação	Dose (ml/kg)
I	10	Controle (solução fisiológica)	Subcutânea	1 mL/50 kg
II	10	Ivermectina 1% ou 3,15%	Subcutânea	1 mL/50 kg

Após os tratamentos, os bovinos foram alocados em piquetes coletivos onde permaneceram, todo o experimento, sendo observados nas 48 horas seguintes, para detecção de eventuais alterações clínicas decorrentes da aplicação dos fármacos.

As quantificações de *R. (B.) microplus* foram efetuadas de acordo com a metodologia anteriormente descrita (WILKINSON, 1955), com um mínimo de cinco contagens pós-tratamento, nos dias 3, 7, 14, 21, 28. As contagens então continuariam semanalmente, até a conclusão da avaliação experimental, no momento em que a eficácia calculada para o produto em teste fosse inferior à 80%, conforme descrito por WHARTON *et al.*, 1970.

A eficácia das formulações foi calculada por meio da fórmula preconizada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Secretaria de Defesa Agropecuária, Portaria n.º 48, 12/05/1997:

$$\text{Percentual de eficácia} = \left[1 - \frac{Ta \times Cb}{Tb \times Ca} \right] \times 100$$

Em que:

Ta = número médio de partenóginas contadas nos animais tratados no período pós-tratamento;

Tb = número médio de partenóginas contadas nos animais tratados no período pré-tratamento;

Ca = número médio de partenóginas contadas nos animais controle no período pós-tratamento;

Cb = número médio de partenóginas contadas nos animais controle no período pré-tratamento.

O método de eutanásia para animais decaídos, caso necessário, seria realizado conforme procedimento descrito no guia de eutanásia da Associação Americana de Medicina veterinária (AVMA, 2013). As carcaças de animais eutanasiados ou encontrados mortos deveriam ser descartadas de acordo com as recomendações do “Guia Ambiental para o Descarte de Carcaças” (NEBRASKA DEPARTMENT OF ENVIRONMENTAL QUALITY, 2010).

Para a análise estatística, o delineamento do estudo foi em parcela subdividida no tempo (“Split Plot in Time”), considerando-se como parcela principal os tratamentos (10 repetições cada) e como parcela secundária as datas de observação (LITTELL *et al.*, 1998). Os dados foram analisados transformando-os em $\log_{10}(x+1)$ (PETRIE & WATSON, 2006; NORMANDO *et al.*, 2010). Para as determinações, aplicou-se o teste F e as médias foram comparadas pelo teste de Tukey (KAPS & LAMBERSON, 2004). Os dados foram agrupados e analisados estatisticamente de acordo com o estado em que o estudo foi conduzido (São Paulo e Minas Gerais), comparando-se, em cada data experimental, as três concentrações de ivermectina avaliadas. Por fim, todos os experimentos foram agrupados em uma análise comparativa única.

Como padrão da atividade acaricida foi utilizado o critério do MAPA para o licenciamento de antiparasitários, avaliando a eficácia média entre os dias 7 e 14 pós-tratamento. Caso esse valor médio fosse inferior a 90% (EMEA, 2004; HOLDSWORTH *et al.*, 2006), a cepa em questão seria considerada resistente. Esta definição se baseia nas médias geométricas, que passaram pela transformação logarítmica descrita acima. Isto foi realizado devido à necessidade de padronizar as variações entre grupos, atingindo um padrão de normalidade, já que as populações de carrapatos nos diferentes animais não são homogêneas (DOBSON *et al.*, 2009).

5. RESULTADOS

Nenhum sinal de anormalidade ou de intoxicação sistêmica foi observado nos animais antes e após a administração das formulações avaliadas, em nenhum dos doze estudos conduzidos. Além disso, nenhum bovino veio a óbito e nenhuma medicação concomitante foi realizada durante estes experimentos.

É possível verificar também que, em todos os experimentos, os bovinos dos grupos controle apresentaram, após o tratamento, infestação por *R. (B.) microplus* superior aos animais medicados, o que possibilita afirmar que os hospedeiros foram permanentemente desafiados, quanto à presença do ectoparasito supracitado.

5.1. Experimentos I a III: ivermectina 0,5% (500 µg/kg), via “pour on”

Os resultados referentes às contagens de fêmeas de *R. (B.) microplus*, entre 4,5 a 8,0 mm de comprimento, localizadas no lado esquerdo dos bovinos experimentais, estão registrados nos Apêndices (Tabelas 1A e 2A, 5A e 6A e 9A e 10A, contendo médias aritméticas e geométricas, respectivamente). Também nos Apêndices, nas Tabelas 3A, 4A, 7A, 8A, 11A e 12A estão inseridas as contagens médias de ixodídeos e os percentuais de eficácia dos compostos avaliados (médias aritméticas e geométricas, respectivamente). As Figuras 1A, 2A e 3A (Apêndice) ilustram os percentuais de eficácia das formulações avaliadas.

Os índices médios de eficácia anti ixodídica da ivermectina 0,5%, no 7^º e 14^º DPT foram, respectivamente, de 68,17% e 42,43% (médias aritméticas) e 81,38% e 76,68% (médias geométricas) para o estudo de São João da Boa Vista. No segundo experimento, em Córrego Fundo, a ivermectina 0,5% atingiu índices médios de eficácia, respectivamente no 7^º e 14^º DPT, de 79,47% e 87,64% (médias aritméticas) e 79,74% e 92,12% (médias geométricas). Por fim, a formulação medicamentosa utilizada em Pains, MG, atingiu índices médios de eficácia contra o carrapato, no 7^º e 14^º DPT, de 53,27% e 43,38% (médias aritméticas) e 57,18% e 46,99% (médias geométricas). Em todos os três casos, estes percentuais não

atingem o nível mínimo de eficácia de 95%, estabelecido pela Portaria 48 (BRASIL, 1997) como requisito para o licenciamento de uma formulação carrapaticida no Brasil, ou a eficácia mínima aceitável internacionalmente de 90% (EMEA, 2004; HOLDSWORTH *et al.*, 2006).

Em São João da Boa Vista/SP, a ivermectina 0,5% não superou 90% de eficácia em nenhum momento (Tabela 4A). No 3º, 7º e 21º DPT os índices de eficácia foram superiores a 80%. No 28º DPT os percentuais decresceram acentuadamente, alcançando 0,0% de efetividade, tanto aritmética quanto geométrica, sendo encerrado o estudo.

A formulação avaliada em Córrego Fundo/MG alcançou eficácia carrapaticida superior a 90% apenas no 14º DPT (Apêndice: Tabela 8A). No 21º DPT, manteve índice de eficácia superior a 80%. No 28º DPT os percentuais decresceram drasticamente, atingindo eficácia de 60,59%, o que levou ao término da avaliação experimental. No experimento III (Pains/MG), a formulação supracitada não alcançou eficácia carrapaticida superior a 80% em nenhuma data experimental (Tabela 12A), atingindo eficácia máxima de 77,44% no 3º DPT. No 28º DPT o percentual de eficácia foi de 23,20%, considerada a última data experimental.

Todos os resultados obtidos por esses três experimentos estão resumidos na Tabela 3:

Tabela 3. Dados referentes à eficácia obtida pelos três estudos avaliando ivermectina 0,5% "pour-on" contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* parasitando bovinos naturalmente infestados.

Ivermectina 0,5%	Eficácia máxima / DPT (aritmética)	Eficácia máxima / DPT (geométrica)	Eficácia média ao longo de todo estudo (aritmética)	Eficácia média ao longo de todo estudo (geométrica)	Eficácia média do 7º e 14º DPT (aritmética)	Eficácia média do 7º e 14º DPT (geométrica)
São João da Boa Vista/SP	74,21% / 3 DPT	83,93% / 21 DPT	51,35	64,98	55,30	79,03
Córrego Fundo/MG	87,64% / 14 DPT	92,12% / 14 DPT	73,73	75,53	83,55	85,93
Pains/MG	63,72% / 3 DPT	77,44% / 3 DPT	48,20	50,92	48,33	52,08
Valores médios (%)	75,19	84,50	57,76	63,81	62,39	72,35

5.2. Experimentos IV a VI: ivermectina 1% (200 µg/kg), via subcutânea

Os resultados referentes às contagens de fêmeas ingurgitadas, entre 4,5 a 8,0 mm de comprimento, localizadas no lado esquerdo dos bovinos experimentais, estão registrados nos Apêndices, nas Tabelas 13A, 14A, 17A, 18A, 21A e 22A (médias aritméticas e geométricas, respectivamente). Nas Tabelas 15A, 16A, 19A, 20A, 23A e 24A, também nos Apêndices, estão inseridas as contagens médias de ixodídeos e os percentuais de eficácia do composto avaliado (médias aritméticas e geométricas, respectivamente). As Figuras 4A, 5A e 6A (Apêndice) ilustram os percentuais de eficácia da formulação avaliada.

Em Formiga (MG), os índices médios de eficácia anti ixodídica da ivermectina 1%, no 7º e 14º DPT foram, respectivamente, de 64,29% e 61,97% (médias aritméticas) e 74,21% e 69,87% (médias geométricas). No segundo estudo com essa concentração de ivermectina, em Candeias/MG, as eficácias anti ixodídicas médias, no 7º e 14º DPT foram de 52,56% e 89,81% (médias aritméticas) e 54,79% e 93,03% (médias geométricas). Por fim, no terceiro estudo conduzido, em Vargem Grande do Sul/SP, as eficácias médias no 7º e 14º DPT foram, respectivamente, de 69,66% e 79,48% (médias aritméticas) e 69,79% e 79,74% (médias geométricas). Todos os percentuais não atingem o nível mínimo (95%) estabelecido pela Portaria 48 (BRASIL, 1997) para que um medicamento seja licenciado, no Brasil, como carrapaticida, e apenas um desses valores (14 DPT em Candeias/MG) atingiu a eficácia mínima aceitável internacionalmente de 90% (EMEA, 2004; HOLDSWORTH *et al.*, 2006). No entanto, a média entre os valores de 7 e 14 DPT não superou a eficácia mínima em nenhuma experimento.

A formulação em teste não alcançou eficácias carrapaticidas superiores a 80% ao longo de todo o período experimental (Apêndice: Tabela 16A) em Formiga/MG. No 7º DPT, o índice máximo de eficácia atingido foi de 74,21%. No 21º e 28º DPT os percentuais decresceram acentuadamente, atingindo 39,09% de eficácia, levando ao término do estudo.

No segundo estudo, a eficácia foi superior a 90% dos 14 aos 21 dias (93,03% e 91,69%), no entanto a eficácia ao longo das demais datas experimentais foi muito baixa, chegando aos 74,54% com 28 dias decorridos do tratamento, encerrando o estudo. No terceiro e último estudo com a ivermectina 1%, a eficácia média obtida

em cada data experimental não superou os 80% em nenhuma data experimental, chegando à nível mínimo de 45,35% no 28º DPT, definindo o término da avaliação experimental. Todos os principais resultados referentes a cada um desses três experimentos estão sintetizados na Tabela 4:

Tabela 4. Dados referentes à eficácia obtida pelos três estudos avaliando ivermectina 1% injetável contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* parasitando bovinos naturalmente infestados.

Ivermectina 1%	Eficácia máxima / DPT (aritmética)	Eficácia máxima / DPT (geométrica)	Eficácia média ao longo de todo estudo (aritmética)	Eficácia média ao longo de todo estudo (geométrica)	Eficácia média do 7º e 14º DPT (aritmética)	Eficácia média do 7º e 14º (geométrica)
Formiga/MG	64,29% / 7 DPT	74,21% / 7 DPT	51,05	56,69	63,13	72,04
Candeias/MG	89,81% / 14 DPT	93,03% / 14 DPT	67,78	69,15	71,19	73,91
Vargem Grande do Sul/SP	79,48% / 14 DPT	79,74% / 14 DPT	56,80	57,07	74,57	74,77
Valores médios (%)	77,86	82,33	58,54	60,97	69,63	73,57

5.3. Experimentos VII a XII: ivermectina 3,15% (630 µg/kg), via subcutânea

Os resultados das contagens de partenóginas de *R. (B.) microplus*, presentes no lado esquerdo dos bovinos experimentais, encontram-se registrados, nos Apêndices, nas Tabelas 25A, 29A, 33A, 37A, 41A e 45A (médias aritméticas) e 26A, 30A, 34A, 38A, 42A e 46A (médias geométricas). As contagens médias de ixodídeos e os percentuais de eficácia do composto avaliado estão sumarizados nas Tabelas 27A e 28A, 31A e 32A, 35A e 36A, 39A e 40A, 43A e 44A e 49A e 50A (médias aritméticas e geométricas, respectivamente) contidas no Apêndice, enquanto as Figuras 7A, 8A, 9A, 10A, 11A, e 12A (Apêndice) ilustram as informações destas tabelas.

A ivermectina 3,15% atingiu índices médios de eficácia anti ixodídica, no 7º e 14º DPT de 92,70% e 95,99% (médias aritméticas) e 93,95% e 97,22% (médias geométricas), respectivamente, em São José do Rio Pardo (SP). A média destes

valores supera o nível mínimo de 95% (95,59%) de eficácia, estabelecido pela Portaria 48 (BRASIL, 1997) como requisito para o licenciamento de um medicamento como carrapaticida no Brasil. Este foi o único, dentre os dez experimentos conduzidos, que obteve eficácia satisfatória.

Em Gastão Vidigal/SP, a formulação atingiu índices médios de eficácia (7º e 14º DPT) de 65,89% e 69,24% (médias aritméticas) e 67,63% e 77,07% (médias geométricas). Em Itirapuã/SP, os índices médios foram, respectivamente, de 20,22% e 15,92% (médias aritméticas) e 8,56% e 55,71% (médias geométricas). Em Patrocínio Paulista/SP, a formulação de ivermectina 3,15% atingiu eficácia anti ixodídica, no 7º e 14º DPT, de 37,61% e 50,87% (médias aritméticas) e 40,08% e 62,41% (médias geométricas), respectivamente. Em Arcos/MG, a referida formulação atingiu índices médios de eficácia contra o carrapato, respectivamente no 7º e 14º DPT, de 67,89% e 58,03% (médias aritméticas) e 78,59% e 78,51% (médias geométricas).

Por fim, em Divinópolis/MG, no último estudo conduzido, os índices médios de eficácia anti ixodídica da ivermectina 3,15%, no 7º e 14º DPT foram, respectivamente, de 32,69% e 45,12% (médias aritméticas) e 44,60% e 62,64% (médias geométricas). Todos os percentuais destes últimos cinco estudos não atingem o nível mínimo (95%) estabelecido pela Portaria 48 (BRASIL, 1997) para que um medicamento seja licenciado, no Brasil, como carrapaticida, ou a eficácia mínima aceitável internacionalmente de 90% (EMEA, 2004; HOLDSWORTH *et al.*, 2006).

No primeiro estudo com essa concentração de ivermectina, a formulação supracitada alcançou eficácia carrapaticida superior a 90% no 7º, 14º, 21º, 28º e 35º DPT (Apêndice: Tabela 28A). No 42º DPT o índice de eficácia da mesma foi de 77,50%, e no 3º e 49º DPT os percentuais de eficácia foram de 62,53% e 66,36%, respectivamente. Como aos percentuais de eficácia no 42º e 49º DPT foram inferiores a 80%, a avaliação experimental dos animais foi encerrada.

No estudo subsequente, em Gastão Vidigal/SP, a ivermectina alcançou eficácia carrapaticida superior a 90% apenas no 21º DPT e superior a 80% no 28º DPT (Apêndice: Tabela 32A), sendo esses os percentuais máximos de eficácia

obtidos. No 35º e 42º DPT os percentuais de eficácia foram de 75,02% e 29,57%, respectivamente.

Em seguida, em Itirapuã/SP, a formulação em teste não alcançou eficácias carrapaticidas superiores a 90% ao longo de todo o período experimental (Apêndice: Tabela 38A). No 28º e 35º DPT os índices de eficácia foram superiores a 80%. No 42º DPT os percentuais decresceram, atingindo 63,24% de eficácia, levando ao encerramento da avaliação experimental.

No quarto estudo utilizando a ivermectina 3,15%, em Patrocínio Paulista/SP, a formulação supracitada alcançou eficácia carrapaticida superior a 90% do 21º ao 49º DPT, chegando a 100% no 35º DPT (Apêndice: Tabela 40A). Apesar desses bons resultados, os mesmos surgiram de forma tardia e não atenderam as exigências dos guias internacionais que também exigem que essa eficácia seja superior à 95% na média do 7º e 14º DPT (MARCHIONDO *et al.*, 2007). No 63º DPT a eficácia foi de 68,55%.

Em Arcos/MG, a ivermectina 3,15% alcançou eficácia carrapaticida superior a 90% apenas no 21º DPT (Apêndice: Tabela 44A), superando os 80% de eficácia apenas no 28º DPT. No 35º e 42º DPT as eficácias foram de 78,81% e 79,20%, sendo então encerrada a avaliação experimental.

Por fim, no último estudo conduzido, em Divinópolis/MG, a formulação não alcançou eficácias superiores a 70% ao longo de todo o período experimental (Apêndice: Tabela 48A). No 35º DPT a formulação atingiu índice máximo de eficácia de 69,24%, no entanto, no 42º DPT esse percentual decresceu drasticamente, atingindo 35,49%, determinando o encerramento do estudo.

Todos os principais valores de eficácia obtidos, em cada um dos seis experimentos conduzidos com a ivermectina 3,15%, estão sintetizados na Tabela 5:

Tabela 5. Dados referentes à eficácia obtida pelos três estudos avaliando ivermectina 1% injetável contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* parasitando bovinos naturalmente infestados.

Ivermectina 3,15%	Eficácia máxima / DPT (aritmética)	Eficácia máxima / DPT (geométrica)	Eficácia média ao longo de todo estudo (aritmética)	Eficácia média ao longo de todo estudo (geométrica)	Eficácia média do 7º e 14º DPT (aritmética)	Eficácia média do 7º e 14º (geométrica)
São José do Rio Pardo/SP	95,99% / 14 DPT	97,22% / 14 DPT	82,69	84,99	94,34	95,59
Gastão Vidigal/SP	94,47% / 21 DPT	96,04% / 21 DPT	63,21	65,33	67,57	72,35
Irapuã/SP	49,51% / 28 DPT	84,82% / 35 DPT	29,99	54,06	18,07	32,14
Patrocínio Paulista/SP	100% / 35 DPT	100% / 35 DPT	73,40	76,77	44,24	51,24
Arcos/MG	83,72% / 21 DPT	90,33% / 21 DPT	64,34	75,16	62,96	78,55
Divinópolis/MG	55,16% / 35 DPT	69,24% / 35 DPT	34,61	47,15	38,91	53,62
Valores médios (%)	79,81	89,61	58,04	67,24	54,35	63,92

5.4. Definição da resistência

Como padrão para a definição da resistência foi utilizado o critério preconizado tanto pelo MAPA, para o licenciamento de antiparasitários, como por guias internacionais, avaliando a eficácia média entre os dias 7 e 14 pós-tratamento. Se esse valor médio fosse inferior a 90% (EMEA, 2004; HOLDSWORTH *et al.*, 2006) a cepa em questão seria considerada resistente. Esses valores estão expressos na Tabela 6.

Apenas uma das cepas testadas, em São José do Rio Pardo/SP, apresentou-se como sensível, com a ivermectina 3,15% (630 µg/kg) atingindo uma eficácia média de 95,59%. O pico ocorreu no dia +14, com 97,22%, mantendo-se superior a 95% por mais duas semanas. A mesma também superou os 90% de eficácia nos dias +7 e +35. Ainda assim, o período de proteção residual da ivermectina foi de apenas 35 dias. Em nenhuma das demais propriedades o percentual médio de eficácia sequer ultrapassou os 90%, índice de eficácia considerado aceitável pelos guias do “World Association for the Advancement of

Veterinary Parasitology”, W.A.A.V.P. (HOLDSWORTH *et al.*, 2006), e da Agência Europeia de Medicamentos (EMA, 2004).

Em um dos experimentos, 100% de eficácia foi obtido pela ivermectina 3,15% no município de Patrocínio Paulista, porém isso ocorreu em uma data mais tardia. Neste mesmo estudo, a eficácia da ivermectina só superou os 90% após 21 dias. Os valores de eficácia caíram abaixo de 90% após 56 dias, resultado também inferior ao previsto. Nos estudos realizados em Gastão Vidigal/SP e Arcos/MG, ambos com ivermectina 3,15%, os resultados foram superiores a 90% apenas no 21º dia pós-tratamento, atingindo 96,04% e 90,33%, respectivamente. Nos demais estudos avaliando essa concentração de ivermectina, os valores de eficácia foram de 84,82% no dia +35 em Itirapuã/SP e 69,24% no dia +35 em Divinópolis/MG.

A ivermectina 0,5% “pour-on” (500 µg/kg) atingiu eficácia superior a 90% em apenas uma data experimental de um dos três estudos conduzidos com essa concentração (92,12% no 14º dia pós-tratamento, em Córrego Fundo/MG). Nos outros dois estudos com essa concentração de ivermectina, as eficácias obtidas foram de 83,23% no dia +21 e 77,44% no dia +3, em São João da Boa Vista/SP e Pains/MG, respectivamente.

Por fim, a ivermectina 1% (200 µg/kg), testada em Formiga/MG, Candeias/MG e Vargem Grande do Sul/SP, atingiu eficácia máxima de 74,21% uma semana após o tratamento dos animais, 93,03% aos 14 DPT e 79,74% também no 14º DPT, respectivamente. Apenas no segundo estudo conduzido com essa concentração, os 90% de eficácia foram ultrapassados (93,03% e 91,69% aos 14 e 21 dias pós-tratamento, respectivamente), no entanto a eficácia média na data definida para a definição (7 e 14 DPT) foi de apenas 73,91%, mantendo-se próxima da média obtida pelos demais estudos.

Tabela 6. Classificação das cepas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* avaliadas, baseada na eficácia média do 7º e 14º dias pós-tratamento (médias geométricas) quanto à resistência à ivermectina.

Município (cepa)	Concentração de ivermectina	Eficácia (7 DPT)	Eficácia (14 DPT)	Eficácia média	Classificação da cepa
Formiga/MG	200 mcg/kg	74,21	69,87	72,04	Resistente
Candeias/MG	200 mcg/kg	54,79	93,03	73,91	Resistente
Vargem Grande do Sul/SP	200 mcg/kg	69,79	79,74	69,79	Resistente
São João da Boa Vista/SP	500 mcg/kg	81,38	76,68	79,03	Resistente
Córrego Fundo/MG	500 mcg/kg	79,74	92,12	85,93	Resistente
Pains/MG	500 mcg/kg	57,18	46,98	52,08	Resistente
São José do Rio Pardo/SP	630 mcg/kg	93,95	97,22	95,59	Sensível
Gastão Vidigal/SP	630 mcg/kg	67,63	77,07	72,35	Resistente
Itirapuã/SP	630 mcg/kg	8,56	55,71	32,14	Resistente
Patrocínio Paulista/SP	630 mcg/kg	40,06	62,41	51,24	Resistente
Arcos/MG	630 mcg/kg	78,59	78,51	78,55	Resistente
Divinópolis/MG	630 mcg/kg	44,60	62,64	53,62	Resistente

Os resultados das análises estatísticas realizadas, comparando as diferentes concentrações de ivermectina em cada data experimental, encontram-se expressas nas Figuras 2, 3 e 4.

Com relação aos estudos conduzidos no estado de São Paulo (Figura 2), é possível observar que no dia 0 todos os grupos foram estatisticamente similares. No 3º DPT apenas os animais tratados com a ivermectina 0,5% “pour-on” diferiram ($P \leq 0,05$) completamente dos demais. Do 7º ao 28º DPT todos os grupos tratados diferiram dos controles, apresentando algumas diferenças entre si. A partir do 35º DPT apenas a ivermectina 3,15% injetável persistiu, diferindo estatisticamente do controle até a última data experimental (63 DPT).

Em Minas Gerais (Figura 3), a situação se repetiu de forma similar, com a única diferença encontrando-se no fato de que os grupos tratados com as diferentes concentrações de ivermectina não diferiram entre si entre os dias 7 e 28. Nos dias 35 e 42 após o tratamento, apenas a ivermectina 3,15% persistiu, diferindo do controle em ambas as datas.

Analisando de uma forma geral todos os experimentos conduzidos em ambos os estados (Figura 4), é possível observar que no dia 0 todos os grupos mantiveram-se uniformes, sem qualquer variação estatística. No 3º DPT, apenas a

ivermectina 0,5% diferiu dos demais tratamentos. Entre o 7º e o 21º DPT todas as concentrações de ivermectina diferiram do controle, sem diferir entre si. No 28º DPT houve uma variação maior entre os grupos, com a ivermectina 0,5% apresentando valores mais próximos do controle e a ivermectina 3,15% diferindo de forma estatisticamente mais significativa.

Do 35º DPT em diante (até o 63º DPT), apenas a ivermectina 3,15% permaneceu demonstrando eficácia, diferindo estatisticamente do controle em todas as datas experimentais.

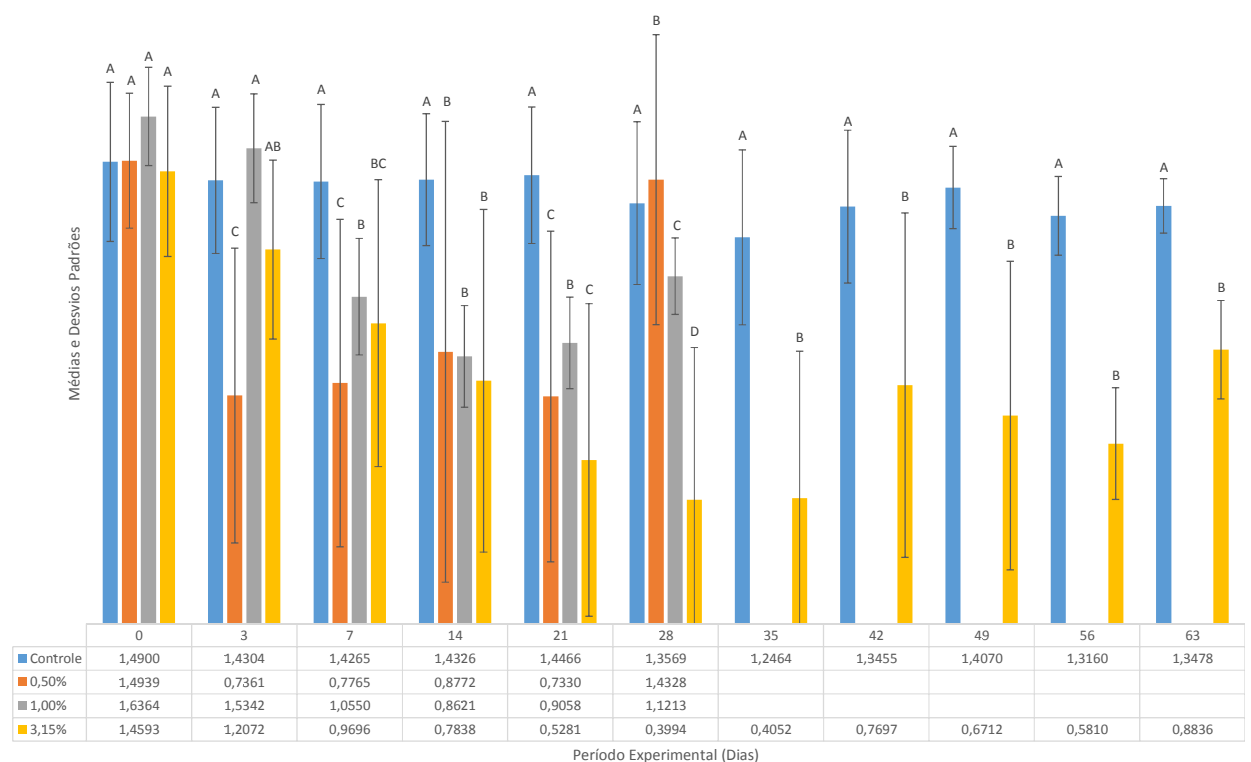


Figura 2. Resultado das comparações múltiplas das médias de contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratados em estudos realizados no estado de São Paulo. Jaboticabal, Brasil, 2013.

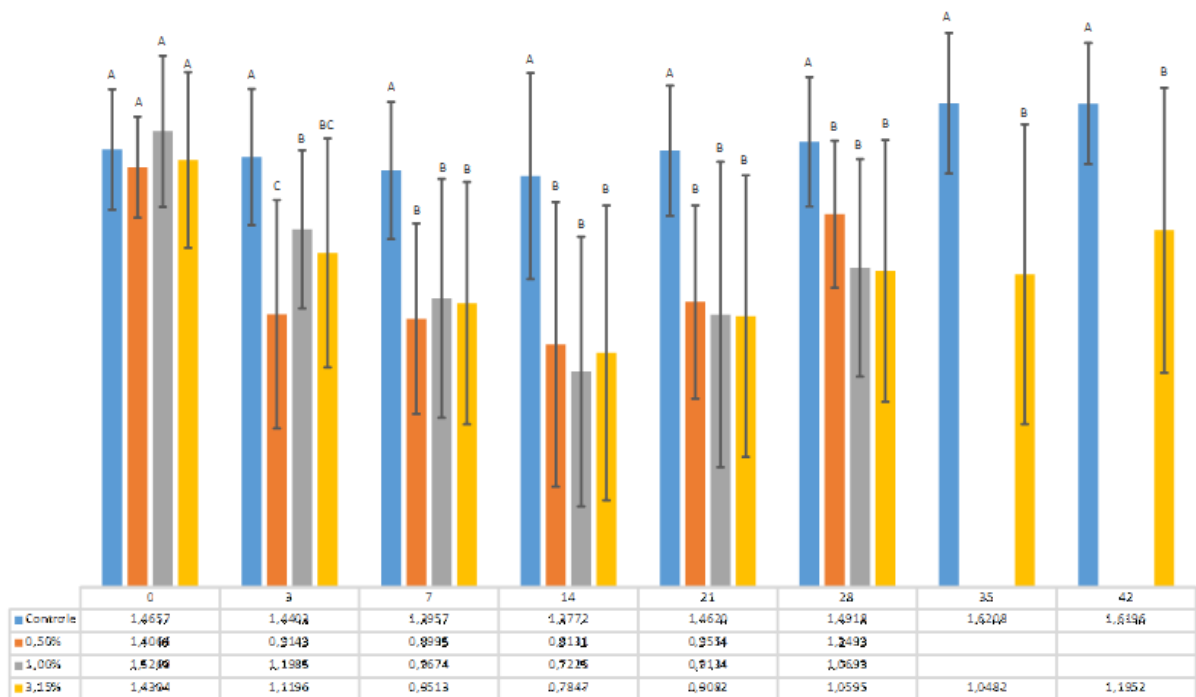


Figura 3. Resultado das comparações múltiplas das médias de contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratados em estudos realizados no estado de Minas Gerais. Jaboticabal, Brasil, 2013.

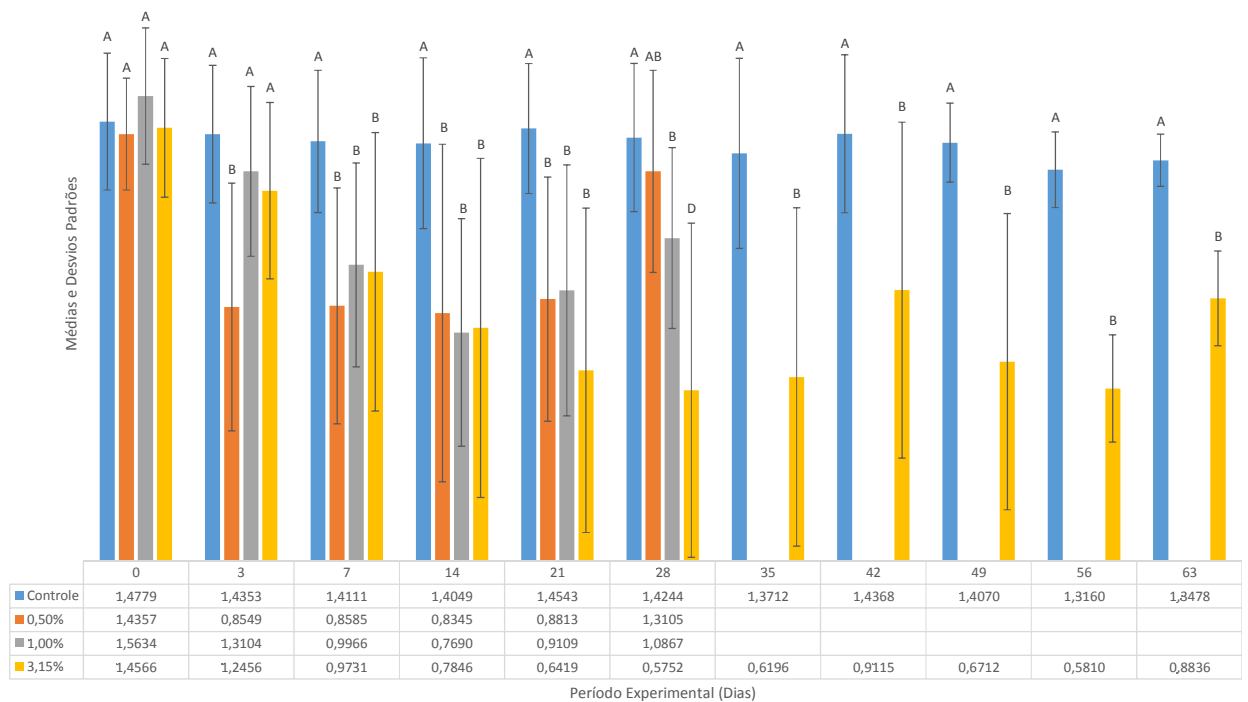


Figura 4. Resultado das comparações múltiplas das médias de contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratados em estudos realizados nos estados de São Paulo e Minas Gerais. Jaboticabal, Brasil, 2013.

6. DISCUSSÃO

O controle do carrapato bovino, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* é um problema mundial, agravado, com o passar dos anos, pelo desenvolvimento da resistência do mesmo aos principais fármacos utilizados com essa finalidade. As lactonas macrocíclicas, antiparasitários com atividade endectocida, surgiram como uma promissora alternativa para esse controle, mas o uso, muitas vezes de forma indiscriminada, principalmente da ivermectina, fez com que os relatos de resistência a esse princípio ativo fossem cada vez mais comuns entre produtores rurais e grupos de pesquisadores.

Visando o diagnóstico da resistência, diversas técnicas encontram-se disponíveis, sendo que os testes *in vitro* são mais amplamente utilizados devido à sua praticidade e à correlação positiva entre os resultados obtidos por eles e aqueles apresentados *in vivo* (SOUZA *et al.*, 2004). Uma das formas mais seguras para o monitoramento do surgimento da resistência é o uso de testes que acompanhem, mensurem e monitorem a eficácia da droga em questão (VERCRUYSSSE *et al.*, 2011). A detecção da ineficácia da ivermectina, doramectina e moxidectina, seguindo essa mesma metodologia *in vivo*, levou ao primeiro relato de resistência ao grupo das lactonas macrocíclicas (MARTINS & FURLONG, 2001). Testes *in vivo* (“Stall Test”) também foram utilizados como forma de diagnosticar a resistência de *R. (B.) microplus* ao fipronil no Uruguai (CUORE *et al.*, 2007).

Com este objetivo, o presente estudo utilizou o teste *in vivo* baseado na contagem de partenóginas, entre 4,5 e 8 mm de comprimento, presentes no lado esquerdo de bovinos naturalmente infestados (WILKINSON, 1955; WHARTON *et al.*, 1970). Esse teste foi selecionado devido ao fato de mimetizar a forma como os relatos iniciais de resistência são feitos, após a observação da permanência de instares de *R. (B.) microplus* em animais que foram tratados por um acaricida (SOUZA *et al.*, 2004), além de ser aceito por variados guias internacionais com o objetivo de analisar a eficácia de um fármaco (EMEA, 2004; HOLDSWORTH *et al.*, 2006) e fornecer um panorama fidedigno da situação que é encontrada pelo

produtores no seu dia a dia, até mesmo o surgimento de resistência (AMARAL, 1993).

Para essa análise, em animais naturalmente infestados por *R. (B.) microplus*, foi definida como padrão para o diagnóstico da resistência a média das contagens de carrapatos nos dias +7 e +14 pós-tratamento (CRAMER *et al.*, 1988; EMEA, 1994). De acordo com HITCHCOCK (1955a), mais de 95% de todos os carrapatos presentes no hospedeiro se desprendem do mesmo entre 20 e 26 dias após a infestação. Como as contagens são realizadas de forma semanal, isso justifica a seleção dos dias 7 e 14, pois nessas datas as partenóginas quantificadas são aquelas que receberam influência direta do tratamento. Na semana seguinte (D+21) a contagem estaria levando em conta partenóginas provenientes de ninfas que provavelmente infestaram o animal após o tratamento. Portanto, essas datas subsequentes são utilizadas para avaliação do efeito de proteção residual do fármaco e não de sua eficácia direta, ou consequente resistência dos carrapatos ao produto.

Sendo inferior a 90%, esse resultado indica que a ivermectina não obteve uma eficácia aceitável, conforme descrito na Portaria 48 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e em guias de referência internacionais (BRASIL, 1997; EMEA, 2004; HOLDSWORTH *et al.*, 2006). Apesar dos resultados da análise estatística realizada, comparando os dados primeiramente por estado e depois de uma forma geral, não indicarem inicialmente uma situação de resistência, a mesma pode ser diagnosticada de forma confiável ao se analisar os resultados específicos de cada propriedade.

Foram consideradas as médias geométricas, como forma de reduzir a grande discrepância entre contagens individuais e atingir um padrão de normalidade, tendo em vista que as populações de carrapatos em cada animal não são homogêneas (DOBSON *et al.*, 2009). Existe o risco de que o uso das médias geométricas possa, eventualmente, superestimar a eficácia (DOBSON *et al.*, 2009; VERCRUYSSSE *et al.*, 2011). No entanto, isso não apresentou influência significativa no presente estudo, tendo em vista que as conclusões teriam sido as mesmas, em todos os doze experimentos, se as médias aritméticas fossem adotadas.

Foram avaliadas doze propriedades distribuídas nos estados de São Paulo e Minas Gerais, principais representantes da bovinocultura na região Sudeste do Brasil, com rebanhos estimados em 10.506.430 e 20.332.335 cabeças, respectivamente (IBGE, 2012). Para a realização dos testes foram selecionados animais com uma contagem inicial, no dia -3, superior a 20 partenóginas no seu lado esquerdo (HOLDSWORTH *et al.*, 2006). Dentre todos os animais utilizados nos dez experimentos, 27% (54/200) apresentaram média de partenóginas no dia zero inferior a esse valor, porém a formação dos grupos experimentais, feita seguindo um padrão aleatório de randomização, manteve a média de todos os grupos dos experimentos, superior a 20 fêmeas ingurgitadas, garantindo a confiabilidade dos dados (HOLDSWORTH *et al.*, 2006).

Em todos os estudos, os animais foram devidamente pesados, e os tratamentos foram realizados de forma criteriosa, evitando o surgimento de falhas no mesmo, que pudessem interferir nos resultados obtidos. Sabe-se que a influência desses fatores na eficácia de um fármaco, e conseqüente desenvolvimento da resistência, é considerável. Isso foi comprovado por um estudo conduzido entre 2010 e 2011, no México, avaliando 53 propriedades, onde 75,5% das mesmas apresentavam algum grau de resistência à ivermectina, e 86,7% dos produtores não se preocupavam sequer em pesar os animais para administrar a dose adequadamente (FERNÁNDEZ-SALAS *et al.*, 2012b). Entre produtores rurais da Austrália cujas fazendas apresentavam resistência ao amitraz, 25% dos pecuaristas de leite e 54% dos de gado de corte não apresentavam qualquer preocupação com o controle dos carrapatos (FOIL *et al.*, 2004).

Inicialmente, em três propriedades selecionadas conforme a disponibilidade e adequação aos testes realizados, os animais foram tratados com uma formulação tópica (“pour-on”) à base de ivermectina 0,5% (Supramec Pour-on® - MSD Saúde Animal). Apesar de atingir uma alta concentração, 500 µg/kg, sabe-se que a ivermectina apresenta maior toxicidade aos artrópodes quando administrada de forma injetável, do que quando aplicada topicamente (RUGG *et al.*, 2005; LOPES *et al.*, 2013b), além de possuir eficácia inferior e menos persistente do que outros produtos aplicados pela via tópica, como flumetrina, fipronil ou fluazuron (GEORGE *et al.*, 2004). Portanto foi considerado como uma formulação com maior

probabilidade emergente de resistência. Nos três estudos, conduzidos em propriedades de São João da Boa Vista/SP, Córrego Fundo/MG e Pains/MG, os percentuais médios de eficácia obtidos entre o 7º e o 14º dia foram de 79,03%, 85,93% e 52,08%, respectivamente. Em um estudo conduzido em Uruguaiana, no Rio Grande do Sul, CRAMER *et al.* (1988), mesmo não diagnosticando a resistência, obtiveram uma eficácia média de apenas 85% ao testar ivermectina nessa mesma concentração e via de administração (0,5% “pour on”).

Um estudo recente, avaliando essa concentração de ivermectina pelo teste de imersão de adultos, em sete municípios do estado da Bahia, obteve eficácia de 100% em todos os casos (RAYNAL *et al.*, 2013). No entanto, a diluição do acaricida foi realizada da mesma forma que a diluição de outros produtos utilizados como pulverização. Sabe-se que no caso de produtos “pour-on” ou injetáveis, a diluição para testes *in vitro* deve ser feita de forma apropriada, em veículos específicos e padronizados para cada situação (SABATINI *et al.*, 2001; CASTRO-JANER *et al.*, 2011; KLAFKE *et al.*, 2012).

Em uma das propriedades, em Formiga/MG foi avaliada a ivermectina 1% injetável (Ivomec Injetável® - Merial Saúde Animal - 200 µg/kg). A resistência de *R. (B.) microplus* a essa concentração de ivermectina já é previamente conhecida, tanto por relatos de diversos produtores rurais ao redor do país (KLAFKE *et al.*, 2010) quanto por estudos prévios conduzidos no Vale do Paraíba/SP, utilizando o teste de imersão de larvas em duas diferentes cepas de carrapatos e diagnosticando efetivamente a resistência de ambas através da determinação da LC₅₀ (KLAFKE *et al.*, 2006).

Além dessa propriedade, a ivermectina 1% foi avaliada também em Candeias/MG e Vargem Grande do Sul/SP, totalizando três experimentos. O percentual de eficácia (dias +7 e +14) obtido, em uma média desses três estudos, foi de 73,57%, valor muito próximo ao obtido pela ivermectina 0,5% tópica, se considerarmos uma média entre os três experimentos com a mesma (72,35%). Este resultado é similar ao obtido por PEREIRA (2009), ao testar a eficácia da ivermectina 1% via subcutânea em bovinos do Vale do Paraíba, São Paulo, usando a mesma metodologia *in vivo* baseada na contagem de partenóginas em animais naturalmente infestados, obtendo uma eficácia média (entre +7 e +14) de 77%. Apesar de não

diagnosticar efetivamente a resistência, o autor levanta esta possibilidade como explicação para a baixa eficácia obtida.

KLAFKE (2011), ao avaliar a eficácia da ivermectina 1% injetável, também em bovinos naturalmente infestados, em Pindamonhangaba/SP, obteve uma eficácia média de 73,08%, também condizente com os valores avaliados no presente estudo, porém sem diagnosticar efetivamente a resistência.

CAPRONI JR. *et al.* (1998), avaliando essa mesma concentração de ivermectina ao redor do Brasil, utilizando a mesma metodologia de avaliação *in vivo* de animais naturalmente infestados, encontrou resultados próximos ao do presente estudo, com uma eficácia média, entre os experimentos conduzidos, de 83,2% no 12º dia pós-tratamento e 63,8% no 28º dia pós-tratamento. Se levarmos em conta a média dos resultados apenas das 17 propriedades que eles avaliaram nos estados de SP e MG, os valores de eficácia são de 71,41% no dia +12 e 51,70% no dia +28, corroborando com o presente estudo. De forma geral estes autores observaram que em apenas 20, das 56 propriedades avaliadas, a ivermectina obteve eficácia superior a 90%, sendo que em outras 15 propriedades essa eficácia foi inferior a 50%. No estado de Minas Gerais, a ivermectina superou os 90% de eficácia em apenas duas de 10 propriedades, enquanto em São Paulo isso ocorreu em duas de sete propriedades. Mais uma vez os autores não diagnosticaram de forma conclusiva a resistência.

Em Uruguaiana/RS, a eficácia média da ivermectina a 200 µg/kg administrada pela via subcutânea foi de 80%, sendo também condizente com os valores aqui obtidos (CRAMER *et al.*, 1988).

Resultados inferiores aos encontrados no presente estudo também foram obtidos por MARTINS (2006) em um teste realizado em 2001, em Eldorado do Sul/RS onde, mesmo obtendo, com seis dias decorridos do tratamento dos animais com ivermectina, eficácia de 93,50%, ao fim do estudo a eficácia média obtida foi de apenas 65,91%. O autor utilizou um teste de estábulo para a avaliação dessa eficácia e selecionou uma cepa de *R. (B.) microplus* (São Gabriel) que apresentava relatos de ineficácia da ivermectina a campo.

No entanto, esses dados divergem daqueles encontrados por MARQUES *et al.* (1995), que observaram, utilizando a avaliação *in vivo* de animais naturalmente

infestados (contagem de partenóginas), em Uberlândia/MG, eficácia máxima (100%) com 8 dias decorridos do tratamento e 99,53% de eficácia uma semana depois. A média entre esses valores é de 99,76%, muito acima da exigência mínima para registro de um acaricida (95%). Essa discrepância é possivelmente explicada pelo grande período de tempo decorrido entre esses experimentos. Nesse intervalo de 18 anos seria esperado que o fenômeno da resistência de *R. (B.) microplus* à ivermectina se difundisse de forma muito mais ampla.

Em 2011, um estudo foi conduzido em Rondônia, utilizando o teste de imersão de adultos para avaliar 106 populações de carrapatos coletados em cinco municípios onde os produtores haviam relatado dificuldades no controle. A ivermectina 1% injetável apresentou uma eficácia média de 97,61%, sendo que a mesma variou de 86,84% a 100%, não indicando a presença da resistência (BRITO *et al.*, 2011). No entanto, todas as populações avaliadas nesse estudo eram oriundas de propriedades leiteiras, onde a maior parte dos tratamentos era realizada com piretróides sintéticos (87,3%) e para as quais o uso de ivermectina não é recomendado (animais em lactação). Esses fatores indicam uma baixa utilização de ivermectina na rotina dos produtores, tornando improvável a disseminação da resistência sob essas condições.

DAVEY *et al.* (2005) observaram, em estudo *in vivo* de infestação artificial ("Stall Test") conduzido no estado do Texas, Estados Unidos, uma eficácia de 94,8% para essa concentração de ivermectina (200 µg/kg). Nesse estudo os autores utilizaram bovinos sem contato prévio com *R. (B.) microplus*, sendo os mesmos infestados com uma cepa não identificada de carrapatos. O mais provável é que essa cepa não tinha qualquer contato prévio com a ivermectina, levando em conta a descrição dos autores, de que esse fármaco seria uma alternativa inexplorada para o controle de carrapatos na fronteira do país.

Por fim, em seis propriedades, nos municípios de São José do Rio Pardo/SP, Gastão Vidigal/SP, Itirapuã/SP, Patrocínio Paulista/SP, Arcos/MG e Divinópolis/MG, foi testada a ivermectina 3,15% injetável (Ivomec Gold® - Merial Saúde Animal), que atinge a concentração de 630 µg/kg. Apesar dessa considerável concentração do fármaco, apenas um dos testes realizados evidenciou uma cepa de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* ainda sensível à ivermectina, tendo sido encontrada uma

eficácia média, entre as duas primeiras semanas pós-tratamento, de 95,59%. Nos demais estudos, os valores obtidos foram de 72,35%, 32,14%, 51,24%, 78,55% e 53,62%, respectivamente. No entanto, analisando a média de todos esses seis resultados, é possível constatar que o valor permanece razoavelmente próximo ao daquele obtido pelas demais concentrações de ivermectina, sendo ainda inferior às mesmas: 63,91%.

Esses resultados são semelhantes aos obtidos por LOPES *et al.* (2013b), que obtiveram uma eficácia média de 77,88% para essa mesma concentração de ivermectina (3,15%) ao avaliarem a performance reprodutiva de teleóginas coletadas de animais artificialmente infestados e tratados com o fármaco em questão (“Stall Test”). Novamente, os autores não diagnosticaram a eficácia, mas acreditam que esta possa ser um fator decisivo para a diminuição na eficácia.

No entanto, DAVEY *et al.* (2010), que testaram essa concentração de ivermectina no estado do Texas, Estados Unidos, em bovinos experimentalmente infestados (“Stall Test”), atingiram eficácia média de 99,9% no 14^o dia pós-tratamento. Isso é possivelmente explicado pelo fato do tratamento a eventuais infestações por *R. (B.) microplus* na região serem tratados obrigatoriamente com coumaphós, um acaricida organofosforado, impedindo assim o desenvolvimento da resistência dos mesmos à ivermectina (DAVEY *et al.*, 2010; LOPES *et al.*, 2013b).

Em São José do Rio Pardo/SP, a cepa avaliada apresentou-se como sensível, com a ivermectina 3,15% (630 µg/kg) atingindo uma eficácia média de 95,59%. O pico ocorreu no dia +14, com 97,22%, superando os 90% de eficácia entre os dias +7 à +35. Ainda assim, o período de proteção residual da ivermectina foi de apenas 35 dias, valor muito inferior ao descrito por DAVEY *et al.* (2010), que observou um pico plasmático de ivermectina, em animais tratados com essa mesma dose, de até 70 dias, sendo que a droga manteve, durante esse período, eficácia considerável. Isso é, possivelmente, um indicativo de que essa população apresenta uma resistência em desenvolvimento.

Em um cenário de resistência, a exposição ao pico plasmático de ivermectina na primeira semana que segue o tratamento leva a uma seleção dos indivíduos que apresentam uma resistência monogênica. Conforme essa concentração de ivermectina decresce, passa a permitir a sobrevivência tanto de indivíduos com

resistência monogênica quanto poligênica. A partir de uma data mais tardia, geralmente após 28 DPT, a concentração sérica de ivermectina é insuficiente até para eliminar parasitos sensíveis, apresentando-se como subletal para os mesmos, favorecendo a seleção de resistência (KLAFKE, 2011).

Em nenhuma das demais propriedades o percentual médio de eficácia sequer ultrapassou os 90%, índice de eficácia considerado aceitável pelos guias da W.A.A.V.P. (HOLDSWORTH *et al.*, 2006) e da Agência Europeia de Medicamentos (EMA, 2004).

Acreditava-se, inicialmente, que um aumento na concentração sérica de um fármaco seria uma alternativa para o controle da resistência dos parasitos ao mesmo. Essa técnica, denominada “estratégia de saturação”, visa eliminar os indivíduos resistentes de uma população antes que os mesmos possam copular (SUTHERST & COMINS, 1979). O presente estudo contradiz essa ideia, pois mesmo aumentando a concentração de ivermectina administrada, de 200 µg/kg para 500 µg/kg e, posteriormente, para 630 µg/kg, não houve aumento na eficácia média obtida pelos estudos, sendo que o que ocorreu de fato foi um decréscimo nesses valores (73,57%, 72,35% e 63,91%, respectivamente).

Estes dados reforçam a afirmação de PEREZ-COGOLLO *et al.* (2010b), que levantaram a suspeita de que um aumento na concentração das lactonas macrocíclicas leva a um maior período de carência nos tecidos e, conseqüentemente, uma seleção mais rápida de indivíduos resistentes ao estender a exposição destes à doses não terapêuticas. Isso é reforçado pelos resultados obtidos por LOPES *et al.* (2013a) ao avaliar essa concentração de ivermectina contra nematódeos gastrointestinais. De forma simples, o aumento da dose nada mais é do que uma alternativa de controle em curto prazo, pois se sabe que a resistência a essas concentrações mais altas logo volta a se instalar.

Apesar das diversas pesquisas voltadas para o controle alternativo do carrapato bovino, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, o controle químico, baseado nos ectoparasiticidas persiste como a principal arma para seu combate efetivo (MARTINS, 2006). Esse fator torna essencial o acompanhamento constante da disseminação da resistência, principalmente para seu diagnóstico precoce, visando preservar a eficácia de determinados princípios ativos.

O desenvolvimento de novas metodologias para um diagnóstico mais específico, precoce e confiável da resistência, como a utilização de marcadores moleculares ou bioensaios enzimáticos, representam a principal esperança para o surgimento de futuros programas que permitam um controle da disseminação da resistência (KLAFKE, 2011). Novas tecnologias, como o pirosequenciamento, abrem um vasto campo de pesquisas nessa área. Ainda são necessários muitos esclarecimentos sobre as avermectinas e a resistência de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* às mesmas na tentativa de uma melhor compreensão dos mecanismos de resistência à nível de campo.

7. CONCLUSÕES

1. Considerando os resultados de eficácia, baseando-se tanto nas médias aritméticas quanto nas geométricas (priorizadas no presente estudo), obtidas pelas diferentes concentrações de ivermectina (200, 500 e 630 µg/Kg), é possível inferir que a resistência de *R. (B.) microplus* a esse fármaco está amplamente disseminada nos estados de São Paulo e Minas Gerais, sendo diagnosticada em 91,67% (11/12) das propriedades avaliadas.
2. Baseando-se nos resultados de eficácia obtidos com a utilização do teste controlado (contagem direta de partenóginas entre 4,5 e 8 mm em bovinos naturalmente infestados), verifica-se que este método *in vivo* possibilitou diagnosticar com grande fidedignidade cepas de *R. (B.) microplus* resistentes à ivermectina.
3. A resistência antiparasitária é uma realidade nacional e mundial, cujas perspectivas atuais são altamente desfavoráveis, tornando prementes os avanços nas pesquisas em busca de novas metodologias que possibilitam o diagnóstico mais precoce da resistência, e conseqüentemente, permitam a escolha de princípios ativos mais eficazes no seu controle, de forma simples e com custos reduzidos.

8. REFERÊNCIAS

AMARAL, N. K. Guidelines for the evaluation of ixodicides against the cattle tick *Boophilus microplus* (Canestrini, 1887) (Acari: Ixodidae). **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 2, p. 144-151, 1993.

ANDREOTTI, R. **Situação atual da resistência do carrapato-do-boi *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* aos acaricidas no Brasil**. Campo Grande: Embrapa: CNPGC, 2010. 36 p. (Embrapa-CNPGC. Documentos, 180).

ARAGÃO, H.; FONSECA, F. Notas de ixodologia. VIII. Lista e chave para os representantes da fauna ixodológica brasileira. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 59, n. 2, p. 115-130, 1961.

AVMA. **AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition**. Schaumburg, IL: American Veterinary Medical Association, 2013. 102 p.

BLAGBURN, B. L.; DRYDEN, M. W. Biology, treatment, and control of flea and tick infestations. **Veterinary Clinics of Small Animals**, v. 39, p. 1173-1200, 2009.

BRANDER, G. C.; PUGH, D. M. **Veterinary applied pharmacology and therapeutics**. Third edition. New York: Macmillan Publishing Inc., 1977. p. 412-422.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Regulamento técnico para licenciamento e/ou renovação de licença de produtos antiparasitários de uso veterinário. Portaria nº 48 de 12 de maio de 1997**. Secretaria de Defesa Agropecuária. Diário Oficial (da) União. Brasília, 16 de maio de 1997. Seção I, n.92, p. 10165-10169.

BRITO, L. G.; BARBIERI, F. S.; ROCHA, R. B.; OLIVEIRA, M. C. S.; RIBEIRO, E. S. Evaluation of the efficacy of acaricides used to control the cattle tick, *Rhipicephalus microplus*, in dairy herds raised in the Brazilian Southwestern Amazon. **Veterinary Medicine International**, v. 2011, p. 1-6, 2011.

BRIZUELA, C. M.; ORTELLADO, C. A.; SANCHEZ, T. I.; OSORIO, O.; WALKER, A. R. Formulation of integrated control of *Boophilus microplus* in Paraguay: analysis of natural infestations. **Veterinary Parasitology**, v. 63, p. 95-108, 1996.

BURG, R. W.; MILLER, B. M.; BAKER, E. E.; BIRNBAUM, J.; CURRIE, S. A.; HARTMAN, R.; KONG, Y.; MONAGHAN, R. L.; OLSON, G.; PUTTER, I.; TUNAC, J. B.; WALLICK, H.; STAPLEY, E. O.; OIWA, R.; OMURA, S. Avermectins, New Family of Potent Anthelmintic Agents: Producing Organism and Fermentation. **Antimicrobial Agents and Chemoterapy**, v. 15, n. 3, p. 361-367, 1979.

CABONI, P.; SAMMELSON, R. E.; CASIDA, J. E. Phenylpyrazole insecticide photochemistry, metabolism, and GABAergic action: Ethiprole compared with Fipronil. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, p. 7055-7061, 2003.

CAPRONI JR., L.; UMEHARA, O.; MORO E.; GONÇALVES, L. C. B. Field efficacy of doramectin and ivermectin against natural infestation of the cattle tick *Boophilus microplus*. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 7, n. 2, p. 151-155, 1998.

CASTRO-JANER, E. A. **Resistência de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) a Fipronil: Padronização de bioensaios *in vitro*, detecção de resistência em populações de campo e avaliação sobre resistência cruzada com outras drogas**. 2010. 118 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

CASTRO-JANER, E.; RIFRAN, L.; GONZÁLEZ, P.; NIELL, C.; PIAGGIO, J.; GIL, A.; SCHUMAKER, T. T. S. Determination of the susceptibility of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) to ivermectin and fipronil by Larval Immersion Test (LIT) in Uruguay. **Veterinary Parasitology**, v. 178, p. 148-155, 2011.

CATTO, J. B.; ANDREOTTI, R.; KOLLER, W. W. **Atualização sobre o controle estratégico do carrapato-do-boi**. Campo Grande: Embrapa: CNPGC, 2010. 6 p. (Embrapa-CNPGC. Comunicado técnico, 123).

CHEVILLON, C.; DUCORNEZ, S.; DE MEEÛS, T.; KOFFI, B. B.; GAÏA, H.; DELATHIÈRE, J. M.; BARRÉ, N. Accumulation of acaricide resistance mechanisms in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) populations from New Caledonia Island. **Veterinary Parasitology**, v. 147, p. 276-288, 2007.

CHIU, S. H. L.; GREEN M. J.; BAYLIS. F. P.; ELINE. D.; ROSEGAY. A.; MERIWETHER. H.; JACOB. T. A. Absorption, tissue distribution and excretion of tritium-labeled ivermectin in cattle, sheep and rat. **Journal of Agriculture Food and Chemistry**, v. 38, n. 11, p. 2072-2078, 1990.

CID, Y. P.; MAGALHÃES, V. S.; SILVA, D. D.; LAMBERT, M. M.; SCOTT, F. B. Eficácia *in vitro* de lactonas macrocíclicas sobre teleóginas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae). **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 32, supl. 1, p. 7-10, 2010.

CLARK, J. M.; SCOTT, J. G.; CAMPOS, F. BLOOMQUIST, J. R. Resistance to avermectins: Extent, mechanisms, and management implications. **Annual Review of Entomology**, v. 40, p. 1-30, 1994.

CORRÊA, R. R.; BUZZULINI, C.; TEIXEIRA, W. F. P.; CRUZ, B. C.; MACIEL, W. G.; REZENDE, M. L. G.; CASSOL, D. M. S.; RIZZI, V. G.; ONIZUKA, M. K. V.; COSTA, A. J. Eficácia acaricida da nova associação cipermetrina 15% + clorpirifós 30% + fenthion 15%* no tratamento de bovinos experimentalmente infestados com *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. **A Hora Veterinária**, v. 33, edição extra 8, p. 10-13, 2013.

COSTA, A. J, BORGES, F. A. Controle de endoparasitos em bovinos de corte. **Bovinocultura de corte**, v.2, p.1149-1170, 2010.

COSTA, F. B.; VASCONCELOS, P. F. F.; SILVA, A. M. M.; BRANDÃO, V. M.; SILVA, I. A.; TEIXEIRA, W. C.; GUERRA, R. M. S. N.; SANTOS, A. C. G. Eficácia de fitoterápicos em fêmeas ingurgitadas de *Boophilus microplus* provenientes da mesorregião oeste do Maranhão, Brasil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 17, supl. 1, p. 83-86, 2008.

CRAMER, L. G.; CARVALHO, L. A. F.; BRIDI, A. A.; AMARAL, N. K.; BARRICK, R. A. Efficacy of topically applied ivermectin against *Boophilus microplus* (Canestrini, 1887) in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 29, p. 341-349, 1988.

CUORE, U.; TRELLES, A.; SANCHIS, J.; GAYO, V.; SOLARI, M. A. Primer diagnostico de resistencia al Fipronil en la garrapata común del ganado *Boophilus microplus*. **Veterinaria (Montevideo)**, v. 42, p. 35-41, 2007.

DAVEY, R. B.; MILLER, J. A.; GEORGE, J. E.; MILLER, R. J. Therapeutic and persistent efficacy of a single injection treatment of ivermectin and moxidectin against *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) on infested cattle. **Experimental and Applied Acarology**, v. 35, p. 117-129, 2005.

DAVEY, R. B.; GEORGE, J. E.; MILLER, R. J. Comparison of the reproductive biology between acaricide-resistant and acaricide-susceptible *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae). **Veterinary Parasitology**, v. 139, p. 211-220, 2006.

DAVEY, R. B.; POUND, J. M.; MILLER, J. A.; KLAVONS, J. A. Therapeutic and persistent efficacy of a long-acting (LA) formulation of ivermectin against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) and sera concentration through time in treated cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 169, p. 149-156, 2010.

DE CASTRO, J. J. Sustainable tick and tickborne disease control in livestock improvement in developing countries. **Veterinary Parasitology**, v. 71, p. 77-97, 1997.

DOBSON, R. J.; SANGSTER, N. C.; BESIÉR, R. B.; WOODGATE, R. G. Geometric means provide a biased efficacy result when conducting a faecal egg count reduction test (FECRT). **Veterinary Parasitology**, v. 161, p. 162-167, 2009.

DRUMMOND, R. O.; ERNST, S. E.; TREVINO, J. L.; GLADNEY, W. J.; GRAHAM, O. H. *Boophilus annulatus* and *Boophilus microplus*: laboratory test of insecticides. **Journal of Economical Entomology**, v. 66, p. 130–133, 1973.

EMEA. **Demonstration of Efficacy of Ectoparasiticides. Guideline 7AE17a**. Londres: [s.n.], 1994, 8 p.

EMEA. **Guideline on Specific Efficacy Requirements for Ectoparasiticides in Cattle**. Londres: [s.n.], 2004, 10 p.

FAO. **Resistencia a los antiparasitarios: Estado actual com énfasis em América Latina**. Roma: Food and Agriculture Organization, 2003 Disponível em: <<http://www.fao.org/docrep/006/y4813s/y4813s03.htm>>. Acesso em: 07 set. 2011.

FAO. **Guidelines: Resistance Management and Integrated Parasite Control in Ruminants**. Roma: Food and Agriculture Organization, 2004. Disponível em: <<ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/010/ag014e>>. Acesso em: 11 out. 2011.

FAO. **Codex Alimentarius**. Roma: Food and Agriculture Organization, 2010. Disponível em: <<http://www.codexalimentarius.net/vetdrugs/data/index.html>>. Acesso em: 04 maio 2012.

FERNÁNDEZ-SALAS, A.; REDRÍGUEZ-VIVAS, R. I.; ALONSO-DÍAZ, M. A. First report of a *Rhipicephalus microplus* tick population multi-resistant to acaricides and ivermectin in the Mexican tropics. **Veterinary Parasitology**, v. 183, p. 338-342, 2012a.

FERNÁNDEZ-SALAS, A.; REDRÍGUEZ-VIVAS, R. I.; ALONSO-DÍAZ, M. A.; BASURTO-CAMBEROS, H. Ivermectin resistance status and factors associated in *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae) populations from Veracruz, Mexico. **Veterinary Parasitology**, v. 190, p. 210-215, 2012b.

FFRENCH-CONSTANT, R. H.; DABORN, P. J.; LE GOFF, G. The genetics and genomics of insecticide resistance. **TRENDS in Genetics**, v. 20, n. 3, p. 163-170, 2004.

FOIL, L. D.; COLEMAN, P.; EISLER, M.; FRAGOSO-SANCHEZ, H.; GARCIA-VAZQUEZ, Z.; GUERRERO, F. D.; JONSSON, N. N.; LANGSTAFF, I. G.; LI, A. Y.; MACHILA, N.; MILLER, R. J.; MORTON, J.; PRUETT, J. H.; TORR, S. Factors that influence the prevalence of acaricide resistance and tick-borne diseases. **Veterinary Parasitology**, v. 125, p. 163-181, 2004.

FRISCH, J. E. Towards a permanent solution for controlling cattle ticks. **International Journal for Parasitology**, v. 29, p. 57-71, 1999.

GARCIA, M. V.; MONTEIRO, A. C.; SZABÓ, M. P. J.; MOCHI, D. A.; SIMI, L. D.; CARVALHO, W. M.; TSURUTA, S. A.; BARBOSA, J. C. Effects of *Metarhizium anisopliae* fungus on off-host *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* from tick-infested pasture under cattle grazing in Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 181, p. 267-273, 2011.

GEARY, T. G.; THOMPSON, D. P. Development of antiparasitic drugs in the 21st Century. **Veterinary Parasitology**, v. 11, p. 167-184, 2003.

GEORGE, J. E. Present and future technologies for tick control. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 916, p. 583-588, 2000.

GEORGE, J. E.; POUND, J. M.; DAVEY, R. B. Chemical control of ticks on cattle and the resistance of these parasites to acaricides. **Parasitology**, v. 129, p. 353-366, 2004.

GUERRERO, F. D.; DAVEY, R. B.; MILLER, R. J. Use of an allele-specific polymerase chain reaction assay to genotype pyrethroid resistant strains of *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae). **Journal of Medical Entomology**, v. 38, n. 1, p. 44-50, 2001.

GUERRERO, F. D.; PRUETT, J. H. Status and future prospects for molecular diagnosis of acaricide resistance in *Boophilus microplus*. **Trends in Entomology**, v. 3, p. 97-103, 2003.

GUERRERO, F. D.; LOVIS, L.; MARTINS, J. R. Acaricide resistance mechanisms in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 21, p. 1-6, 2012.

GUNASEKARA, A. S.; TRUONG, T.; GOH, K. S.; SPURLOCK, F.; TJEERDEMA, R. S. Environmental fate and toxicology of fipronil. **Journal of Pest Science**, v. 32, p. 189-199, 2007.

HAINZL, D.; CASIDA, J. E. 1996. Fipronil insecticide: Novel photochemical desulfinylation with retention of neurotoxicity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 93, p. 12764-12767.

HITCHCOCK, L. F. Studies on the parasitic stages of the cattle tick, *Boophilus microplus* (Canestrini) (Acarina: Ixodidae). **Australian Journal of Zoology**, v. 3, n. 2, p. 145-155, 1955a.

HITCHCOCK, L. F. Studies on the non-parasitic stages of the cattle tick, *Boophilus microplus* (Canestrini) (Acarina: Ixodidae). **Australian Journal of Zoology**, v. 3, n. 3, p. 295-311, 1955b.

HORAK, I. G.; CAMICAS, J. L.; KEIRANS, J. E. The Argasidae, Ixodidae and Nuttalliellidae (Acari: Ixodida): a world list of valid tick names. **Experimental and Applied Acarology**, v. 28, p. 27-54, 2002.

HOLDSWORTH, P. A.; KEMP, D.; GREEN, P.; PETER, R. J.; DE BRUIN, C.; JONSSON, N. N.; LETONJA, T.; REHBEIN, S.; VERCRUYSSSE, J. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) guidelines for evaluating the efficacy of acaricides against ticks (Ixodidae) on ruminants. **Veterinary Parasitology**, v. 136, p. 29-43, 2006.

IBGE. **Produção da Pecuária Municipal 2009**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2009. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 29 jun. 2011.

IBGE. **Censo Agropecuário 2006. Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Segunda Apuração**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2012. 774 p.

JACKSON, H. C. Ivermectin as a systemic insecticide. **Parasitology Today**, v.5, n. 5, p. 146-156, 1989.

JONSSON, N.N.; MILLER, R.J.; ROBERTSON, J.L. Critical evaluation of the modified-adult immersion test with discriminating dose bioassay for *Boophilus microplus* using American and Australian isolates. **Veterinary Parasitology**, v. 146, p. 307–315, 2007.

KAPS, M.; LAMBERSON, W. R. **Biostatistics for Animal Sciences**. United Kingdom: CABI Publishing, 2004. p. 218-219.

KLAFKE, G. M.; SABATINI, G. A.; ALBUQUERQUE, T. A.; MARTINS, J. R.; KEMP, D. H.; MILLER, R. J.; SCHUMAKER, T. T. S. Larval immersion tests with ivermectin in populations of the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) from State of Sao Paulo, Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 142, p. 386-390, 2006.

KLAFKE, G. M.; ALBUQUERQUE, T. A.; MILLER, R. J.; SCHUMAKER, T. T. S. Selection of an ivermectin-resistant strain of *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae) in Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 168, p. 97-104, 2010.

KLAFKE, G. M. **Diagnóstico e mecanismos de resistência a ivermectina em *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae)**. 2011. 120 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

KLAFKE, G. M.; CASTRO-JANER, E.; MENDES, M. C.; NAMINDOME, A.; SCHUMAKER, T. T. S. Applicability of *in vitro* bioassays for the diagnosis of ivermectin resistance in *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). **Veterinary Parasitology**, v. 184, p. 212-220, 2012.

KUMAR, S.; PAUL, S.; SHARMA, A. K.; KUMAR, R.; TEWARI, S. S.; CHAUDHURI, P.; RAY, D. D.; RAWAT, A. K. S.; GHOSH, S. Diazinon resistant status in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* collected from different agro-climatic regions of India. **Veterinary Parasitology**, v. 181, p. 274-281, 2011.

LITTELL, R. C.; HENRY, P. R.; AMMERMAN, C. B. Statistical analysis of repeated measures data using SAS procedures. **Journal of Animal Science**, v. 76, p. 1216-1231, 1998.

LO, P. A., FINK, D. W.; WILLIAMS, J. B.; BLODINGER, J. Pharmacokinetics studies of ivermectin: effect of formulation. **Veterinary Research Communications**, v. 9, p. 251- 268, 1985.

LONDRERSHAUSEN, M. Approaches to new parasiticides. **Pesticide Science**, v. 48, p. 269-292, 1996.

LOPES, W. D. Z.; SANTOS, T. R.; SAKAMOTO, C. A. M.; LIMA, R. C. A.; VALARELLI, R.L.; PAIVA, P.; COSTA, A. J. Persistent efficacy of 3.5% doramectin compared to 3.15% ivermectin against gastrointestinal nematodes in experimentally-infected cattle in Brazil. **Research in Veterinary Science**, v. 94, p. 290-294, 2013a.

LOPES, W. D. Z.; TEIXEIRA, W. F. P.; MATOS, L. V. S.; FELIPPELLI, G.; CRUZ, B. C.; MACIEL, W. G.; BUZZULINI, C.; FÁVERO, F. C.; SOARES, V. E.; OLIVEIRA, G. P.; COSTA, A. J. Effects of macrocyclic lactones on the reproductive parameters of engorged *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* females detached from experimentally infested cattle. **Experimental Parasitology**, v. 135, n. 1, p. 72-78, 2013b.

LOVIS, L.; MENDES, M. C.; PERRET, J.-L.; MARTINS, J. R.; BOUVIER, J.; BETSCHART, B.; SAGER, H. Use of the Larval Tarsal Test to determine acaricide resistance in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* Brazilian field populations. **Veterinary Parasitology**, v. 191, p. 323-331, 2013.

LYNN, R. C. Antiparasitic drugs. In: BOWMAN, D. D. **Parasitology for veterinarians**. 7. ed. W. B. Saunders, 1999. p. 235-274.

MAGALHÃES, H. M.; BOELTER, R.; SILVA, A. R. **Elementos de Farmacologia Veterinária**. Terceira edição. Porto Alegre: Editora Sulina, 1985. p. 169, 173-176.

MARCHIONDO, A. A.; HOLDSWORTH, P. A.; GREEN, P.; BLAGBURN, B. L.; JACOBS, D. E. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) guidelines for evaluating the efficacy of parasiticides for the treatment, prevention and control of flea and tick infestation on dogs and cats. **Veterinary Parasitology**, v. 145, p. 332-344, 2007.

MARCHIORI, C. H.; OLIVEIRA, A. T.; LINHARES, A. X. Coleoptera (insecta) e Macrochelidae (Acarina) associados a fezes de gado bovino no Estado de Goiás: constância, dominância e frequência mensal. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 67, n. 1, p. 49-54, 2000.

MARQUES, A. O.; ARANTES, G. J.; SILVA, C. R. Avaliação da eficácia da ivermectina a 1% (solução injetável), no tratamento de bovinos naturalmente infestados pelo carrapato *Boophilus microplus* (Canestrini, 1887) (Acari: Ixodidae) e mantios em pastagem. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 4, n. 2, p. 117-119, 1995.

MARTINS, J. R.; FURLONG, J. Avermectin resistance of the cattle tick *Boophilus microplus* in Brazil. **The Veterinary Record**, v. 149, p. 64, 2001.

MARTINS, J. R. Manejo da resistência aos carrapaticidas. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 13, p. 114-115, 2004.

MARTINS, J. R. S. **Carrapato *Boophilus microplus* (Can. 1887) (Acari: Ixodidae) resistente a ivermectina, moxidectina e doramectina. Rio Grande do Sul, Brasil.** 2006. 74 f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Medicina Veterinária Preventiva e Epidemiologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2006.

NARI, A. Estado actual de la resistencia de *Boophilus microplus* en America Latina y el Caribe. Perspectivas de aplicacion del control integrado. In: "30 AÑOS AL SERVICIO DE LA GANADERIA NACIONAL, 1975-2005", 2005, Jiutepec, Morelos, México.

NEBRASKA DEPARTMENT OF ENVIRONMENTAL QUALITY. **Environmental guidance document of disposal of animal carcasses**. Lincoln, NE: Nebraska Department of Environmental Quality, 2010, 2 p.

NOLAN, J. Mechanisms of resistance to chemicals in arthropod parasites of veterinary importance. **Veterinary Parasitology**, v. 18, p. 155-166, 1985.

NORMANDO, D.; TJÄDERHANE, L.; QUINTÃO, C. C. A. A escolha do teste estatístico – um tutorial em forma de apresentação em PowerPoint. **Dental Press Journal of Orthodontics**, v. 15, n. 1, p. 101-106, 2010.

NOVO, S. M. F.; MARTINS, T. A.; PAPPOTTI, K.; CIOFFI, B. M. S.; SARMENTO, A. L.; PEIXOTO, F. G. de M.; PORTO, E. P.; MELLO PEIXOTO, E. C. T. Utilização de homeopatia no controle de carrapato bovino. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 11, n. 1, p. 57, 2013.

OLIVEIRA, G. P.; COSTA, R. P.; MELLO, R. P.; MENEGUELI, C. A. Estudo ecológico da fase não parasítica de *Boophilus microplus* no Estado do Rio de Janeiro. **Arquivos da Universidade Federal Rural Do Rio de Janeiro**, v. 4, n. 1, p. 1-10, 1974.

OTRANTO, D.; LIA, R. P.; CANTACESSI, C.; GALLI, G.; PARADIES, P.; MALLIA, E.; CAPELLI, G. Efficacy of a combination of imidacloprid 10%/permetrina 50% versus fipronil 10%/(S)-methoprene 12%, against ticks in naturally infected dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 130, p. 293-304, 2005.

PEREIRA, C. D.; SOUZA, G. R. L.; BAFFI, M. A. **Carrapato dos bovinos: métodos de controle e mecanismos de resistência a acaricidas**. Planaltina: Embrapa Cerrados, 2010. 30 p. (Embrapa Cerrados. Documentos, 278).

PEREIRA, J. R. 2009. The efficiency of avermectins (abamectin, doramectin and ivermectin) in the control of *Boophilus microplus*, in artificially infested bovines kept in field conditions. **Veterinary Parasitology**, v. 162, p. 116-119, 2009.

PEREIRA, M. C.; LABRUNA, M. B.; SZABÓ, M. P. J.; KLAFKE, G. M. **Rhipicephalus (Boophilus) microplus : biologia, controle e resistência**. São Paulo: MedVet, 2008. p. 21-25, 65-90.

PEREZ-COGOLLO, L. C.; RODRIGUEZ-VIVAS, R. I.; RAMIREZ-CRUZ, G. T.; MILLER, R. J. First report of the cattle tick *Rhipicephalus microplus* resistant to ivermectin in Mexico. **Veterinary Parasitology**, v. 168, p. 165-169, 2010a.

PEREZ-COGOLLO, L. C.; RODRIGUEZ-VIVAS, R. I.; RAMIREZ-CRUZ, G. T.; ROSADO-AGUILAR, J. A. Survey of *Rhipicephalus microplus* resistance to ivermectin at cattle farms with history of macrocyclic lactones use in Yucatan, Mexico. **Veterinary Parasitology**, v. 172, p. 109-113, 2010b.

PETRIE, A.; WATSON, P. **Statistics for Veterinary and Animal Science**. United Kingdom: Blackwell Publishing. 2006. p. 174-177.

PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. CASA CIVIL. SUBCHEFIA PARA ASSUNTOS JURÍDICOS. **Lei nº 11.794**. Brasília: Diário Oficial da União, 2008. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2007-2010/2008/lei/l11794.htm>. Acesso em: 05 fev. 2012.

POHL, P. C.; KLAFKE, G. M.; CARVALHO, D. D.; MARTINS, J. R.; DAFFRE, S.; VAZ JR., I. S.; MASUDA, A. ABC transporter efflux pumps: A defense mechanism against ivermectin in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. **International Journal for Parasitology**, v. 41, p. 1323-1333, 2011.

PRICHARD, R.; MÉNEZ, C.; LESPINE, A. Moxidectin and the avermectins: Consanguinity but not identity. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 2, p. 134-153, 2012.

RAYNAL, J. T.; SILVA, A. A. B.; SOUZA, T. J.; BAHIENSE, T. C.; MEYER, R.; PORTELA, R. W. Acaricides efficiency on *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* from Bahia state North-Central region. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 22, n. 1, p. 71-77, 2013.

RUGG, D.; BUCKINGHAM, S. D.; SATTELLE, D. B.; JANSSON, R. K. 2005. The insecticidal macrocyclic lactones. In: GILBERT, L. I.; IATROU, K.; GILL, S. S. **Comprehensive Molecular Insect Science**. Amsterdam: Elsevier, p. 25-52.

SABATINI, G. A. **Eficácia do Spinosad no tratamento de bovinos experimentalmente e naturalmente infestados por *Boophilus microplus* (Canestrini, 1887)**. 2001. 64 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista – UNESP, Jaboticabal, São Paulo, 2001.

SABATINI, G. A.; KEMP, D. H.; HUGHES, S.; NARI, A.; HANSEN, J. Tests to determine LC₅₀ and discriminating doses for macrocyclic lactones against the cattle tick, *Boophilus microplus*. **Veterinary Parasitology**, v. 95, p. 53-62, 2001.

SANGSTER, N. C. Managing parasiticide resistance. **Veterinary Parasitology**, v. 98, p. 89-109, 2001.

SANTOS, F. C. C.; VOGEL, F. S. F.; ROLL, V. F. B.; MONTEIRO, S. G. *In vitro* effect of the association of citronella, Santa Maria herb (*Chenopodium ambrosioides*) and quassia tincture on cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. **Ciência Animal Brasileira**, v. 14, n. 1, p. 113-119, 2013.

SCHILLHORN VAN VEEN, T. W. Sense or nonsense? Traditional methods of animal parasitic disease control. **Veterinary Parasitology**, v. 71, p.177-194, 1997.

SCOTT, J.A. The molecular genetics of resistance: resistance as a response to stress. **Florida Entomology**, v. 78, p. 399–414, 1995.

SHOOP W. L.; MROZIK, H.; FISHER, M. H. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. **Veterinary Parasitology**, v.59, n.2, p. 139-156, 1995.

SINDAN. **Compêndio de Produtos Veterinários**. 2013. Disponível em: <<http://www.cpv.com.br/cpv/index.html>>. Acesso em: 06 fev. 2013.

SOUZA, A. P.; BELLATO, V.; SARTOR, A. A.; KOLLING, A. Comparação da eficácia de carrapaticidas em testes a campo com o tempo de imersão “in vitro”. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v. 3, n. 2, p. 131-134, 2004.

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

SUTHERST, R. W.; COMINS, H. N. The management of acaricide resistance in the cattle tick, *Boophilus microplus* (Canestrini) (Acari: Ixodidae), in Australia. **Bulletin of Entomological Research**, v. 69, n. 3, p.519-537, 1979.

TAYLOR, M. A. Antiparasitics. In: ANDREWS, A. H. **Bovine Medicine Diseases and Husbandry of Cattle**. Second edition. United Kingdom: Blackwell Science Ltd., 2004. cap. 60, p.1022-1024, 1032.

TAYLOR, M. A.; COOP, R. L.; WALL, R. L. **Parasitologia Veterinária**. 3ª edição. Tradução de Cid Figueiredo, Idília Ribeiro Vanzellotti, Ronaldo Frias Zanon. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p. 576-577, 583-584, 646-648, 651-654.

TREES, A. J. On ticks and tick-borne diseases. **Parasitology Today**, v. 15, p. 253-254, 1999.

VERCRUYSSSE, J.; ALBONICO, M.; BEHNKE, J. M.; KOTZE, A. C.; PRICHARD, R. K.; McCARTHY, J. S.; MONTRESOR, A.; LEVECKE, B. Is anthelmintic resistance a concern for the control of human soil-transmitted helminths? **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 1, p.14-27, 2011.

VERÍSSIMO, C. J. Controle biológico do carrapato do boi, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* no Brasil. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 11, n. 1, p. 14-23, 2013.

VICH – International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products. **VICH GL9 – Good Clinical Practice**. Bruxelles (Belgium): VICH Steering Committee, 2000. 28 p.

VILLARES, J. B. 1941 apud WILKINSON, P. R. Observations on infestations of undipped cattle of British breeds with the cattle tick *Boophilus microplus* (Canestrini). **Australian Journal of Agricultural Research**, v. 6, p. 655-665, 1955.

WALL, R.; SHEARER, D. **Veterinary Ectoparasites: Pathology, Biology and Control**. Second edition. United Kingdom: Blackwell Science, 2001. p. 55-57, 65-66, 76, 181-185.

WHARTON, R. H.; ROULSTON, W. J.; UTECH, K. B. W.; KERR, J. D. Assessment of the efficiency of acaricides and their mode of application against the cattle tick *Boophilus microplus*. **Australian Journal of Agricultural Research**, v. 21, p. 985-1006, 1970.

WHITNALL, A. B. M.; BRADFORD, B. An arsenic resistant tick and its control with gammexane dips. **Bulletin of Entomological Research**, v. 38, p. 353–372, 1947.

WILKINSON, P. R. Observations on infestations of undipped cattle of British breeds with the cattle tick *Boophilus microplus* (Canestrini). **Australian Journal of Agricultural Research**, v. 6, p. 655-665, 1955.

APÊNDICES

Tabela 1A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 0,5% “pour on”. Médias aritméticas. São João da Boa Vista/SP, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento					
		zero	3	7	14	21	28
152	CONTROLE	22,00	22	27	32	28	29
216		22,00	27	22	20	22	28
236		31,00	28	25	26	22	19
562		40,00	30	18	56	51	44
570		64,00	25	49	57	44	47
617		14,00	13	18	12	10	2
644		42,00	35	22	21	28	32
647		54,00	65	51	55	45	65
657		29,00	24	31	36	38	30
670		13,00	12	17	15	12	8
	Total	331,00	281,00	280,00	330,00	300,00	304,00
	Média	33,10	28,10	28,00	33,00	30,00	30,40
70	IVERMECTINA 0,5%*	40,00	3	13	58	18	98
103		17,00	0	0	0	0	4
154		53,00	15	7	0	1	10
256		29,00	0	0	1	2	24
266		66,00	18	9	66	30	97
589		33,00	6	25	25	11	58
591		13,00	4	1	0	0	12
637		21,00	9	24	14	3	50
650		44,00	17	9	23	8	50
651		22,00	2	3	7	13	7
	Total	338,00	74,00	91,00	194,00	86,00	410,00
	Média	33,80	7,40	9,10	19,40	8,60	41,00

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 2A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 0,5% “pour on”. Médias geométricas. São João da Boa Vista/SP, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento					
		zero	3	7	14	21	28
152	CONTROLE	1,362	1,362	1,447	1,519	1,462	1,477
216		1,362	1,447	1,362	1,322	1,362	1,462
236		1,505	1,462	1,415	1,431	1,362	1,301
562		1,613	1,491	1,279	1,756	1,716	1,653
570		1,813	1,415	1,699	1,763	1,653	1,681
617		1,176	1,146	1,279	1,114	1,041	0,477
644		1,633	1,556	1,362	1,342	1,462	1,519
647		1,740	1,820	1,716	1,748	1,663	1,820
657		1,477	1,398	1,505	1,568	1,591	1,491
670		1,146	1,114	1,255	1,204	1,114	0,954
	Total	14,827	14,211	14,318	14,768	14,427	13,836
	Média	29,391	25,372	26,030	28,980	26,712	23,187
70	IVERMECTINA 0,5%*	1,613	0,602	1,146	1,771	1,279	1,996
103		1,255	0,000	0,000	0,000	0,000	0,699
154		1,732	1,204	0,903	0,000	0,301	1,041
256		1,477	0,000	0,000	0,301	0,477	1,398
266		1,826	1,279	1,000	1,826	1,491	1,991
589		1,531	0,845	1,415	1,415	1,079	1,771
591		1,146	0,699	0,301	0,000	0,000	1,114
637		1,342	1,000	1,398	1,176	0,602	1,708
650		1,653	1,255	1,000	1,380	0,954	1,708
651		1,362	0,477	0,602	0,903	1,146	0,903
	Total	14,939	7,361	7,765	8,772	7,330	14,328
	Média	30,179	4,447	4,978	6,538	4,407	26,091

MÉDIA GEOMÉTRICA=antilog[1/n à log(x+1)]-1

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 3A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 0,5% “pour on”; percentuais de eficácia. Médias aritméticas. São João da Boa Vista/SP, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 0,5%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	33,10	33,80	—
3	28,10	7,40	74,21
7	28,00	9,10	68,17
14	33,00	19,40	42,43
21	30,00	8,60	71,93
28	30,40	41,00	0,00

Tabela 4A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 0,5% “pour on”; percentuais de eficácia. Médias geométricas. São João da Boa Vista/SP, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 0,5%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	29,39	30,18	—
3	25,37	4,45	82,93
7	26,03	4,98	81,38
14	28,98	6,94	76,68
21	26,71	4,41	83,93
28	23,19	26,09	0,00

MÉDIA GEOMÉTRICA=antilog[1/n ∑ log(x+1)]-1

Tabela 5A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 0,5% “pour on”. Médias aritméticas. Córrego Fundo/MG, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento					
		zero	3	7	14	21	28
714	CONTROLE	36,3	27	26	28	25	21
1076		36,7	17	16	21	23	25
0.07		17,3	15	14	19	18	18
0.15		59,0	63	56	26	63	59
0.28		22,3	18	17	20	29	25
0.44		17,7	13	11	28	32	35
A 45		28,0	45	39	41	44	41
CI 12		21,0	17	13	38	32	25
R 114		28,0	23	19	9	11	16
R 407		12,3	8	8	18	24	22
	Total	278,67	246,00	219,00	248,00	301,00	287,00
	Média	27,87	24,60	21,90	24,80	30,10	28,70
699	IVERMECTINA 0,5%*	20,0	6	4	4	6	15
713		14,3	11	6	12	14	12
0.30		16,3	6	3	0	2	8
0.34		29,0	32	1	0	2	9
A 125		27,3	6	3	1	4	8
CI 15		37,0	4	3	4	3	13
CI 36		53,3	8	12	3	4	8
I 014		31,3	18	4	1	4	10
I 060		25,3	4	6	5	11	18
R 112		18,7	6	2	0	2	8
	Total	272,67	101,00	44,00	30,00	52,00	109,00
	Média	27,27	10,10	4,40	3,00	5,20	10,90

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 6A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 0,5% “pour on”. Médias geométricas. Córrego Fundo/MG, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento					
		zero	3	7	14	21	28
714	CONTROLE	1,572	1,447	1,431	1,462	1,415	1,342
1076		1,576	1,255	1,230	1,342	1,380	1,415
0.07		1,263	1,204	1,176	1,301	1,279	1,279
0.15		1,778	1,806	1,756	1,431	1,806	1,778
0.28		1,368	1,279	1,255	1,322	1,477	1,415
0.44		1,271	1,146	1,079	1,462	1,519	1,556
A 45		1,462	1,663	1,602	1,623	1,653	1,623
CI 12		1,342	1,255	1,146	1,591	1,519	1,415
R 114		1,462	1,380	1,301	1,000	1,079	1,230
R 407		1,125	0,954	0,954	1,279	1,398	1,362
	Total	14,221	13,390	12,932	13,815	14,525	14,416
	Média	25,428	20,828	18,641	23,071	27,344	26,644
699	IVERMECTINA 0,5%*	1,322	0,845	0,699	0,699	0,845	1,204
713		1,186	1,079	0,845	1,114	1,176	1,114
0.30		1,239	0,845	0,602	0,000	0,477	0,954
0.34		1,477	1,519	0,301	0,000	0,477	1,000
A 125		1,452	0,845	0,602	0,301	0,699	0,954
CI 15		1,580	0,699	0,602	0,699	0,602	1,146
CI 36		1,735	0,954	1,114	0,602	0,699	0,954
I 014		1,510	1,279	0,699	0,301	0,699	1,041
I 060		1,421	0,699	0,845	0,778	1,079	1,279
R 112		1,294	0,845	0,477	0,000	0,477	0,954
	Total	14,215	9,609	6,786	4,494	7,231	10,601
	Média	25,393	8,139	3,771	1,815	4,285	10,485

MÉDIA GEOMÉTRICA = $\text{antilog}[1/n \cdot \log(x+1)] - 1$

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 7A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 0,5% “pour on”; percentuais de eficácia. Médias aritméticas. Córrego Fundo/MG, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 0,5%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	27,87	27,27	—
3	24,60	10,10	58,04
7	21,90	4,40	79,47
14	24,80	3,00	87,64
21	30,10	5,20	82,34
28	28,70	10,90	61,19

Tabela 8A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 0,5% “pour on”; percentuais de eficácia. Médias geométricas. Córrego Fundo/MG, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 0,5%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	25,43	25,39	—
3	20,83	8,14	60,87
7	18,64	3,77	79,74
14	23,07	1,81	92,12
21	27,34	4,29	84,31
28	26,64	10,48	60,59

MÉDIA GEOMÉTRICA=antilog[1/n ∑ log(x+1)]-1

Tabela 9A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 0,5% “pour on”. Médias aritméticas. Pains/MG, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento					
		zero	3	7	14	21	28
226	CONTROLE	59,6	34	39	38	68	41
327		27,0	28	19	27	10	15
328		35,0	19	20	19	37	39
467		11,6	15	31	27	12	11
583		21,0	55	38	32	59	48
711		20,0	29	24	27	46	79
1183		36,5	28	38	42	51	57
462497		24,6	27	13	16	24	66
462498		16,3	41	36	19	34	39
563/57		16,6	30	58	36	13	19
		Total	268,20	306,00	316,00	283,00	354,00
	Média	26,82	30,60	31,60	28,30	35,40	41,40
20	IVERMECTINA 0,5%*	29,00	1	16	15	12	12
196		22,00	5	8	13	10	22
2001		45,60	17	9	7	22	27
665		30,60	2	7	6	7	15
1827		41,30	34	28	29	21	43
3002		18,00	0	6	12	25	34
B 141		14,00	16	22	22	13	39
B 18		24,00	10	15	16	15	21
B29		19,30	15	24	16	27	45
B 34		12,30	6	6	17	7	28
		Total	256,10	106,00	141,00	153,00	159,00
	Média	25,61	10,60	14,10	15,30	15,90	28,60

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 10A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 0,5% “pour on”. Médias geométricas. Pains/MG, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento					
		zero	3	7	14	21	28
226	CONTROLE	1,782	1,544	1,602	1,591	1,839	1,623
327		1,447	1,462	1,301	1,447	1,041	1,204
328		1,556	1,301	1,322	1,301	1,580	1,602
467		1,100	1,204	1,505	1,447	1,114	1,079
583		1,342	1,748	1,591	1,519	1,778	1,690
711		1,322	1,477	1,398	1,447	1,672	1,903
1183		1,574	1,462	1,591	1,633	1,716	1,763
462497		1,408	1,447	1,146	1,230	1,398	1,826
462498		1,238	1,623	1,568	1,301	1,544	1,602
563/57		1,246	1,491	1,771	1,568	1,146	1,301
		Total	14,017	14,761	14,796	14,485	14,828
	Média	24,216	28,930	29,170	27,088	29,397	35,262
20	IVERMECTINA 0,5%*	1,477	0,301	1,230	1,204	1,114	1,114
196		1,362	0,778	0,954	1,146	1,041	1,362
2001		1,668	1,255	1,000	0,903	1,362	1,447
665		1,500	0,477	0,903	0,845	0,903	1,204
1827		1,626	1,544	1,462	1,477	1,342	1,643
3002		1,279	0,000	0,845	1,114	1,415	1,544
B 141		1,176	1,230	1,362	1,362	1,146	1,602
B 18		1,398	1,041	1,204	1,230	1,204	1,342
B29		1,307	1,204	1,398	1,230	1,447	1,663
B 34		1,124	0,845	0,845	1,255	0,903	1,462
		Total	13,917	8,677	11,204	11,767	11,878
	Média	23,646	6,373	12,195	14,022	14,410	26,442

MÉDIA GEOMÉTRICA= $\text{antilog}[1/n \sum \log(x+1)]-1$
 zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 11A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 0,5% “pour on”; percentuais de eficácia. Médias aritméticas. Pains/MG, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 0,5%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	26,82	25,61	—
3	30,60	10,60	63,72
7	31,60	14,10	53,27
14	28,30	15,30	43,38
21	35,40	15,90	52,96
28	41,40	28,60	27,65

Tabela 12A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 0,5% “pour on”; percentuais de eficácia. Médias geométricas. Pains/MG, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 0,5%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	24,22	23,65	—
3	28,93	6,37	77,44
7	29,17	12,20	57,18
14	27,09	14,02	46,99
21	29,40	14,41	49,80
28	35,26	26,44	23,20

MÉDIA GEOMÉTRICA=antilog[1/n à log(x+1)]-1

Tabela 13A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 1% injetável. Médias aritméticas. Formiga/MG, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento					
		zero	3	7	14	21	28
9	CONTROLE	63,33	44	22	48	51	49
12		18,00	16	12	19	25	28
394		36,67	32	34	44	42	41
901		95,00	89	31	30	36	43
6110		51,67	38	29	33	28	29
6126		46,33	19	12	24	22	26
A 95		17,00	15	12	15	16	18
P 657		66,33	53	29	22	38	46
R 127		8,33	10	8	24	28	31
R 131		28,67	24	24	41	46	45
		Total	431,33	340,00	213,00	300,00	332,00
	Média	43,13	34,00	21,30	30,00	33,20	35,60
160	IVERMECTINA 1%*	14,00	15	23	19	22	16
319		66,67	9	10	11	28	41
716		48,00	11	2	4	10	13
1123		29,00	7	3	6	19	18
1142		40,00	16	4	30	39	41
2003		61,00	23	9	9	30	33
6124		95,00	24	10	15	25	28
A 119		16,67	9	11	9	16	18
A 123		27,33	3	2	7	14	12
A 39		22,00	7	0	1	11	13
		Total	419,67	124,00	74,00	111,00	214,00
	Média	41,97	12,40	7,40	11,10	21,40	23,30

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 14A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 1% injetável. Médias geométricas. Formiga/MG, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento						
		zero	3	7	14	21	28	
9	CONTROLE	1,808	1,653	1,362	1,690	1,716	1,699	
12		1,279	1,230	1,114	1,301	1,415	1,462	
394		1,576	1,519	1,544	1,653	1,633	1,623	
901		1,982	1,954	1,505	1,491	1,568	1,643	
6110		1,722	1,591	1,477	1,531	1,462	1,477	
6126		1,675	1,301	1,114	1,398	1,362	1,431	
A 95		1,255	1,204	1,114	1,204	1,230	1,279	
P 657		1,828	1,732	1,477	1,362	1,591	1,672	
R 127		0,970	1,041	0,954	1,398	1,462	1,505	
R 131		1,472	1,398	1,398	1,623	1,672	1,663	
		Total	15,568	14,624	13,059	14,652	15,113	15,455
		Média	35,041	28,003	19,226	28,189	31,455	34,118
160	IVERMECTINA 1%*	1,176	1,204	1,380	1,301	1,362	1,230	
319		1,830	1,000	1,041	1,079	1,462	1,623	
716		1,690	1,079	0,477	0,699	1,041	1,146	
1123		1,477	0,903	0,602	0,845	1,301	1,279	
1142		1,613	1,230	0,699	1,491	1,602	1,623	
2003		1,792	1,380	1,000	1,000	1,491	1,531	
6124		1,982	1,398	1,041	1,204	1,415	1,462	
A 119		1,247	1,000	1,079	1,000	1,230	1,279	
A 123		1,452	0,602	0,477	0,903	1,176	1,114	
A 39		1,362	0,903	0,000	0,301	1,079	1,146	
		Total	15,622	10,700	7,797	9,824	13,161	13,435
		Média	35,496	10,749	5,022	8,603	19,705	21,052

MÉDIA GEOMÉTRICA=antilog[1/n à log(x+1)]-1

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 15A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 1% injetável; percentuais de eficácia. Médias aritméticas. Formiga/MG, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 1%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	43,13	41,97	—
3	34,00	12,40	62,52
7	21,30	7,40	64,29
14	30,00	11,10	61,97
21	33,20	21,40	33,75
28	35,60	23,30	32,73

Tabela 16A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 1% injetável; percentuais de eficácia. Médias geométricas. Formiga/MG, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 1%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	35,04	35,50	—
3	28,00	10,75	62,10
7	19,23	5,02	74,21
14	28,19	8,60	69,87
21	31,45	19,70	38,16
28	34,12	21,05	39,09

MÉDIA GEOMÉTRICA=antilog[1/n ∑ log(x+1)]-1

Tabela 17A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 1% injetável. Médias aritméticas. Candeias/MG, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento					
		zero	3	7	14	21	28
0505	CONTROLE	25,67	28	23	24	26	16
0508		20,00	23	24	26	23	17
0305		25,00	27	20	21	24	16
0643		20,33	23	19	18	16	11
0219		21,33	26	33	30	31	37
0693		24,67	20	19	15	17	11
0330		26,00	21	25	22	25	24
0808		32,33	25	27	25	19	14
0590		52,67	58	69	57	53	40
0496		73,33	62	59	51	50	38
		Total	321,33	313,00	318,00	289,00	284,00
	Média	32,13	31,30	31,80	28,90	28,40	22,40
0947	IVERMECTINA 1%*	20,00	18	16	2	2	8
0352		20,00	11	6	0	0	1
1086		20,33	13	8	1	1	4
0683		21,00	17	12	3	2	11
0431		24,67	15	7	0	0	3
Fel 2		20,00	17	15	1	2	11
0240		22,67	13	4	0	1	3
0571		43,67	30	26	9	10	3
0688		69,33	48	36	10	11	11
0559		98,33	52	39	7	8	8
		Total	360,00	234,00	169,00	33,00	37,00
	Média	36,00	23,40	16,90	3,30	3,70	6,30

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 18A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 1% injetável. Médias geométricas. Candeias/MG, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento					
		zero	3	7	14	21	28
0505	CONTROLE	1,426	1,462	1,380	1,398	1,431	1,230
0508		1,322	1,380	1,398	1,431	1,380	1,255
0305		1,415	1,447	1,322	1,342	1,398	1,230
0643		1,329	1,380	1,301	1,279	1,230	1,079
0219		1,349	1,431	1,531	1,491	1,505	1,580
0693		1,409	1,322	1,301	1,204	1,255	1,079
0330		1,431	1,342	1,415	1,362	1,415	1,398
0808		1,523	1,415	1,447	1,415	1,301	1,176
0590		1,730	1,771	1,845	1,763	1,732	1,613
0496		1,871	1,799	1,778	1,716	1,708	1,591
		Total	14,806	14,751	14,719	14,402	14,356
	Média	29,239	28,862	28,643	26,556	26,267	20,048
0947	IVERMECTINA 1%*	1,322	1,279	1,230	0,477	0,477	0,954
0352		1,322	1,079	0,845	0,000	0,000	0,301
1086		1,329	1,146	0,954	0,301	0,301	0,699
0683		1,342	1,255	1,114	0,602	0,477	1,079
0431		1,409	1,204	0,903	0,000	0,000	0,602
Fel.2		1,322	1,255	1,204	0,301	0,477	1,079
0240		1,374	1,146	0,699	0,000	0,301	0,602
0571		1,650	1,491	1,431	1,000	1,041	0,602
0688		1,847	1,690	1,568	1,041	1,079	1,079
0559		1,997	1,724	1,602	0,903	0,954	0,954
		Total	14,916	13,271	11,552	4,626	5,108
	Média	30,016	20,236	13,294	1,901	2,242	5,241

MÉDIA GEOMÉTRICA=antilog[1/n à log(x+1)]-1

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 19A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 1% injetável; percentuais de eficácia. Médias aritméticas. Candeias/MG, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 1%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	32,13	36,00	—
3	31,30	23,40	33,27
7	31,80	16,90	52,56
14	28,90	3,30	89,81
21	28,40	3,70	88,37
28	22,40	6,30	74,90

Tabela 20A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 1% injetável; percentuais de eficácia. Médias geométricas. Candeias/MG, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 1%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	29,24	30,02	—
3	28,86	20,24	31,70
7	28,64	13,29	54,79
14	26,56	1,90	93,03
21	26,27	2,24	91,69
28	20,05	5,24	74,54

MÉDIA GEOMÉTRICA=antilog[1/n à log(x+1)]-1

Tabela 21A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 1% injetável. Médias aritméticas. Vargem Grande do Sul/SP, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento					
		zero	3	7	14	21	28
28	CONTROLE	35,33	33	30	26	28	23
356		74,00	70	64	55	51	40
144		21,67	19	16	17	15	13
746		31,33	27	25	21	20	15
422		31,33	29	18	22	25	19
1		26,33	25	29	31	26	21
545		44,67	41	37	30	24	18
309		50,00	47	35	27	25	20
130		61,00	59	51	43	35	26
52		75,00	72	68	55	47	38
		Total	450,67	422,00	373,00	327,00	296,00
	Média	45,07	42,20	37,30	32,70	29,60	23,30
28 A	IVERMECTINA 1%*	28,67	22	8	5	6	9
275		23,00	17	9	7	5	9
805		40,00	31	11	8	7	14
118		34,00	27	17	9	11	17
401		36,67	28	4	2	4	9
13		42,33	31	11	7	8	16
577		47,33	37	7	5	6	15
558		53,00	42	9	6	9	12
300		63,00	54	19	11	14	18
504		82,00	70	18	7	5	8
		Total	450,00	359,00	113,00	67,00	75,00
	Média	45,00	35,90	11,30	6,70	7,50	12,70

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 22A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 1% injetável. Médias geométricas. Vargem Grande do Sul/SP, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento						
		zero	3	7	14	21	28	
28	CONTROLE	1,560	1,531	1,491	1,431	1,462	1,380	
356		1,875	1,851	1,813	1,748	1,716	1,613	
144		1,355	1,301	1,230	1,255	1,204	1,146	
746		1,510	1,447	1,415	1,342	1,322	1,204	
422		1,510	1,477	1,279	1,362	1,415	1,301	
1		1,437	1,415	1,477	1,505	1,431	1,342	
545		1,660	1,623	1,580	1,491	1,398	1,279	
309		1,708	1,681	1,556	1,447	1,415	1,322	
130		1,792	1,778	1,716	1,643	1,556	1,431	
52		1,881	1,863	1,839	1,748	1,681	1,591	
		Total	16,287	15,969	15,397	14,974	14,602	13,610
		Média	41,532	38,527	33,646	30,436	27,851	21,962
28 A		IVERMECTINA 1%*	1,472	1,362	0,954	0,778	0,845	1,000
275	1,380		1,255	1,000	0,903	0,778	1,000	
805	1,613		1,505	1,079	0,954	0,903	1,176	
118	1,544		1,447	1,255	1,000	1,079	1,255	
401	1,576		1,462	0,699	0,477	0,699	1,000	
13	1,637		1,505	1,079	0,903	0,954	1,230	
577	1,684		1,580	0,903	0,778	0,845	1,204	
558	1,732		1,633	1,000	0,845	1,000	1,114	
300	1,806		1,740	1,301	1,079	1,176	1,279	
504	1,919		1,851	1,279	0,903	0,778	0,954	
	Total		16,364	15,342	10,550	8,621	9,058	11,213
	Média	42,291	33,212	10,349	6,280	7,050	12,222	

MÉDIA GEOMÉTRICA=antilog[1/n à log(x+1)]-1
 zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 23A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 1% injetável; percentuais de eficácia. Médias aritméticas. Vargem Grande do Sul/SP, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 1%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	45,07	45,00	—
3	42,20	35,90	14,80
7	37,30	11,30	69,66
14	32,70	6,70	79,48
21	29,60	7,50	74,62
28	23,30	12,70	45,41

Tabela 24A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 1% injetável; percentuais de eficácia. Médias geométricas. Vargem Grande do Sul/SP, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 1%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	41,53	42,29	—
3	38,53	33,21	15,35
7	33,65	10,35	69,79
14	30,44	6,28	79,74
21	27,85	7,05	75,14
28	21,96	12,22	45,35

MÉDIA GEOMÉTRICA=antilog[1/n ∑ log(x+1)]-1

Tabela 25A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável. Médias aritméticas. São José do Rio Pardo/SP, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento								
		zero	3	7	14	21	28	35	42	49
235	CONTROLE	25,00	23	43	31	30	35	21	19	21
405		41,00	21	16	14	13	12	8	9	17
425		8,33	20	14	13	10	18	13	16	21
427		21,00	18	25	34	37	32	28	21	34
444		23,67	24	32	38	30	30	45	40	49
446		14,33	18	16	18	15	18	32	28	29
519		31,33	36	32	23	21	25	29	32	27
985		19,33	17	21	19	17	18	15	25	39
9675		14,00	14	23	22	20	24	21	28	31
815166		35,00	37	40	39	33	39	35	43	40
	Total	233,00	228,00	262,00	251,00	226,00	251,00	247,00	261,00	308,00
	Média	23,30	22,80	26,20	25,10	22,60	25,10	24,70	26,10	30,80
27	IVERMECTINA3,15%*	13,33	6	1	0	0	0	0	1	3
114		21,00	10	4	4	2	2	3	2	4
039		10,00	5	1	1	1	1	1	5	5
404		18,33	8	0	0	1	0	0	5	6
433		29,00	9	2	0	1	2	9	15	14
453		18,00	7	3	1	0	3	6	12	21
460		28,33	10	3	1	0	0	1	11	23
464		36,33	12	0	0	2	2	3	8	17
9936		36,00	10	1	3	3	1	1	2	21
47931		21,00	8	4	0	1	2	7	8	9
	Total	231,33	85,00	19,00	10,00	11,00	13,00	31,00	69,00	123,00
	Média	23,13	8,50	1,90	1,00	1,10	1,30	3,10	6,90	12,30

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 26A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável. Médias geométricas. São José do Rio Pardo/SP, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento								
		zero	3	7	14	21	28	35	42	49
235	CONTROLE	1,415	1,380	1,643	1,505	1,491	1,556	1,342	1,301	1,342
405		1,623	1,342	1,230	1,176	1,146	1,114	0,954	1,000	1,255
425		0,970	1,322	1,176	1,146	1,041	1,279	1,146	1,230	1,342
427		1,342	1,279	1,415	1,544	1,580	1,519	1,462	1,342	1,544
444		1,392	1,398	1,519	1,591	1,491	1,491	1,663	1,613	1,699
446		1,186	1,279	1,230	1,279	1,204	1,279	1,519	1,462	1,477
519		1,510	1,568	1,519	1,380	1,342	1,415	1,477	1,519	1,447
985		1,308	1,255	1,342	1,301	1,255	1,279	1,204	1,415	1,602
9675		1,176	1,176	1,380	1,362	1,322	1,398	1,342	1,462	1,505
815166		1,556	1,580	1,613	1,602	1,531	1,602	1,556	1,643	1,613
	Total	13,479	13,580	14,068	13,886	13,406	13,931	13,666	13,988	14,827
	Média	21,278	21,802	24,514	23,470	20,906	23,725	22,262	24,052	29,391
27	IVERMECTINA3,15%*	1,156	0,845	0,301	0,000	0,000	0,000	0,000	0,301	0,602
114		1,342	1,041	0,699	0,699	0,477	0,477	0,602	0,477	0,699
039		1,041	0,778	0,301	0,301	0,301	0,301	0,301	0,778	0,778
404		1,286	0,954	0,000	0,000	0,301	0,000	0,000	0,778	0,845
433		1,477	1,000	0,477	0,000	0,301	0,477	1,000	1,204	1,176
453		1,279	0,903	0,602	0,301	0,000	0,602	0,845	1,114	1,342
460		1,467	1,041	0,602	0,301	0,000	0,000	0,301	1,079	1,380
464		1,572	1,114	0,000	0,000	0,477	0,477	0,602	0,954	1,255
9936		1,568	1,041	0,301	0,602	0,602	0,301	0,301	0,477	1,342
47931		1,342	0,954	0,699	0,000	0,301	0,477	0,903	0,954	1,000
	Total	13,532	9,673	3,982	2,204	2,760	3,113	4,855	8,117	10,421
	Média	21,555	8,275	1,502	0,661	0,888	1,048	2,059	5,482	10,017

MÉDIA GEOMÉTRICA = $\text{antilog}(\frac{1}{n} \sum \log(x_i)) - 1$
 zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 27A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável; percentuais de eficácia. Médias aritméticas. São José do Rio Pardo/SP, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 3,15%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	23,30	23,13	—
3	22,80	8,50	62,45
7	26,20	1,90	92,70
14	25,10	1,00	95,99
21	22,60	1,10	95,10
28	25,10	1,30	94,78
35	24,70	3,10	87,36
42	26,10	6,90	73,37
49	30,8	12,3	59,78

Tabela 28A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável; percentuais de eficácia. Médias geométricas. São José do Rio Pardo/SP, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 3,15%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	21,28	21,55	—
3	21,80	8,27	62,53
7	24,51	1,50	93,95
14	23,47	0,66	97,22
21	20,91	0,89	95,81
28	23,72	1,05	95,64
35	22,26	2,06	90,87
42	24,05	5,48	77,50
49	29,391	10,017	66,36

MÉDIA GEOMÉTRICA=antilog[1/n à log(x+1)]-1

Tabela 29A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável. Médias aritméticas. Gastão Vidigal/SP, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento								
		zero	3	7	14	21	28	35	42	
833	CONTROLE	74,67	63	53	48	99	28	6	19	
841		82,00	33	49	36	33	18	8	51	
844		53,33	55	39	37	52	54	46	42	
848		63,33	18	20	32	46	4	8	43	
849		15,67	13	16	8	19	18	4	25	
868		54,67	14	4	16	27	27	22	21	
870		98,00	53	56	51	34	38	18	68	
880		35,33	14	18	46	79	79	38	17	
888		40,00	28	15	23	48	11	6	29	
890		65,00	35	28	27	68	18	8	23	
	Total	582,00	326,00	298,00	324,00	505,00	295,00	164,00	338,00	
	Média	58,20	32,60	29,80	32,40	50,50	29,50	16,40	33,80	
831	IVERMECTINA3,15%*	50,33	19	9	17	4	16	6	27	
840		99,67	42	23	22	1	2	1	33	
851		44,33	19	12	2	4	2	6	29	
852		51,67	29	3	6	0	5	4	21	
861		14,33	4	0	4	1	0	1	26	
864		78,33	34	11	8	4	3	3	22	
875		61,67	13	8	23	9	18	7	19	
884		45,33	17	14	14	5	16	8	20	
885		60,67	22	12	0	0	0	3	15	
895		77,67	50	10	4	0	0	0	13	
	Total	584,00	249,00	102,00	100,00	28,00	62,00	39,00	225,00	
	Média	58,40	24,90	10,20	10,00	2,80	6,20	3,90	22,50	

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 30A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável. Médias geométricas. Gastão Vidigal/SP, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento								
		zero	3	7	14	21	28	35	42	
833	CONTROLE	1,879	1,806	1,732	1,690	2,000	1,462	0,845	1,301	
841		1,919	1,531	1,699	1,568	1,531	1,279	0,954	1,716	
844		1,735	1,748	1,602	1,580	1,724	1,740	1,672	1,633	
848		1,808	1,279	1,322	1,519	1,672	0,699	0,954	1,643	
849		1,222	1,146	1,230	0,954	1,301	1,279	0,699	1,415	
868		1,746	1,176	0,699	1,230	1,447	1,447	1,362	1,342	
870		1,996	1,732	1,756	1,716	1,544	1,591	1,279	1,839	
880		1,560	1,176	1,279	1,672	1,903	1,903	1,591	1,255	
888		1,613	1,462	1,204	1,380	1,690	1,079	0,845	1,477	
890		1,820	1,556	1,462	1,447	1,839	1,279	0,954	1,380	
	Total	17,297	14,614	13,986	14,757	16,652	13,758	11,156	15,003	
	Média	52,669	27,933	24,039	28,901	45,262	22,760	12,048	30,643	
831	IVERMECTINA3,15%*	1,710	1,301	1,000	1,255	0,699	1,230	0,845	1,447	
840		2,003	1,633	1,380	1,362	0,301	0,477	0,301	1,531	
851		1,656	1,301	1,114	0,477	0,699	0,477	0,845	1,477	
852		1,722	1,477	0,602	0,845	0,000	0,778	0,699	1,342	
861		1,186	0,699	0,000	0,699	0,301	0,000	0,301	1,431	
864		1,899	1,544	1,079	0,954	0,699	0,602	0,602	1,362	
875		1,797	1,146	0,954	1,380	1,000	1,279	0,903	1,301	
884		1,666	1,255	1,176	1,176	0,778	1,230	0,954	1,322	
885		1,790	1,362	1,114	0,000	0,000	0,000	0,602	1,204	
895		1,896	1,708	1,041	0,699	0,000	0,000	0,000	1,146	
	Total	17,325	13,426	9,461	8,848	4,477	6,074	6,053	13,565	
	Média	53,013	21,011	7,833	6,670	1,804	3,050	3,030	21,724	

MÉDIA GEOMÉTRICA= $\text{anti} \log [1/n \sum \log(x+1)] - 1$

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 31A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável; percentuais de eficácia. Médias aritméticas. Gastão Vidigal/SP, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 3,15%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	58,20	58,40	—
3	32,60	24,90	23,88
7	29,80	10,20	65,89
14	32,40	10,00	69,24
21	50,50	2,80	94,47
28	29,50	6,20	79,06
35	16,40	3,90	76,30
42	33,80	22,50	33,66

Tabela 32A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável; percentuais de eficácia. Médias geométricas. Gastão Vidigal/SP, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 3,15%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	52,67	53,01	—
3	27,93	21,01	25,27
7	24,04	7,83	67,63
14	28,90	6,67	77,07
21	45,26	1,80	96,04
28	22,76	3,05	86,69
35	12,05	3,03	75,02
42	30,64	21,72	29,57

MÉDIA GEOMÉTRICA=antilog[1/n à log(x+1)]-1

Tabela 33A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável. Médias aritméticas. Itirapuã/SP, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento							
		zero	3	7	14	21	28	35	42
30	CONTROLE	11,00	9	9	9	13	7	14	9
317		52,00	63	72	47	45	40	29	21
333		29,00	31	56	28	22	31	39	32
336		11,00	14	17	14	18	10	16	10
511		83,00	91	102	70	77	64	51	58
520		17,00	11	12	21	16	23	20	12
768		17,00	15	17	18	16	11	10	7
813		12,00	11	9	12	14	6	3	3
835		10,00	7	7	12	9	10	4	9
1009		28,00	20	25	37	32	30	21	20
	Total	270,00	272,00	326,00	268,00	262,00	232,00	207,00	181,00
	Média	27,00	27,20	32,60	26,80	26,20	23,20	20,70	18,10
Alfa	IVERMECTINA3,15%*	52,00	56	62	71	76	56	52	48
Baloro		79,00	71	79	78	59	47	53	45
004		16,00	9	20	8	13	1	0	13
38		12,00	8	18	0	0	0	0	0
239		10,00	10	8	5	6	1	0	4
311		10,00	10	12	1	1	0	0	2
322		11,00	9	14	10	12	3	4	3
448		18,00	9	12	7	5	0	0	3
449		28,00	11	16	9	3	1	1	1
845		36,00	17	21	38	27	9	6	3
	Total	272,00	210,00	262,00	227,00	202,00	118,00	116,00	122,00
	Média	27,20	21,00	26,20	22,70	20,20	11,80	11,60	12,20

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 34A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável. Médias geométricas. Itirapuã/SP, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento							
		zero	3	7	14	21	28	35	42
30	CONTROLE	1,079	1,000	1,000	1,000	1,146	0,903	1,176	1,000
317		1,724	1,806	1,863	1,681	1,663	1,613	1,477	1,342
333		1,477	1,505	1,756	1,462	1,362	1,505	1,602	1,519
336		1,079	1,176	1,255	1,176	1,279	1,041	1,230	1,041
511		1,924	1,964	2,013	1,851	1,892	1,813	1,716	1,771
520		1,255	1,079	1,114	1,342	1,230	1,380	1,322	1,114
768		1,255	1,204	1,255	1,279	1,230	1,079	1,041	0,903
813		1,114	1,079	1,000	1,114	1,176	0,845	0,602	0,602
835		1,041	0,903	0,903	1,114	1,000	1,041	0,699	1,000
1009		1,462	1,322	1,415	1,580	1,519	1,491	1,342	1,322
	Total	13,412	13,039	13,575	13,600	13,497	12,713	12,209	11,614
	Média	20,940	19,133	21,775	21,908	21,372	17,675	15,629	13,503
Alfa	IVERMECTINA3,15%*	1,724	1,756	1,799	1,857	1,886	1,756	1,724	1,690
Baloro		1,903	1,857	1,903	1,898	1,778	1,681	1,732	1,663
004		1,230	1,000	1,322	0,954	1,146	0,301	0,000	1,146
38		1,114	0,954	1,279	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
239		1,041	1,041	0,954	0,778	0,845	0,301	0,000	0,699
311		1,041	1,041	1,114	0,301	0,301	0,000	0,000	0,477
322		1,079	1,000	1,176	1,041	1,114	0,602	0,699	0,602
448		1,279	1,000	1,114	0,903	0,778	0,000	0,000	0,602
449		1,462	1,079	1,230	1,000	0,602	0,301	0,301	0,301
845		1,568	1,255	1,342	1,591	1,447	1,000	0,845	0,602
	Total	13,443	11,985	13,234	10,324	9,898	5,942	5,302	7,782
	Média	21,096	14,793	20,060	9,774	8,768	2,928	2,390	5,001

MÉDIA GEOMÉTRICA= $\text{anti}[\log\{1/n \sum \log(x+1)\}] - 1$

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 35A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável; percentuais de eficácia. Médias aritméticas. Itirapuã/SP, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 3,15%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	27,00	27,20	—
3	27,20	21,00	23,36
7	32,60	26,20	20,22
14	26,80	22,70	15,92
21	26,20	20,20	23,47
28	23,20	11,80	49,51
35	20,70	11,60	44,37
42	18,10	12,20	33,09

Tabela 36A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável; percentuais de eficácia. Médias geométricas. Itirapuã/SP, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 3,15%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	20,94	21,10	—
3	19,13	14,79	23,25
7	21,78	20,06	8,56
14	21,91	9,77	55,71
21	21,37	8,77	59,28
28	17,67	2,93	83,55
35	15,63	2,39	84,82
42	13,50	5,00	63,24

MÉDIA GEOMÉTRICA=antilog[1/n à log(x+1)]-1

Tabela 37A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável. Médias aritméticas. Patrocínio Paulista/SP, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento											
		zero	3	7	14	21	28	35	42	49	56	63	
7	CONTROLE	18,00	17	23	20	28	17	12	15	18	17	21	
14		48,00	55	56	42	33	28	19	16	17	11	19	
024		29,00	30	32	38	26	24	22	18	22	25	22	
29		48,00	42	38	31	41	32	18	21	18	15	22	
31		16,00	22	20	21	25	17	15	20	26	28	21	
37		28,00	34	19	15	17	22	30	28	22	19	16	
041		25,00	21	27	33	24	27	19	16	19	20	21	
042		16,00	17	16	14	18	15	11	20	16	19	16	
632		21,00	23	27	32	19	16	16	29	25	32	32	
638		18,00	24	17	13	32	26	28	21	24	19	27	
		Total	267,00	285,00	275,00	259,00	263,00	224,00	190,00	204,00	207,00	205,00	217,00
		Média	26,70	28,50	27,50	25,90	26,30	22,40	19,00	20,40	20,70	20,50	21,70
16		IVERMECTINA 3,15%	22,00	20	10	19	5	0	0	1	4	8	
17	26,00		19	17	15	5	0	0	0	6	5		
025	21,00		13	11	4	0	0	0	0	3	11		
26	30,00		22	21	12	2	0	0	0	3	8		
27	14,00		15	10	5	0	0	0	0	5	6		
39	17,00		15	9	7	0	0	0	2	1	4		
040	32,00		33	27	24	4	0	2	6	2	9		
043	77,00		80	50	37	17	6	6	7	3	11		
639	18,00		11	12	0	0	0	0	2	3	3		
642	20,00		13	11	9	0	0	0	0	1	6		
	Total		277,00	241,00	178,00	132,00	33,00	6,00	8,00	18,00	31,00	71,00	
	Média		27,70	24,10	17,80	13,20	3,30	0,60	0,80	1,80	3,10	7,10	

zero = média das contagens dos dias -3, -2 e -1.

Tabela 38A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável. Médias geométricas. Patrocínio Paulista/SP, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento											
		zero	3	7	14	21	28	35	42	49	56	63	
7	CONTROLE	1,279	1,255	1,380	1,322	1,462	1,255	1,114	1,204	1,279	1,255	1,342	
14		1,890	1,748	1,756	1,633	1,531	1,462	1,301	1,230	1,255	1,079	1,301	
024		1,477	1,491	1,519	1,591	1,431	1,398	1,362	1,279	1,362	1,415	1,362	
29		1,890	1,633	1,591	1,505	1,623	1,519	1,279	1,342	1,279	1,204	1,362	
31		1,230	1,362	1,322	1,342	1,415	1,255	1,204	1,322	1,431	1,462	1,342	
37		1,462	1,544	1,301	1,204	1,255	1,362	1,491	1,462	1,362	1,301	1,230	
041		1,415	1,342	1,447	1,531	1,398	1,447	1,301	1,230	1,301	1,322	1,342	
042		1,230	1,255	1,230	1,176	1,279	1,204	1,079	1,322	1,230	1,301	1,230	
632		1,342	1,380	1,447	1,519	1,301	1,230	1,230	1,477	1,415	1,519	1,519	
638		1,279	1,398	1,255	1,146	1,519	1,431	1,462	1,342	1,398	1,301	1,447	
		Total	14,096	14,410	14,249	13,971	14,215	13,564	12,824	13,213	13,312	13,160	13,478
		Média	24,679	26,605	25,601	23,950	25,394	21,721	18,160	19,954	20,439	19,700	21,276
16		IVERMECTINA 3,15%	1,362	1,322	1,041	1,301	0,778	0,000	0,000	0,000	0,301	0,699	0,954
17	1,431		1,301	1,255	1,204	0,778	0,000	0,000	0,000	0,000	0,845	0,778	
025	1,342		1,146	1,079	0,699	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,602	1,079	
26	1,491		1,362	1,342	1,114	0,477	0,000	0,000	0,000	0,000	0,602	0,954	
27	1,176		1,204	1,041	0,778	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,778	0,845	
39	1,255		1,204	1,000	0,903	0,000	0,000	0,000	0,000	0,477	0,301	0,699	
040	1,519		1,531	1,447	1,398	0,699	0,000	0,000	0,477	0,845	0,477	1,000	
043	1,892		1,908	1,708	1,580	1,255	0,845	0,000	0,845	0,903	0,602	1,079	
639	1,279		1,079	1,114	0,800	0,000	0,000	0,000	0,000	0,477	0,602	0,602	
642	1,322		1,146	1,079	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,301	0,845	
	Total		14,070	13,205	12,108	9,977	3,988	0,845	0,000	1,322	3,003	5,810	8,836
	Média		24,526	19,915	15,246	8,947	1,505	0,215	0,000	0,356	0,997	2,810	6,649

MÉDIA GEOMÉTRICA = $\text{antilog}[\frac{1}{n} \sum \log(x+1)] - 1$

zero = média das contagens dos dias -3, -2 e -1.

Tabela 39A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável; percentuais de eficácia. Médias aritméticas. Patrocínio Paulista/SP, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 3,15%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	26,70	27,70	—
3	28,50	24,10	18,49
7	27,50	17,80	37,61
14	25,90	13,20	50,87
21	26,30	3,30	87,91
28	22,40	0,60	97,42
35	19,00	0,00	100,00
42	20,40	0,80	96,22
49	20,70	1,80	91,62
56	20,50	3,10	85,42
63	21,70	7,10	68,46

Tabela 40A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável; percentuais de eficácia. Médias geométricas. Patrocínio Paulista/SP, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 3,15%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	24,68	24,53	—
3	26,61	19,92	24,68
7	25,60	15,25	40,08
14	23,95	8,95	62,41
21	25,39	1,50	94,04
28	21,72	0,21	99,00
35	18,16	0,00	100,00
42	19,95	0,36	98,21
49	20,44	1,00	95,09
56	19,70	2,81	85,65
63	21,28	6,65	68,55

MÉDIA GEOMÉTRICA=antilog[1/n à log(x+1)]-1

Tabela 41A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável. Médias aritméticas. Arcos/MG, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento								
		zero	3	7	14	21	28	35	42	
71	CONTROLE	19,00	12	6	7	26	42	29	38	
5023		20,00	6	8	1	4	10	35	34	
112/B61		22,00	8	11	0	12	30	18	21	
1823		24,00	28	19	24	31	41	42	48	
603		25,00	32	10	19	25	57	48	60	
611		30,00	35	42	30	29	28	18	18	
462484		31,00	16	16	0	17	10	18	19	
130/E44		34,00	28	28	21	29	28	20	33	
424		41,00	70	39	64	68	46	40	45	
B93		48,00	38	23	11	16	21	21	20	
	Total	294,00	273,00	202,00	177,00	257,00	313,00	289,00	336,00	
	Média	29,40	27,30	20,20	17,70	25,70	31,30	28,90	33,60	
118	IVERMECTINA3,15%*	19,00	5	0	0	0	1	3	0	
146		20,00	17	2	0	0	0	12	11	
145		22,00	16	7	0	0	2	4	3	
408		23,00	3	3	2	2	0	3	2	
B11		25,00	39	29	39	18	38	18	18	
35		27,00	18	7	27	10	21	28	28	
221		31,00	34	8	0	2	3	0	3	
155		32,00	9	3	0	1	1	2	6	
132		41,00	31	3	2	1	3	3	8	
108/E41		41,00	9	0	1	6	10	19	18	
	Total	281,00	181,00	62,00	71,00	40,00	79,00	92,00	97,00	
	Média	28,10	18,10	6,20	7,10	4,00	7,90	9,20	9,70	

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 42A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável. Médias geométricas. Arcos/MG, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento								
		zero	3	7	14	21	28	35	42	
71	CONTROLE	1,301	1,114	0,845	0,903	1,431	1,633	1,477	1,591	
5023		1,322	0,845	0,954	0,301	0,699	1,041	1,556	1,544	
112/B61		1,362	0,954	1,079	0,000	1,114	1,491	1,279	1,342	
1823		1,398	1,462	1,301	1,398	1,505	1,623	1,633	1,690	
603		1,415	1,519	1,041	1,301	1,415	1,763	1,690	1,785	
611		1,491	1,556	1,633	1,491	1,477	1,462	1,279	1,279	
462484		1,505	1,230	1,230	0,000	1,255	1,041	1,279	1,301	
130/E44		1,544	1,462	1,462	1,342	1,477	1,462	1,322	1,531	
424		1,623	1,851	1,602	1,813	1,839	1,672	1,613	1,663	
B93		1,690	1,591	1,380	1,079	1,230	1,342	1,342	1,322	
	Total	14,652	13,586	12,530	9,629	13,443	14,534	14,471	15,049	
	Média	28,187	21,833	16,904	8,181	21,096	27,403	26,995	30,984	
118	IVERMECTINA3,15%*	1,301	0,778	0,000	0,000	0,000	0,301	0,602	0,000	
146		1,322	1,255	0,477	0,000	0,000	0,000	1,114	1,079	
145		1,362	1,230	0,903	0,000	0,000	0,477	0,699	0,602	
408		1,380	0,602	0,602	0,477	0,477	0,000	0,602	0,477	
B11		1,415	1,602	1,477	1,602	1,279	1,591	1,279	1,279	
35		1,447	1,279	0,903	1,447	1,041	1,342	1,462	1,462	
221		1,505	1,544	0,954	0,000	0,477	0,602	0,000	0,602	
155		1,519	1,000	0,602	0,000	0,301	0,301	0,477	0,845	
132		1,623	1,505	0,602	0,477	0,301	0,602	0,602	0,954	
108/E41		1,623	1,000	0,000	0,301	0,845	1,041	1,301	1,279	
	Total	14,497	11,796	6,521	4,304	4,722	6,258	8,138	8,580	
	Média	27,167	14,122	3,488	1,694	1,966	3,225	5,514	6,211	

MÉDIA GEOMÉTRICA= $\text{anti}[\log\{1/n \sum \log(x+1)\}] - 1$

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 43A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável; percentuais de eficácia. Médias aritméticas. Arcos/MG, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 3,15%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	29,40	28,10	—
3	27,30	18,10	30,63
7	20,20	6,20	67,89
14	17,70	7,10	58,03
21	25,70	4,00	83,72
28	31,30	7,90	73,59
35	28,90	9,20	66,69
42	33,60	9,70	69,80

Tabela 44A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável; percentuais de eficácia. Médias geométricas. Arcos/MG, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 3,15%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	28,19	27,17	—
3	21,83	14,12	32,89
7	16,90	3,49	78,59
14	8,18	1,69	78,51
21	21,10	1,97	90,33
28	27,40	3,22	87,79
35	26,99	5,51	78,81
42	30,98	6,21	79,20

MÉDIA GEOMÉTRICA=antilog[1/n à log(x+1)]-1

Tabela 45A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável. Médias aritméticas. Divinópolis/MG, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento								
		zero	3	7	14	21	28	35	42	
125	CONTROLE	37,00	38	50	47	46	62	97	67	
194		21,00	26	31	25	19	32	82	79	
240		72,00	62	42	32	39	43	48	39	
712		23,00	44	38	26	24	41	58	58	
739		32,00	32	44	38	52	63	92	90	
742		21,00	34	39	43	38	44	53	54	
6100		27,00	24	34	45	35	51	74	57	
6105		33,00	38	34	31	29	26	36	27	
6111		24,00	29	28	36	29	32	38	36	
6116		18,00	19	28	42	44	36	68	56	
	Total	308,00	346,00	368,00	365,00	355,00	430,00	646,00	563,00	
	Média	30,80	34,60	36,80	36,50	35,50	43,00	64,60	56,30	
2	IVERMECTINA3,15%*	33,00	44	33	18	24	21	46	46	
93		28,00	18	26	20	22	19	16	38	
279		39,00	29	6	4	8	4	1	17	
281		24,00	34	21	9	9	8	10	24	
516		19,00	16	12	8	16	16	14	32	
723		31,00	35	23	28	23	16	21	23	
730		22,00	39	18	4	8	8	11	34	
6112		21,00	22	20	33	41	36	57	43	
462493		20,00	14	10	4	6	12	22	29	
462496		49,00	58	61	58	82	76	71	69	
	Total	286,00	309,00	230,00	186,00	239,00	216,00	269,00	355,00	
	Média	28,60	30,90	23,00	18,60	23,90	21,60	26,90	35,50	

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 46A. Contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável. Médias geométricas. Divinópolis/MG, Brasil.

BOVINO	GRUPO	Número de fêmeas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> / dias pós-tratamento								
		zero	3	7	14	21	28	35	42	
125	CONTROLE	1,580	1,591	1,708	1,681	1,672	1,799	1,991	1,833	
194		1,342	1,431	1,505	1,415	1,301	1,519	1,919	1,903	
240		1,863	1,799	1,633	1,519	1,602	1,643	1,690	1,602	
712		1,380	1,653	1,591	1,431	1,398	1,623	1,771	1,771	
739		1,519	1,519	1,653	1,591	1,724	1,806	1,968	1,959	
742		1,342	1,544	1,602	1,643	1,591	1,653	1,732	1,740	
6100		1,447	1,398	1,544	1,663	1,556	1,716	1,875	1,763	
6105		1,531	1,591	1,544	1,505	1,477	1,431	1,568	1,447	
6111		1,398	1,477	1,462	1,568	1,477	1,519	1,591	1,568	
6116		1,279	1,301	1,462	1,633	1,653	1,568	1,839	1,756	
	Total	14,682	15,305	15,705	15,650	15,452	16,278	17,945	17,343	
	Média	28,390	32,921	36,200	35,730	34,093	41,443	61,308	53,232	
2	IVERMECTINA3,15%*	1,531	1,653	1,531	1,279	1,398	1,342	1,672	1,672	
93		1,462	1,279	1,431	1,322	1,362	1,301	1,230	1,591	
279		1,602	1,477	0,845	0,699	0,954	0,699	0,301	1,255	
281		1,398	1,544	1,342	1,000	1,000	0,954	1,041	1,398	
516		1,301	1,230	1,114	0,954	1,230	1,230	1,176	1,519	
723		1,505	1,556	1,380	1,462	1,380	1,230	1,342	1,380	
730		1,362	1,602	1,279	0,699	0,954	0,954	1,079	1,544	
6112		1,342	1,362	1,322	1,531	1,623	1,568	1,763	1,643	
462493		1,322	1,176	1,041	0,699	0,845	1,114	1,362	1,477	
462496		1,699	1,771	1,792	1,771	1,919	1,886	1,857	1,845	
	Total	14,525	14,651	13,079	11,417	12,666	12,280	12,825	15,325	
	Média	27,349	28,179	19,320	12,858	17,477	15,906	18,165	33,079	

MÉDIA GEOMÉTRICA= $\text{anti}[\log\{1/n \sum \log(x+1)\}] - 1$

zero = média das contagens dos dias - 3, - 2 e - 1.

Tabela 47A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável; percentuais de eficácia. Médias aritméticas. Divinópolis/MG, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 3,15%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	30,80	28,60	—
3	34,60	30,90	3,82
7	36,80	23,00	32,69
14	36,50	18,60	45,12
21	35,50	23,90	27,50
28	43,00	21,60	45,90
35	64,60	26,90	55,16
42	56,30	35,50	32,09

Tabela 48A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) em bovinos dos grupos controle e tratado com ivermectina 3,15% injetável; percentuais de eficácia. Médias geométricas. Divinópolis/MG, Brasil.

Dias pós- tratamento	GI: CONTROLE	GII: IVERMECTINA 3,15%*	Percentuais de Eficácia GII
	Nº médio de carrapatos	Nº médio de carrapatos	
0	28,39	27,35	—
3	32,92	28,18	11,15
7	36,20	19,32	44,60
14	35,73	12,86	62,64
21	34,09	17,48	46,79
28	41,44	15,91	60,16
35	61,31	18,17	69,24
42	53,23	33,08	35,49

MÉDIA GEOMÉTRICA=antilog[1/n à log(x+1)]-1

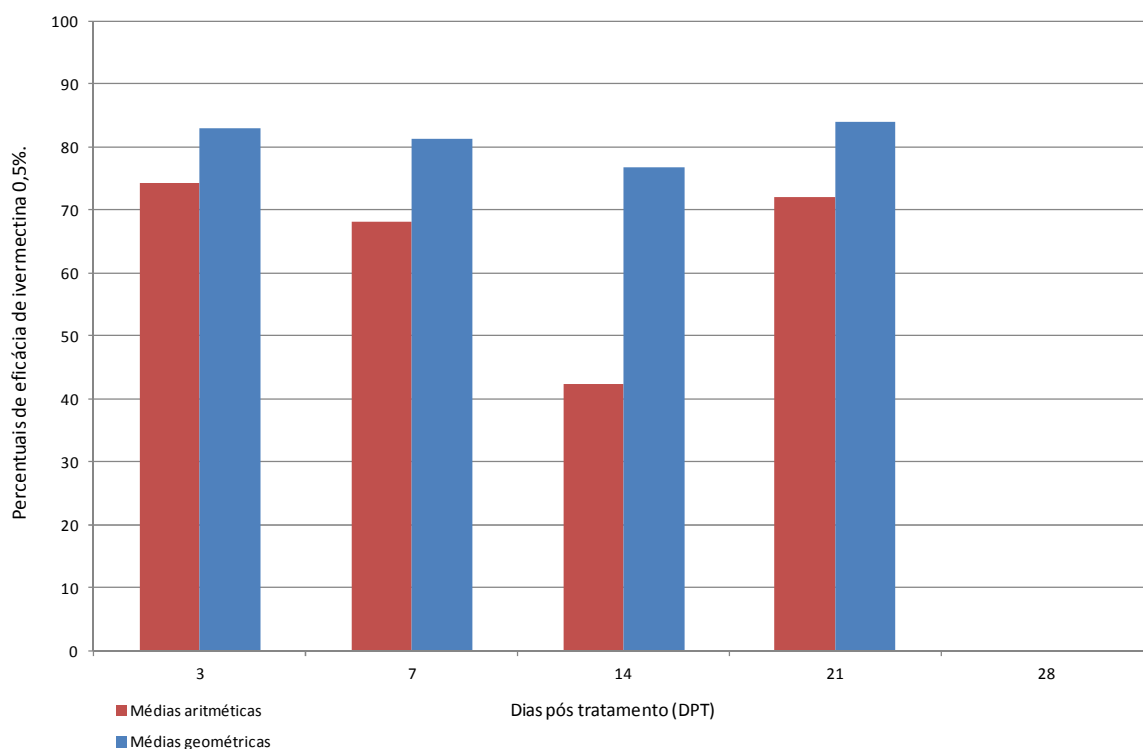


Figura 1A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos pertencentes aos grupos controle e tratado. Percentuais de eficácia da ivermectina 0,5% “pour on”. São João da Boa Vista, SP, Brasil, 2013.

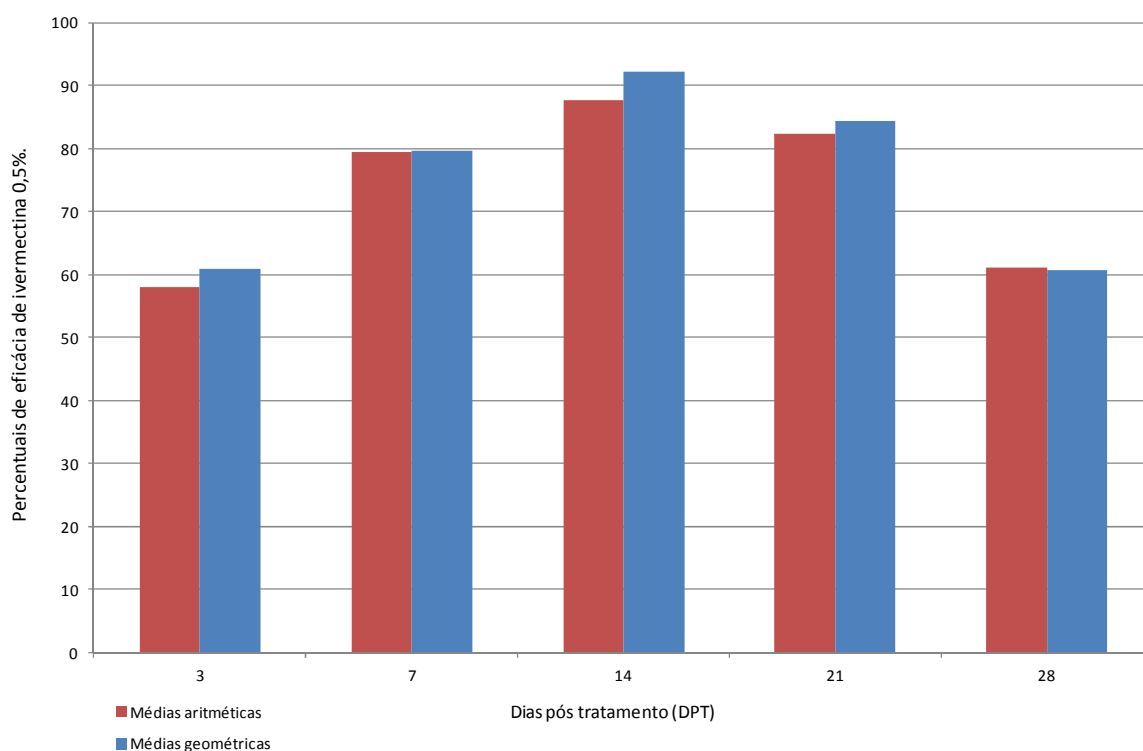


Figura 2A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos pertencentes aos grupos controle e tratado. Percentuais de eficácia da ivermectina 0,5% “pour on”. Córrego Fundo, MG, Brasil, 2013.

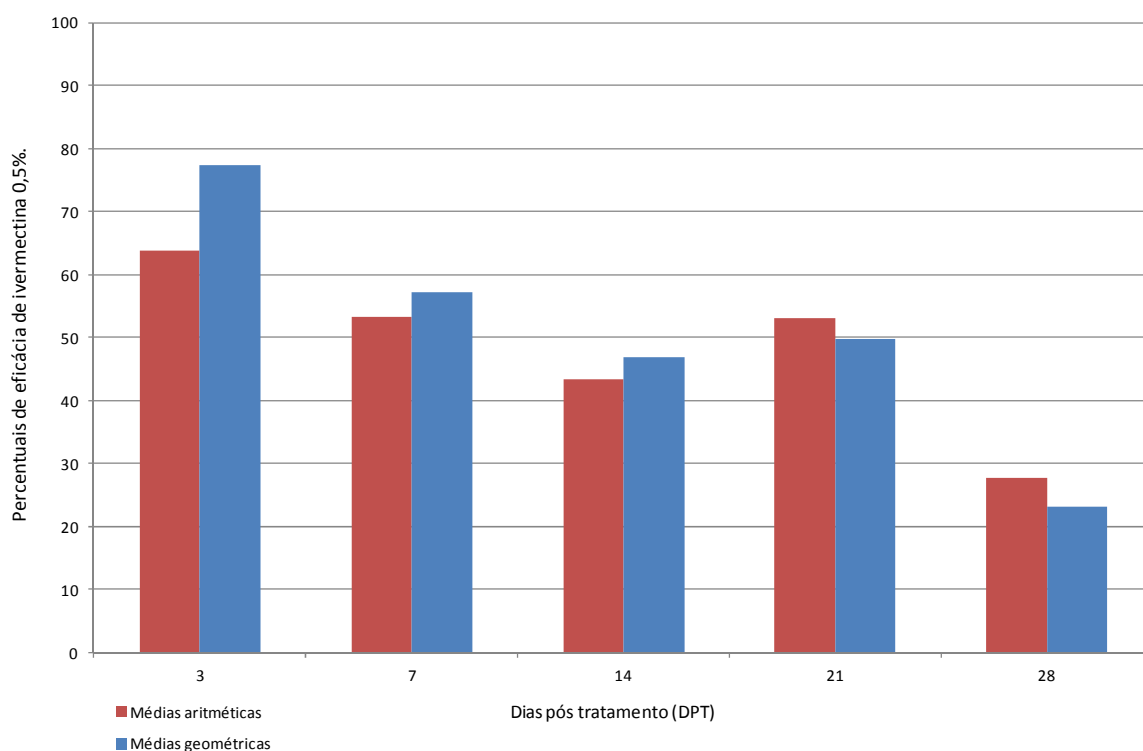


Figura 3A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos pertencentes aos grupos controle e tratado. Percentuais de eficácia da ivermectina 0,5% “pour on”. Pains, MG, Brasil, 2013.

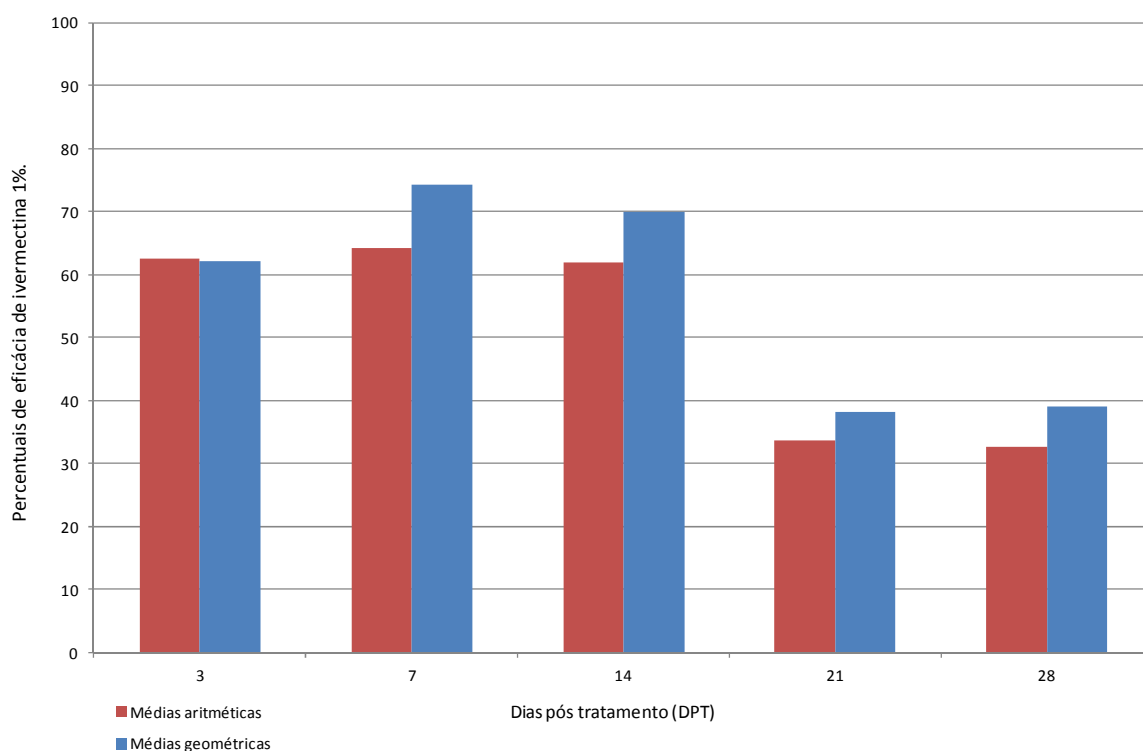


Figura 4A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos pertencentes aos grupos controle e tratado. Percentuais de eficácia da ivermectina 1% injetável. Formiga, MG, Brasil, 2013.

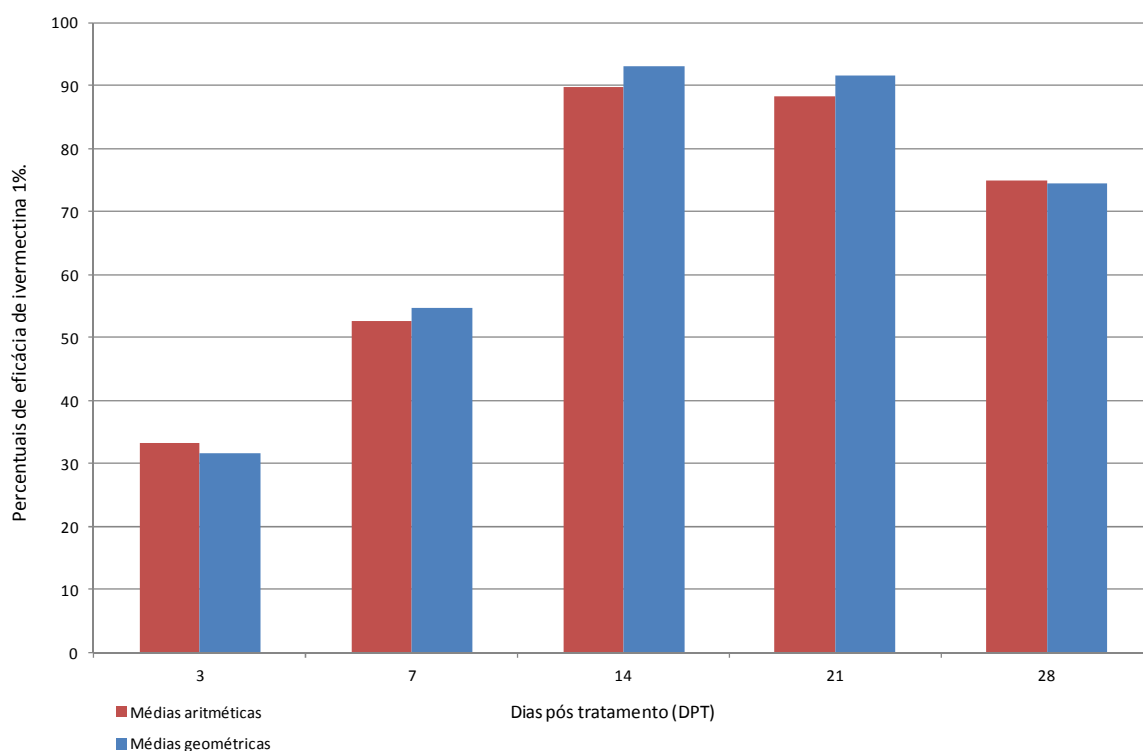


Figura 5A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos pertencentes aos grupos controle e tratado. Percentuais de eficácia da ivermectina 1% injetável. Candeias, MG, Brasil, 2013.

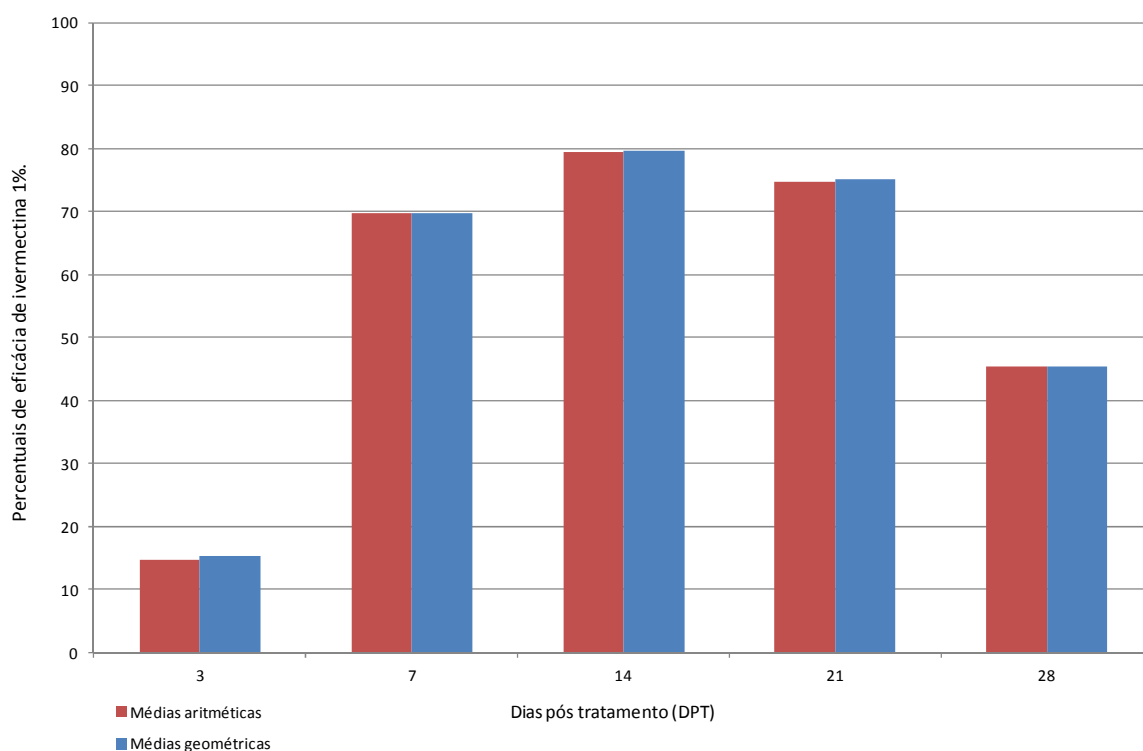


Figura 6A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos pertencentes aos grupos controle e tratado. Percentuais de eficácia da ivermectina 1% injetável. Vargem Grande do Sul, SP, Brasil, 2013.

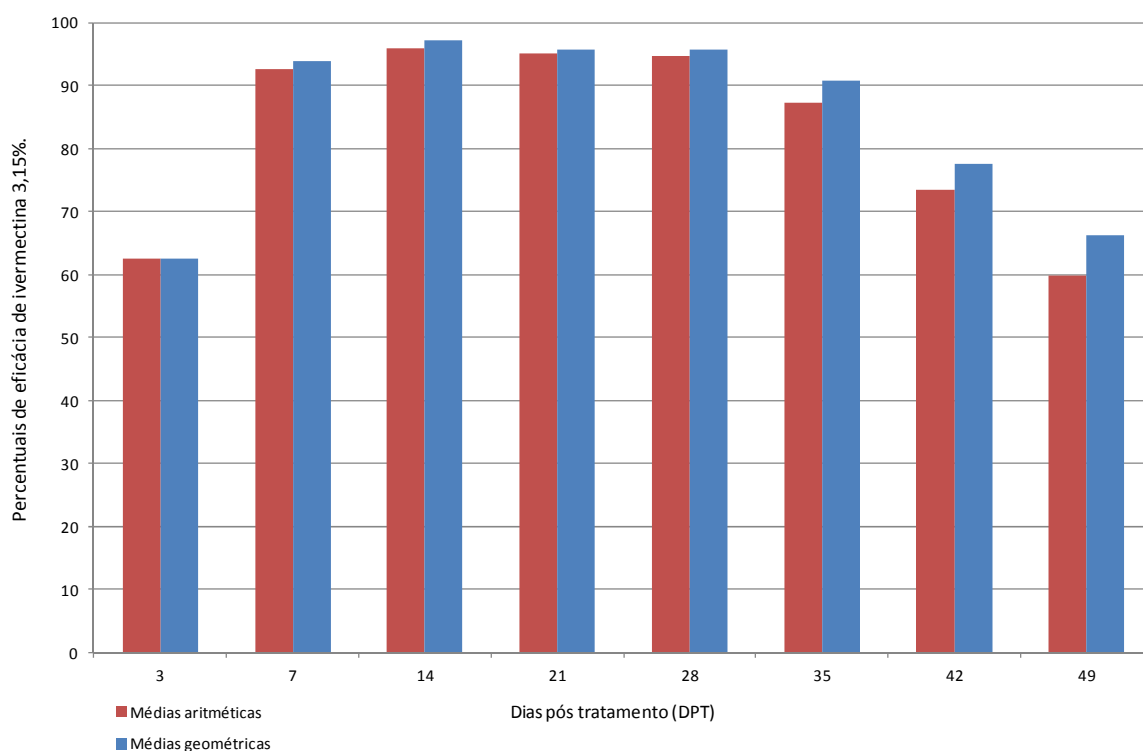


Figura 7A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos pertencentes aos grupos controle e tratado. Percentuais de eficácia da ivermectina 3,15% injetável. São José do Rio Pardo, SP, Brasil, 2013.

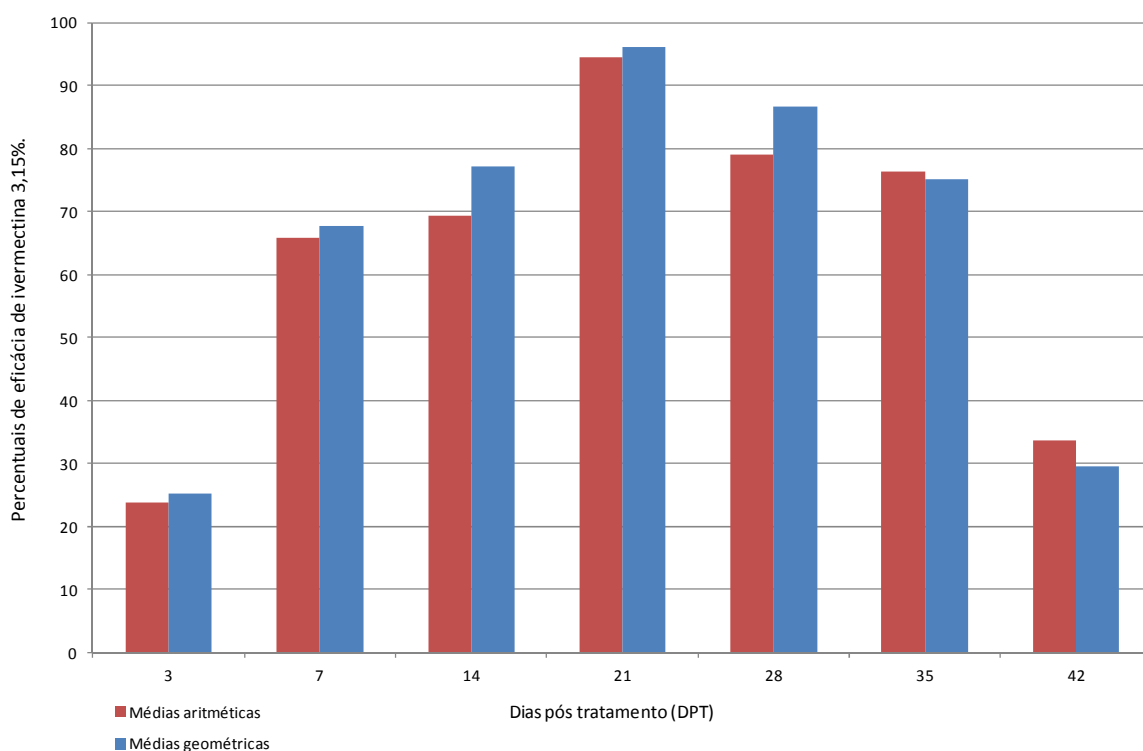


Figura 8A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos pertencentes aos grupos controle e tratado. Percentuais de eficácia da ivermectina 3,15% injetável. Gastão Vidigal, SP, Brasil, 2013.

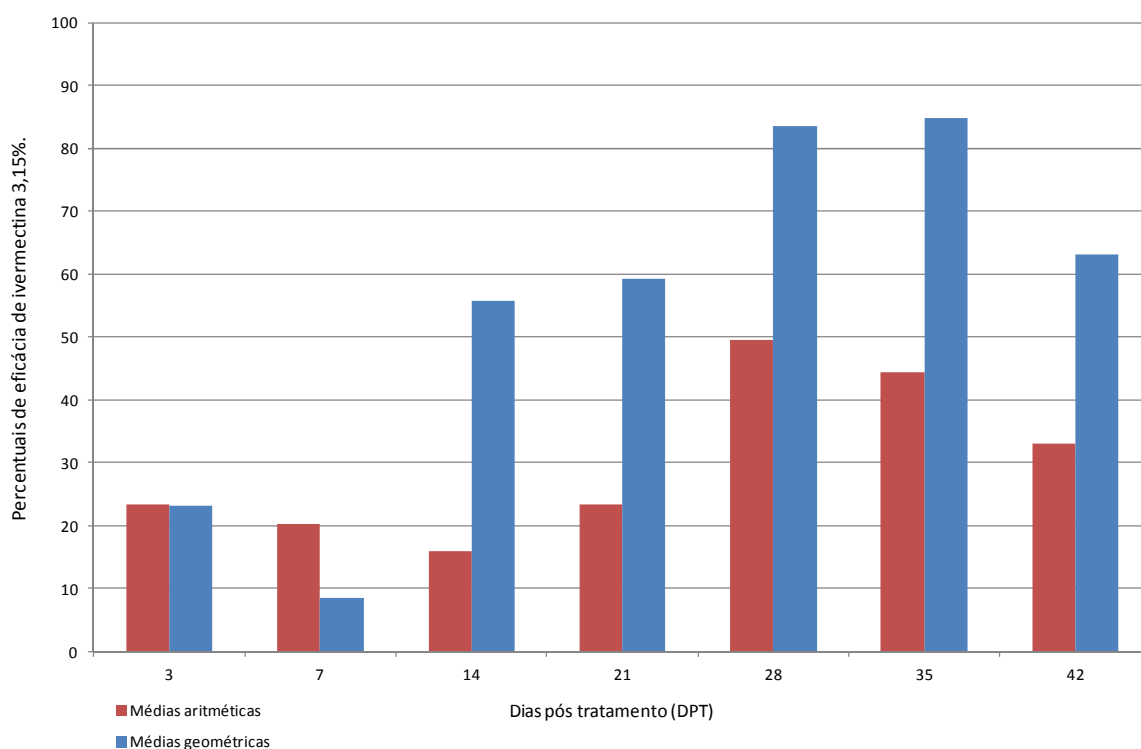


Figura 9A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos pertencentes aos grupos controle e tratado. Percentuais de eficácia da ivermectina 3,15% injetável. Itirapuã, SP, Brasil, 2013.

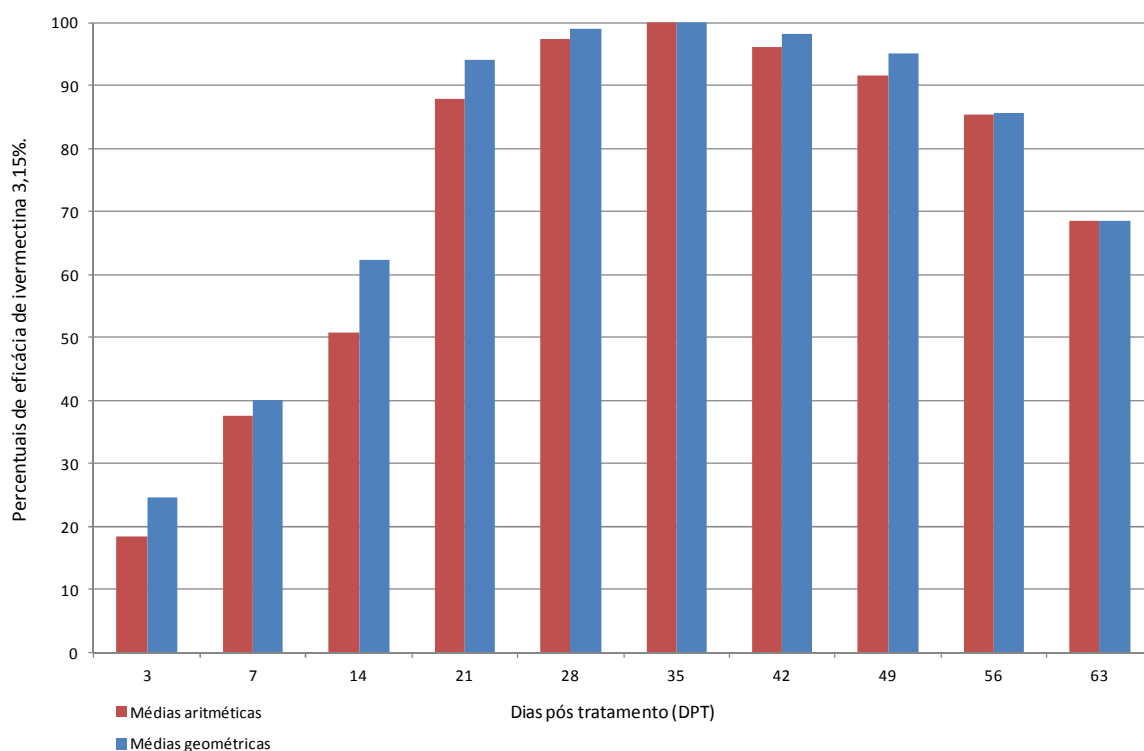


Figura 10A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos pertencentes aos grupos controle e tratado. Percentuais de eficácia da ivermectina 3,15% injetável. Patrocínio Paulista, SP, Brasil, 2013.

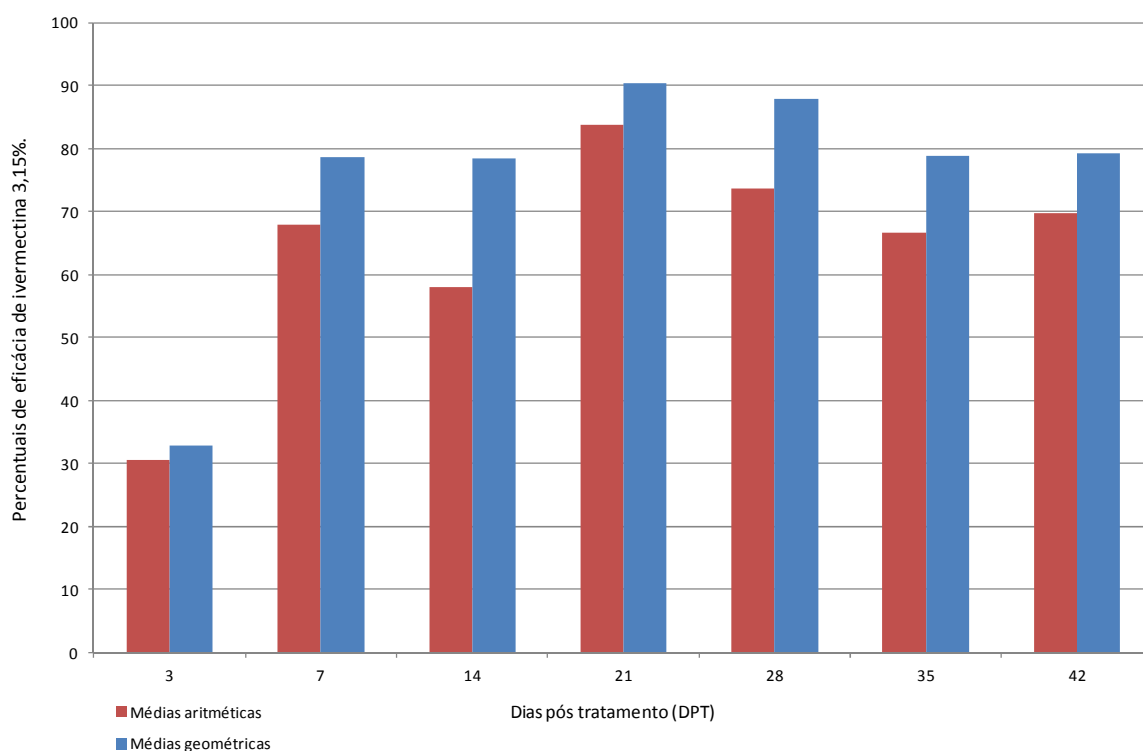


Figura 11A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos pertencentes aos grupos controle e tratado. Percentuais de eficácia da ivermectina 3,15% injetável. Arcos, MG, Brasil, 2013.

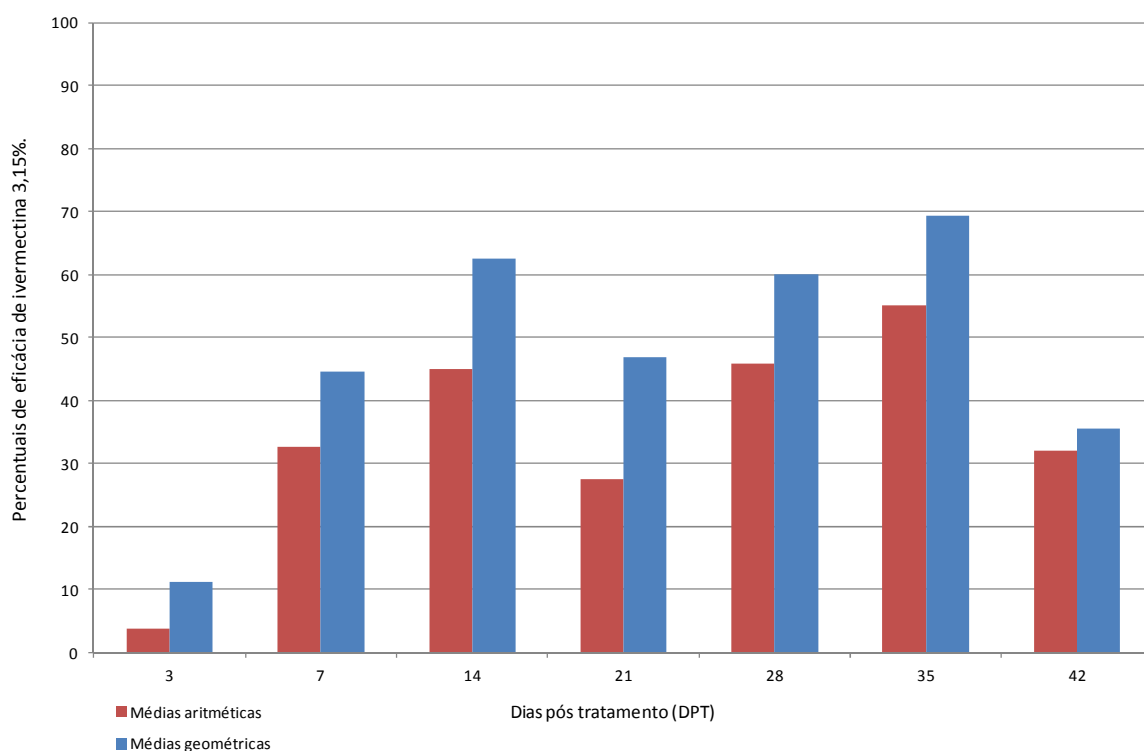


Figura 12A. Médias das contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento) presentes no lado esquerdo de bovinos pertencentes aos grupos controle e tratado. Percentuais de eficácia da ivermectina 3,15% injetável. Divinópolis, MG, Brasil, 2013.