

Carvacrol e Timol no Controle de *Rhipicephalus microplus*: Mecanismos de Ação e Aplicações - Uma Revisão Narrativa

Submissão: 21/11/2025

Aceite: 17/05/2026

Thifani Ramos Santos^{1*}; Erika Takagi Nunes²; Leonardo Nali de Angelo³¹Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Biotecnologia, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil. ORCID: 0009-0007-8609-5600²Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, Espírito Santo, Brasil. ORCID: 0000-0002-1077-3811³Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil. ORCID: 0009-0001-9452-3552Author for correspondence: Thifani Ramos Santos - thifanirsantos@gmail.com

Resumo: *Rhipicephalus microplus* causa perdas anuais estimadas em dezenas de bilhões de dólares à pecuária global. O controle com acaricidas sintéticos enfrenta uma crise estrutural devido à resistência generalizada, sustentada por mutações em sítios-alvo e pela superexpressão de enzimas detoxificantes. Nesse contexto, os monoterpenos fenólicos carvacrol e timol emergem como candidatos promissores, especialmente por sua capacidade de atuar sobre múltiplos alvos biológicos - característica que pode contornar mecanismos clássicos de resistência. Esta revisão narrativa, baseada em busca estruturada nas bases de dados PubMed, Scopus, Google Scholar e SciELO (2011-2026), identificou 85 estudos, dos quais 37 compuseram a análise principal da discussão mecanística. Desses, apenas oito estudos utilizaram compostos isolados e investigaram diretamente mecanismos celulares em *R. microplus*; os demais basearam-se em óleos essenciais complexos, em outras espécies de artrópodes ou apenas em desfechos de eficácia. A análise revela que a eficácia acaricida é multimodal: inibição da acetilcolinesterase, modulação de receptores GABA_A e antagonismo de receptores de tiramina (TAR1), associados à indução de estresse oxidativo com supressão subsequente de enzimas antioxidantes (SOD, CAT, GPX e GST), resultando em peroxidação lipídica, disfunção mitocondrial e depleção de ATP. No contexto específico do carrapato, esses efeitos são amplificados pela interferência no metabolismo do heme, que catalisa reações de Fenton e estabelece um ciclo de dano oxidativo. A literatura apresenta fragilidades importantes: predominância de estudos com óleos essenciais complexos em detrimento de compostos isolados, variações metodológicas que limitam a comparabilidade entre estudos e ausência de validação integrada em nível de organismo. O avanço da área depende da consolidação de evidências mecanísticas com compostos isolados, da padronização metodológica e da integração entre abordagens fenotípicas, bioquímicas e ômicas.

Palavras-chave: carrapato; bovino doméstico; acaricida; óleos essenciais; controle alternativo.

1. Introdução

A intensificação da produção agropecuária nas últimas décadas tem sido fundamental para sustentar a crescente demanda global por alimentos (FAO, 2022). No entanto, esse avanço tem sido acompanhado de desafios sanitários igualmente complexos, que comprometem diretamente a produtividade e a sustentabilidade dos sistemas de produção (Islam, 2025). Entre esses desafios, o parasitismo por artrópodes hematófagos permanece um dos principais fatores limitantes econômicos da pecuária, especialmente em regiões tropicais e subtropicais. Nesse contexto, o carrapato *Rhipicephalus microplus* destaca-se como um dos ectoparasitas de maior impacto, tanto pela sua ampla distribuição quanto pela elevada eficiência parasitária (Rodríguez-Vivas et al., 2018).

A relevância desse parasita, contudo, não se limita à espoliação sanguínea. Sua atuação como vetor de agentes etiológicos, como *Babesia bovis*, *B. bigemina* e *Anaplasma marginale*, estabelece um quadro multifatorial que envolve anemia, perda de peso, redução da produção de leite e de carne, além do aumento da mortalidade em rebanhos (Ravindran et al., 2006; Ferreira et al., 2022; Lagunes-Quintanilla et al., 2024). Como consequência, os prejuízos associados a *R. microplus* atingem escala global, com estimativas que ultrapassam dezenas de bilhões de dólares anuais, refletindo não apenas perdas produtivas diretas, mas também despesas com controle, manejo sanitário e descarte de produtos contaminados (Lew-Tabor e Valle, 2016; Calvano et al., 2021; Rahman et al., 2022).

Historicamente, o controle deste ectoparasita tem sido baseado predominantemente no uso de acaricidas sintéticos, como organofosforados, piretroides, amidinas e fenilpirazóis (Ghosh e Nagar, 2014). Embora inicialmente eficazes, essas abordagens têm apresentado limitações cada vez mais evidentes. O uso intensivo e, frequentemente, indiscriminado desses compostos impõe forte pressão seletiva sobre as populações de carrapatos, favorecendo a rápida disseminação de fenótipos resistentes (Chen et al., 2007; Abbas et al., 2014; Tavares et al., 2022). Em nível molecular, essa resistência é sustentada principalmente por mutações em sítios-alvo e pela superexpressão de sistemas enzimáticos de detoxificação, incluindo citocromos P450, glutatona-S-transferases e transportadores ABC (Ruiz-May et al., 2022; Tavares et al., 2022). Em conjunto, esses mecanismos evidenciam uma fragilidade estrutural do modelo de controle baseado em compostos de alvo único, cuja eficácia tende a decrescer progressivamente à medida que aumenta a capacidade adaptativa do parasita (Waldman et al., 2023; Rojas-Cabeza et al., 2025).

Diante dessa crise de eficácia, intensifica-se a busca por estratégias alternativas que conciliem a eficiência biológica com menor impacto ambiental (Isman, 2020). Nesse cenário, compostos derivados do metabolismo secundário vegetal têm emergido como candidatos promissores (Pavela e Benelli, 2016). Óleos essenciais e seus constituintes bioativos apresentam características atrativas, como biodegradabilidade, menor persistência ambiental e, em muitos casos, baixa toxicidade para mamíferos (Pavela e Benelli, 2016; Owczarek et al., 2024). No entanto, a aplicação desses compostos não está isenta de limitações. A variabilidade química inerente às espécies vegetais, associada à alta volatilidade e à instabilidade ambiental, compromete a padronização, a

reprodutibilidade e a eficácia em condições *in vivo* (Baser e Buchbauer, 2009; Quadros et al., 2020), o que constitui uma barreira significativa à sua incorporação em programas de controle em larga escala (Isman, 2020).

Entre os metabólitos vegetais investigados, os monoterpenos fenólicos carvacrol e timol têm recebido atenção crescente, especialmente devido ao seu potencial acaricida (Jordan et al., 2011; Novato et al., 2018; Coulibaly et al., 2023). Suas propriedades lipofílicas favorecem a penetração na cutícula dos artrópodes, enquanto sua reatividade química está associada a múltiplos efeitos biológicos descritos em diferentes sistemas (Tak e Isman, 2017). Estudos experimentais têm demonstrado atividade acaricida desses compostos contra *R. microplus*, incluindo efeitos sobre a mortalidade e parâmetros reprodutivos (Lima et al., 2017; Cardoso et al., 2020; Anjos et al., 2024). Ainda assim, a interpretação desses resultados exige cautela. Embora existam evidências obtidas com compostos isolados, uma parcela significativa da literatura baseia-se em óleos essenciais complexos, nos quais a contribuição específica de carvacrol e timol é frequentemente inferida, mas não diretamente demonstrada. Essa distinção é crítica, uma vez que interações sinérgicas ou antagônicas entre constituintes podem modificar substancialmente os efeitos observados (Pavela e Benelli, 2016; Raveau et al., 2020).

Além dessas limitações, a literatura disponível permanece fragmentada (Isman, 2020). A maioria dos estudos concentra-se em ensaios de eficácia *in vitro*, enquanto investigações mecanísticas aprofundadas ainda são relativamente escassas (Pavela e Benelli, 2016). Como consequência, a compreensão dos alvos celulares e das vias bioquímicas envolvidas na ação desses compostos permanece limitada e, em muitos casos, inconclusiva (Raveau et al., 2020; Collares et al., 2023), o que compromete diretamente a consolidação do conhecimento necessário ao desenvolvimento racional de formulações mais eficazes e previsíveis. Apesar do aumento no número de estudos nos últimos anos, os dados *in vivo* ainda se encontram predominantemente na fase exploratória (Turchen et al., 2020). Mais do que a produção de novos dados isolados, torna-se evidente a necessidade de uma integração crítica das evidências existentes, de modo a avaliar a consistência dos achados, identificar padrões emergentes e delimitar com maior precisão as reais potencialidades e limitações desses compostos (Saikumar et al., 2025). Nesse sentido, a ausência de sínteses que articulem, de forma integrada, eficácia e mecanismo de ação constitui um obstáculo relevante ao avanço científico e tecnológico na área (Collares et al., 2023).

Diante desse contexto, esta revisão narrativa tem como objetivo compilar e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre os mecanismos de ação celular dos monoterpenos carvacrol e timol em *R. microplus*. Ao integrar dados dispersos na literatura, busca-se não apenas descrever seus efeitos sobre alvos neuroquímicos, processos de estresse oxidativo e outras vias citotóxicas, mas também discutir a robustez dessas evidências, suas limitações metodológicas e suas implicações para o desenvolvimento de estratégias de controle mais eficazes. Avanços nessa direção serão fundamentais para a transição de compostos promissores, em nível experimental, para soluções efetivamente aplicáveis em sistemas produtivos reais.

2. Materiais e Métodos

Esta revisão narrativa foi conduzida com base em uma estratégia estruturada de busca e análise da literatura científica, com o objetivo de integrar criticamente as evidências disponíveis sobre os mecanismos de ação dos monoterpenos carvacrol e timol em *R. microplus*.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed, Scopus, Google Scholar e SciELO, utilizando combinações dos descritores "*Rhipicephalus microplus*", "*carvacrol*", "*thymol*", "*acaricide*", "*essential oils*" e "*tick control*", com adaptações conforme as especificidades de cada base. Para aspectos clássicos da biologia do parasita, incluímos literatura seminal sem restrição temporal; para temas relacionados ao controle químico, resistência e compostos naturais, priorizamos estudos publicados nos últimos 15 anos (2011–2026), com ênfase nas produções mais recentes.

Foram considerados elegíveis artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises, trabalhos experimentais com delineamento metodológico claro e teses acadêmicas relevantes. Excluímos estudos não indexados, publicações sem revisão por pares, relatos anedóticos, artigos com amostragem insuficiente e aqueles conduzidos exclusivamente com espécies de carrapatos distintas de *R. microplus*, com exceção dos casos em que serviam como modelos comparativos para validar mecanismos conservados entre artrópodes.

Um critério analítico central foi a distinção entre estudos com compostos isolados (carvacrol ou timol puros) e estudos baseados em óleos essenciais complexos. Essa diferenciação orientou toda a análise, pois inferir a atividade a partir de misturas pode mascarar a contribuição real de cada composto.

Após a busca inicial, identificamos 131 estudos potencialmente relevantes sobre a eficácia e os mecanismos de ação do carvacrol e do timol em *R. microplus*. Removemos duplicatas e realizamos triagem com base em títulos e resumos, excluindo 46 registros por irrelevância temática. Os 85 estudos restantes compuseram o corpo principal de análise, abrangendo publicações de 2011 a 2026. A lista completa de referências do manuscrito inclui, adicionalmente, literatura de suporte contextual — sobre biologia do parasita, impacto econômico, resistência a acaricidas e conceitos bioquímicos gerais — utilizada na introdução e na contextualização da discussão, mas não contabilizada nos 85 estudos do corpus principal.

Dentre os 85 artigos do corpo principal, selecionamos 37 como os mais relevantes para a discussão dos mecanismos de ação. Oito deles formam o núcleo central da revisão: são estudos que testaram carvacrol ou timol isolados em *R. microplus* e investigaram mecanismos moleculares. Outros 13 fornecem informações mecanísticas obtidas em outras espécies de artrópodes, o que permite inferir alvos conservados. Os 16 restantes demonstram eficácia acaricida sem aprofundar os mecanismos subjacentes, sendo úteis para confirmar o potencial biológico dos monoterpenos.

A análise foi qualitativa e interpretativa, organizada em eixos temáticos que refletem a progressão conceitual da área: biologia e relevância do parasita; crise do controle químico e evolução da resistência; potencial de compostos naturais, com ênfase em óleos

<https://doi.org/10.5380/avs.v31i2.102179>

essenciais e monoterpenos; e mecanismos de ação celular do carvacrol e do timol. Dentro desses eixos, comparamos os estudos quanto a objetivos, modelos experimentais, concentrações utilizadas, desfechos avaliados e robustez das evidências, com atenção especial à evolução temporal das abordagens experimentais e às limitações que ainda dificultam a aplicação prática dos resultados.

3. Desenvolvimento

*O carrapato *Rhipicephalus microplus* como modelo biológico*

O carrapato *R. microplus* constitui um dos principais ectoparasitas da pecuária bovina em regiões tropicais e subtropicais, sendo amplamente reconhecido pelo seu impacto sanitário e econômico (Cruz-González et al., 2023). Essa relevância está diretamente associada à sua elevada eficiência parasitária, sustentada por adaptações fisiológicas que favorecem tanto a alimentação prolongada quanto a evasão às respostas do hospedeiro. Durante o repasto sanguíneo, as glândulas salivares secretam um conjunto complexo de moléculas com atividade anticoagulante, anti-inflamatória e imunomoduladora, permitindo a fixação e a alimentação contínua (Šimo et al., 2017; Neelakanta e Sultana, 2022). Esse processo não apenas sustenta o desenvolvimento do parasita, mas também favorece a transmissão de patógenos, como *Babesia* spp. e *A. marginale* (Ueti et al., 2007; Lagunes-Quintanilla et al., 2024).

De forma complementar, o sistema digestivo do carrapato desempenha um papel central na manutenção do parasitismo. Além de ser responsável pela degradação da hemoglobina (Sojka et al., 2013), atua na regulação do estresse oxidativo associado à ingestão maciça de sangue, o que envolve vias bioquímicas altamente reguladas (Citelli et al., 2007). Paralelamente, a elevada capacidade reprodutiva, com fêmeas capazes de ovipositar milhares de ovos após um único ciclo parasitário (Cossio-Bayúgar et al., 2023), contribui para a rápida expansão populacional, dificultando o controle efetivo da infestação e reforçando a persistência do parasita nos sistemas produtivos (Makwalela et al., 2025).

O impacto econômico associado a *R. microplus* é expressivo e multifatorial. A espoliação sanguínea resulta em anemia, perda de peso e redução da produtividade de carne e de leite, enquanto as lesões cutâneas comprometem a qualidade do couro (Jonsson, 2006; Chaudhry et al., 2011; Rodrigues e Leite, 2013; Gashaw e Mersha, 2013). Em escala global, as perdas anuais relacionadas à infestação por carrapatos e às doenças por eles transmitidas são estimadas em dezenas de bilhões de dólares, com maior impacto em países de clima tropical (Grisi et al., 2014; Lew-Tabor e Valle, 2016; Cruz-González et al., 2023). Esse cenário é agravado pela transmissão de agentes etiológicos responsáveis pela *Tristeza Parasitária Bovina*, condição que eleva significativamente as taxas de morbidade e mortalidade nos rebanhos (Rodríguez-Vivas et al., 2014; Giglioti et al., 2018). A esses fatores somam-se os custos crescentes com o uso de acaricidas, bem como os riscos associados à contaminação ambiental e à presença de resíduos em produtos de origem animal (Hurtado e Giraldo-Ríos, 2018; De Melo Júnior et al., 2023).

Dessa forma, a combinação de alta eficiência biológica, elevada capacidade reprodutiva e impacto econômico consolidado torna *R. microplus* um modelo particularmente relevante para o estudo de estratégias alternativas de controle (Dehuri et al., 2025; García-Ponce et al., 2025). Nesse contexto, a compreensão aprofundada de seus processos fisiológicos e bioquímicos assume um papel central, uma vez que a identificação de alvos celulares suscetíveis depende diretamente desse conhecimento (Tavares et al., 2022). Isso é especialmente relevante quando se consideram compostos bioativos, como os monoterpenos carvacrol e timol, cuja atividade está intrinsecamente relacionada à interação com esses sistemas biológicos (Cardoso et al., 2020; García-Ponce et al., 2025).

O controle químico e a crise da resistência

O controle de *R. microplus* tem sido historicamente sustentado pela aplicação de acaricidas sintéticos diretamente no hospedeiro (Ghosh e Nagar, 2014). Ao longo das últimas décadas, diversas classes químicas - organofosforados, piretróides, amidinas, lactonas macrocíclicas e fenilpirazóis - foram introduzidas com elevada eficácia inicial, permitindo reduções significativas nas populações de carrapatos (Guglielmone et al., 2007). Entretanto, essa eficácia mostrou-se progressivamente insustentável (Maina et al., 2025; Kadam et al., 2025). O uso contínuo e, frequentemente, indiscriminado desses compostos não apenas ampliou os impactos ambientais e sanitários (Sifuna et al., 2025), como também estabeleceu um cenário favorável à seleção de populações resistentes (Kadam et al., 2025). Casos de intoxicação humana associados a compostos como amitraz e lindano evidenciam o potencial neurotóxico desses produtos (Jorens et al., 1997; Seth et al., 2005; Dhooria e Agarwal, 2016), enquanto resíduos de acaricidas têm sido detectados em solos, corpos hídricos e alimentos de origem animal, gerando prejuízos econômicos adicionais (Leal et al., 2003; Gromboni et al., 2007; Welsh et al., 2019; Quadros et al., 2020).

Ainda assim, o impacto mais crítico desse modelo de controle reside na rápida evolução da resistência. A meta-análise de Dzemo et al. (2022) demonstrou que 57,6% de quase 4.000 populações de carrapatos bovinos apresentam resistência a acaricidas, sendo esse valor ainda mais elevado em *R. microplus* (66,2%). Em regiões endêmicas, como a Índia, décadas de aplicação intensiva resultaram na seleção de populações com resistência múltipla a praticamente todas as classes de inseticidas disponíveis, comprometendo severamente a eficácia dos programas de controle (Kumar, 2019). Esses dados indicam que a resistência não constitui um fenômeno isolado, mas sim uma consequência previsível da pressão seletiva contínua imposta por compostos com modos de ação específicos (Sarli et al., 2023; Heylen et al., 2024).

No plano molecular, essa adaptação é sustentada por dois eixos principais: alterações nos sítios-alvo dos fármacos e o aprimoramento dos sistemas de detoxificação metabólica (Guerrero et al., 2012; Tavares et al., 2022b). Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene do canal de sódio, como as mutações G184C, C190A e T2134A, estão diretamente associados à resistência à cipermetrina, preservando a atividade neuromuscular mesmo sob exposições a concentrações elevadas do composto (Cossio-Bayúgar et al., 2020; Cruz-Valdés et al., 2023). Complementarmente, a superexpressão de genes do complexo citocromo P450, como CYP41 (8,72 vezes) e CYP3006G8 (até 13,38 vezes), está associada à resistência a piretróides (Nagar et al., 2021),

enquanto estudos proteômicos indicam acúmulo coordenado de enzimas das fases I (CYP450), II (GST) e III (transportadores ABC) em cepas resistentes à ivermectina (Ruiz-May et al., 2022).

A resistência é ainda amplificada pela elevada plasticidade fisiológica de *R. microplus* (Castro-Saines et al., 2024). O silenciamento de genes envolvidos no sistema antioxidante, como catalase (CAT) e tioredoxina redutase (TRx), não compromete significativamente a alimentação ou a reprodução dos carrapatos devido à ativação de vias compensatórias, como o aumento da atividade de peroxidases em tecidos reprodutivos (Sabadin et al., 2021). Essa redundância funcional indica a existência de um sistema altamente resiliente, capaz de manter a homeostase celular mesmo sob estresse químico intenso (Della Noce et al., 2022). Em conjunto, esses mecanismos evidenciam uma limitação estrutural do modelo de controle baseado em compostos de alvo único (Guerrero et al., 2012; Evans et al., 2024), cuja eficácia tende a decrescer progressivamente, reforçando a necessidade de abordagens alternativas (Malak et al., 2024).

Fitoacaricidas como alternativa: potencialidades e limitações

Essa crise de eficácia, associada aos impactos ambientais e sanitários, intensifica a busca por novas estratégias de controle (Camilo et al., 2017). Nesse contexto, a coevolução entre plantas e artrópodes oferece uma base teórica relevante para a exploração de metabólitos vegetais, uma vez que esses compostos foram selecionados ao longo da evolução como mecanismos de defesa contra herbivoria (Adenubi et al., 2018). Assim, os fitoacaricidas, incluindo monoterpenos como carvacrol e timol, emergem como uma frente promissora, especialmente por apresentarem múltiplos modos de ação, capazes de contornar os mecanismos clássicos de resistência (Novato et al., 2019; Tavares et al., 2022; Rodrigues et al., 2025).

Os óleos essenciais têm se destacado entre as alternativas, sobretudo por características como biodegradabilidade, menor persistência ambiental e, em muitos casos, baixa toxicidade para mamíferos (Hu e Coats, 2008; Apel et al., 2009; Banumathi et al., 2017; Owczarek et al., 2024). Um número expressivo de espécies vegetais, superior a 200, com destaque para as famílias Lamiaceae, Verbenaceae e Myrtaceae, apresenta atividade acaricida documentada (Bakkali et al., 2008; Adenubi et al., 2016).

No âmbito experimental, evidências obtidas com compostos isolados demonstram que o carvacrol e o timol exercem atividade acaricida direta sobre *R. microplus*. A exposição larval resulta em aumento significativo da mortalidade, com valores de CL_{50} variando entre 0,67 e 2,12 mg/mL para timol e entre 0,55 e 3,21 mg/mL para carvacrol, dependendo da população avaliada (Novato et al., 2018; Novato et al., 2022). Em fêmeas ingurgitadas, observam-se efeitos relevantes, com maior percentual de controle associado ao timol (63,8%) em comparação ao carvacrol (32,2%) (Anjos et al., 2024).

Estudos indicam que a resposta a esses monoterpenos varia conforme o estágio de desenvolvimento e as condições experimentais. Em ensaios que avaliaram simultaneamente diferentes estágios, combinações de timol, carvacrol e eugenol causaram 100% de mortalidade larval, mas apresentaram eficácia inferior a 15% em fêmeas ingurgitadas (Novato et al., 2019). Em fêmeas adultas, os efeitos do timol incluem alterações significativas em parâmetros reprodutivos, como a oviposição, a massa dos ovos e a viabilidade (Monteiro et al., 2010). A eficácia também pode ser modulada pelo veículo utilizado: o xilol reduz o tempo de mortalidade larval, enquanto a vaselina líquida tende a prolongá-lo (Rodrigues et al., 2025). Adicionalmente, a incorporação em formulações poliméricas pode reduzir as concentrações letais em até 9,0 vezes em comparação às dos compostos não formulados (Anjos et al., 2024).

Essa variação reforça a ideia de que a atividade desses compostos depende do contexto biológico avaliado, o que impõe limitações à extrapolação direta entre diferentes modelos experimentais. Estudos com timol demonstram que concentrações letais em condições seminaturais ($CL_{50} = 3,45$ mg/mL) são superiores às observadas em laboratório ($CL_{50} = 1,53$ mg/mL), indicando que fatores ambientais e a interação com o substrato influenciam a eficácia final (Araújo, 2015; Araújo et al., 2015). Portanto, a extrapolação de resultados laboratoriais para cenários *in vivo*, práticos de campo, requer cautela, sendo necessária a validação em diferentes estágios de desenvolvimento e em condições experimentais.

Embora as evidências mais robustas provêm de experimentos com compostos isolados, estudos com óleos essenciais ricos em carvacrol e timol reforçam o potencial desses monoterpenos como componentes bioativos relevantes (Cruz et al., 2013; Silva et al., 2024). Nesses casos, no entanto, os efeitos observados devem ser interpretados como decorrentes da interação entre múltiplos constituintes, não sendo possível atribuir a atividade exclusivamente aos compostos majoritários.

Do ponto de vista aplicado, limitações relacionadas à volatilidade e à estabilidade têm impulsionado o desenvolvimento de estratégias de otimização. Tecnologias como encapsulamento em sistemas biológicos (Da Silva Costa et al., 2024), formulações nanoestruturadas (Gamal et al., 2023) e matrizes poliméricas (Anjos et al., 2024) têm demonstrado potencial para aumentar a persistência e a penetração cuticular dos monoterpenos. Modificações químicas estruturais, como a acetilação do carvacrol, também têm sido exploradas (Gonçalves et al., 2021).

Mecanismos de ação celular: uma abordagem integrada

A atividade acaricida do carvacrol e do timol não pode ser explicada por um único alvo molecular. O conjunto de evidências disponíveis indica uma atuação multimodal, na qual diferentes sistemas fisiológicos são simultaneamente perturbados. Essa característica assume particular relevância em um contexto de resistência a acaricidas, uma vez que reduz a dependência de um único sítio de ação e, potencialmente, dificulta a adaptação do parasita. A seguir, os principais mecanismos propostos são analisados de forma integrada.

Interferência na neurotransmissão: desregulação excitatória e inibitória

Grande parte dos estudos aponta o sistema nervoso como um dos principais alvos desses monoterpenos. No sistema colinérgico, a acetilcolinesterase (AChE) desempenha um papel central na terminação do sinal sináptico, ao hidrolisar rapidamente a acetilcolina

após sua liberação (Nelson e Cox, 2022). Evidências indicam que carvacrol e timol atuam como inibidores dessa enzima, promovendo o acúmulo do neurotransmissor na fenda sináptica e resultando em estimulação contínua dos receptores nicotínicos (López e Pascual-Villalobos, 2010; Tong et al., 2013). Como consequência, ocorre uma despolarização sustentada, que leva a contrações musculares contínuas, ao colapso nervoso e, eventualmente, à morte do carrapato.

A eficácia dessa interação está associada à estrutura molecular dos compostos. O grupo hidroxila fenólico interage com o sítio catalítico da AChE, e pequenas variações estruturais — como a posição desse grupo em carvacrol e timol — influenciam a afinidade pelo alvo (Natal et al., 2021). De modo relevante para o contexto de resistência, diferenças de resposta entre cepas suscetíveis e resistentes sugerem que esses monoterpenos podem contornar, ao menos parcialmente, os mecanismos clássicos de resistência a organofosforados, com o timol apresentando maior atividade em cepas resistentes (Cardoso et al., 2020).

Paralelamente, há evidências de que o carvacrol e o timol também modulam o sistema GABAérgico. O receptor GABA_A, responsável pela condução de sinais inibitórios por meio do influxo de íons Cl⁻, é modulado por esses compostos, que atuam como moduladores alostéricos positivos, prolongando a abertura do canal (Reiner et al., 2013; Jankowska et al., 2018). O resultado é uma hiperpolarização persistente e consequente bloqueio da transmissão neural, com efeito funcionalmente oposto ao observado no sistema colinérgico.

Considerados em conjunto, esses efeitos indicam uma atuação dupla: enquanto a inibição da AChE amplifica vias excitatórias, a modulação GABAérgica reforça vias inibitórias (Nelson e Cox, 2022). Essa combinação aponta para uma desorganização global da atividade neuronal, em vez de um efeito linear sobre um único sistema. Ainda assim, a maior parte dessas evidências decorre de modelos experimentais indiretos ou de extrapolações de outros organismos, particularmente insetos, o que reforça a necessidade de validação específica em *R. microplus*.

Modulação de sistemas neuroendócrinos: o eixo octopamina/tiramina

Além dos sistemas clássicos de neurotransmissão, os monoterpenos também interferem em vias neuroendócrinas específicas de artrópodes, ampliando seu espectro de ação. O sistema octopaminérgico, funcionalmente análogo ao sistema adrenérgico em vertebrados, regula processos fisiológicos essenciais, incluindo locomoção, metabolismo e reprodução (Ohta e Ozoe, 2014). Em *R. microplus*, receptores inicialmente classificados como octopaminérgicos correspondem, na realidade, a receptores de tiramina (RmTAR1) acoplados à proteína G (Gross et al., 2015). Esses receptores participam de cascatas de sinalização intracelular que envolvem a mobilização de Ca²⁺ e a produção de AMPc (Ohta e Ozoe, 2014; Braza et al., 2019).

Evidências indicam que o carvacrol atua como antagonista competitivo desses receptores, bloqueando a sinalização e desregulando processos fisiológicos dependentes dessas vias (Finetti et al., 2020; Ocampo et al., 2020). Esse mecanismo é particularmente relevante por envolver um alvo pouco explorado por acaricidas sintéticos, o que reforça o potencial desses compostos em contextos de resistência. Ao atuar em vias regulatórias centrais, a modulação do eixo tiramina/octopamina pode amplificar os efeitos observados em outros sistemas — colinérgico e GABAérgico —, contribuindo para a natureza multifatorial da resposta acaricida (Figura 1).

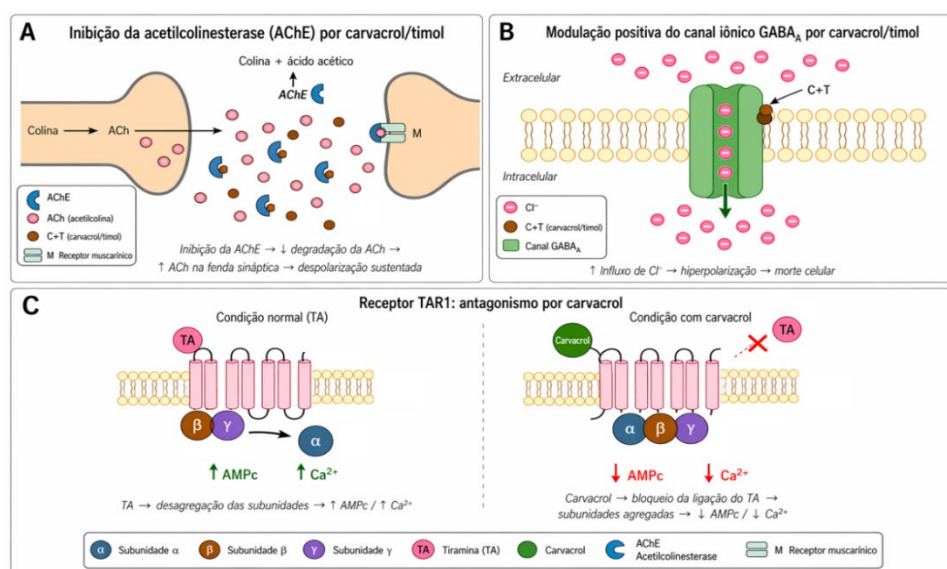


Figura 1 – Mecanismos de neurotoxicidade do carvacrol e do timol em artrópodes. (A) Inibição da acetilcolinesterase (AChE): os compostos bloqueiam a hidrólise da acetilcolina (ACh) na fenda sináptica, resultando no acúmulo do neurotransmissor, na estimulação contínua dos receptores muscarínicos e na despolarização sustentada. (B) Modulação positiva do canal iônico GABA_A: carvacrol e timol (C+T) atuam como moduladores alostéricos positivos, prolongando a abertura do canal e aumentando o influxo de Cl⁻, o que induz hiperpolarização e bloqueio da transmissão neural. (C) Antagonismo do receptor de tiramina TAR1: em condições fisiológicas, a tiramina (TA) promove a desagregação das subunidades do receptor, elevando os níveis intracelulares de AMPc e Ca²⁺; na presença de carvacrol, a ligação da tiramina é

bloqueada, as subunidades permanecem agregadas e a sinalização é suprimida. A atuação simultânea sobre esses três sistemas resulta em uma desorganização global da atividade neuronal.

Perturbação da homeostase redox: do desequilíbrio ao colapso oxidativo

Paralelamente aos efeitos neuroquímicos, evidências consistentes indicam que carvacrol e timol promovem alterações significativas no equilíbrio redox celular. O estresse oxidativo pode ser compreendido como o resultado do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade dos sistemas antioxidantes de neutralizá-las (Barbosa et al., 2010; Nelson e Cox, 2022). As principais fontes celulares de EROs relevantes nesse contexto são apresentadas na Figura 2.

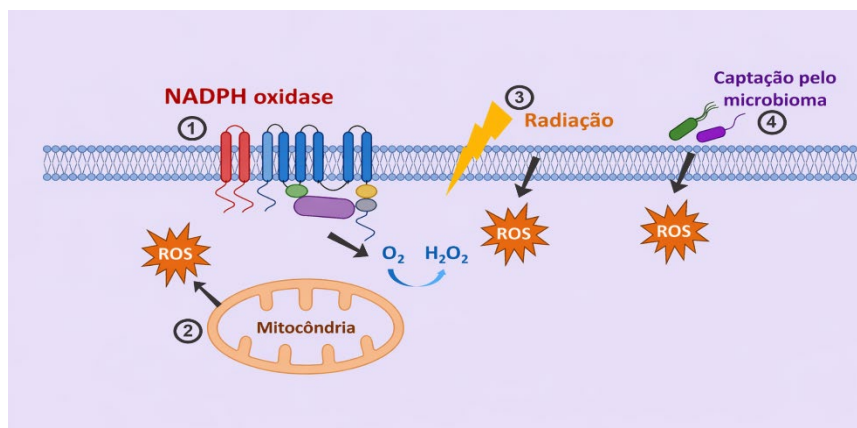


Figura 2 – Principais fontes de espécies reativas de oxigênio (ROS/EROs) no contexto celular. A NADPH oxidase (1), localizada na membrana plasmática, catalisa a conversão de O_2 em H_2O_2 , o que contribui diretamente para o aumento do estresse oxidativo intracelular. A mitocôndria (2) representa uma fonte endógena adicional de EROs, geradas como subproduto da cadeia transportadora de elétrons. Fatores exógenos, como a radiação ionizante (3) e a captação de microrganismos pelo microbioma (4), também podem induzir a produção de EROs. A exposição ao carvacrol e ao timol potencializa esse desequilíbrio ao comprometer simultaneamente os sistemas antioxidantes responsáveis pela neutralização dessas espécies reativas.

Em *R. microplus*, a exposição a esses monoterpenos induz, inicialmente, a ativação de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) e a glutatona peroxidase (GPX), caracterizando uma resposta adaptativa ao aumento dos EROs (Tavares et al., 2022b). Essa resposta, no entanto, não se mantém estável. Em concentrações mais elevadas, observa-se a supressão desses sistemas antioxidantes, resultando no acúmulo progressivo de radicais livres e, consequentemente, no dano celular. Essa dinâmica dose-dependente indica que carvacrol e timol não atuam apenas como indutores de estresse oxidativo, mas também como moduladores da capacidade antioxidante do próprio organismo. Como resultado, estabelece-se um cenário de colapso da homeostase redox, no qual a célula perde progressivamente sua capacidade de controlar o dano oxidativo - um efeito que, somado à desregulação neuronal, contribui para a eficácia acaricida observada.

Lipoperoxidação e disfunção mitocondrial

Como consequência direta da intensificação do estresse oxidativo, ocorre a peroxidação lipídica das membranas celulares, com formação de subprodutos, como o malondialdeído (MDA), amplamente utilizado como biomarcador de dano oxidativo (Desai et al., 2014; Nelson e Cox, 2022). Em *R. microplus*, o tratamento com carvacrol e timol resultou em aumento significativo dos níveis de MDA em larvas, confirmando a ocorrência de peroxidação lipídica induzida por esses compostos (Tavares et al., 2022b).

Esses efeitos se estendem à função mitocondrial, com alterações na permeabilidade da membrana, desacoplamento da cadeia transportadora de elétrons e redução na produção de ATP. Em *R. microplus*, a exposição a carvacrol e timol foi associada à depleção dos níveis de ATP e à alteração do potencial de membrana mitocondrial (Tavares et al., 2022b). Embora parte dessas evidências decorra de modelos celulares não diretamente relacionados a carrapatos, estudos em células humanas reforçam essa interpretação ao demonstrar aumento da produção de EROs e alterações no potencial mitocondrial após a exposição ao carvacrol (Lim et al., 2019). Quando considerados em conjunto, esses achados apontam para a conservação dos mecanismos de disfunção mitocondrial entre diferentes organismos.

Interação com o metabolismo do heme: amplificação do dano oxidativo

No contexto específico de *R. microplus*, o metabolismo do heme representa um ponto crítico de vulnerabilidade e, ao mesmo tempo, um elemento integrador dos efeitos oxidativos induzidos por esses compostos. Durante a digestão da hemoglobina no intestino médio, ocorre a liberação de grupos heme potencialmente tóxicos, capazes de catalisar a formação de EROs (Horn et al., 2009; Cruz et al., 2010; Nelson e Cox, 2022). Em condições fisiológicas, esse risco é controlado por mecanismos especializados, como o sequestro do heme em hemossomos, sua associação com proteínas, como a HeLp (Maya-Monteiro et al., 2004; Estrela, 2008), e o armazenamento de ferro em ferritina, evitando reações de Fenton (Ryter e Tyrrell, 2000).

Quando os sistemas antioxidantes são comprometidos — como observado após a exposição a carvacrol e timol —, esses mecanismos tornam-se insuficientes. O acúmulo de heme livre e de íons Fe^{2+} favorece a ocorrência de reações de Fenton, levando

à formação de radicais hidroxila altamente reativos e à intensificação da lipoperoxidação de membranas (Carlsen et al., 2005; Citelli et al., 2007; Prousek, 2007). Esse processo não apenas agrava o dano estrutural, mas também retroalimenta o estresse oxidativo, estabelecendo um ciclo de deterioração celular. Nesse cenário, a inibição de enzimas antioxidantes — incluindo SOD, CAT, GPX e GST — por carvacrol e timol intensifica ainda mais o desequilíbrio redox, promovendo um efeito em cascata que culmina em dano celular generalizado (Arafa et al., 2020; Tavares et al., 2022b). A convergência entre a sobrecarga de heme, a disfunção mitocondrial e a supressão dos mecanismos de defesa antioxidante estabelece um cenário em que a célula perde progressivamente sua capacidade de conter o dano oxidativo.

Síntese integrativa dos mecanismos

Considerados em conjunto, os mecanismos descritos convergem para um modelo de perturbação sistêmica progressiva, no qual neurotoxicidade, desregulação endócrina e estresse oxidativo não operam isoladamente, mas sim como processos interdependentes que se retroalimentam (Gross et al., 2015; Cardoso et al., 2020; Finetti et al., 2020; Tavares et al., 2022b). A desregulação neuronal compromete a coordenação entre neurônios e órgãos efetores; a modulação do eixo tiramina/octopamina perturba o controle metabólico e comportamental; e o colapso redox — amplificado pela interferência no metabolismo do heme e pela disfunção mitocondrial — promove dano celular irreversível. Essa atuação multifatorial distingue esses compostos de acaricidas sintéticos de alvo único e pode representar uma vantagem significativa, especialmente em populações resistentes.

Entretanto, a integração desses mecanismos em nível de organismo ainda carece de validação experimental direta. Estudos que avaliem a interdependência entre a disfunção neuronal e o colapso redox — por exemplo, investigando se a paralisia nervosa induzida pela inibição da AChE precipita ou amplifica o dano oxidativo, ou se a depleção de ATP mitocondrial compromete a manutenção dos gradientes iônicos necessários à neurotransmissão — são praticamente inexistentes na literatura atual. Preencher essa lacuna exigiria abordagens experimentais integradas que combinem, no mesmo modelo biológico, ensaios eletrofisiológicos, biomarcadores de estresse oxidativo e análises de função mitocondrial. Enquanto essa integração não for realizada, o modelo multimodal permanece uma hipótese coerente com os dados disponíveis, mas não um mecanismo demonstrado em nível sistêmico.

4. Discussão

A investigação sobre carvacrol e timol aplicada ao controle de *R. microplus* ganhou volume expressivo a partir de 2010, impulsionada sobretudo por grupos brasileiros. Os trabalhos de Monteiro et al. (2010) e Novato et al. (2018) foram pioneiros ao estabelecer parâmetros iniciais de eficácia para larvas e fêmeas ingurgitadas; Cardoso et al. (2020) vincularam a atividade acaricida à inibição da acetilcolinesterase, diferenciando respostas entre cepas suscetíveis e resistentes; Tavares et al. (2022a) exploraram o sinergismo com a cipermetrina; e Tavares et al. (2022b) investigaram de forma sistemática os efeitos sobre enzimas antioxidantes e de detoxificação, compondo o estudo mecanisticamente mais aprofundado conduzido diretamente em *R. microplus* até o momento. Em paralelo, grupos de outros países — o egípcio de Arafa et al. (2020), o burquinense de Coulibaly et al. (2023) e os trabalhos mais recentes de Lee et al. (2025) e Eltalawy et al. (2025) — ampliaram o escopo da literatura, confirmando a inibição da AChE em outras espécies de carrapatos e insetos e introduzindo alvos menos explorados, como os microRNAs. Essa trajetória revela uma área em maturação, ainda dependente de poucos grupos de pesquisa e com escassez de estudos mecanísticos conduzidos diretamente na espécie-alvo.

Os estudos disponíveis organizam-se em três eixos: investigações de eficácia fenotípica; análises bioquímicas com ênfase na AChE e no sistema antioxidante; e abordagens emergentes que exploram alvos moleculares menos convencionais, como receptores de tiramina e microRNAs. Dentre esses, a inibição da acetilcolinesterase e a indução de estresse oxidativo são os efeitos documentados com maior consistência entre espécies — em *R. microplus* (Cardoso et al., 2020; Tavares et al., 2022b), em *Tribolium castaneum* (Eltalawy et al., 2025), em *Haemaphysalis longicornis* (Lee et al., 2025) e em *Callosobruchus chinensis* (Chaubey, 2024) —, sugerindo a existência de alvos moleculares conservados entre artrópodes. Porém, variações metodológicas relevantes — concentrações empregadas, estágios de desenvolvimento analisados, métodos de exposição (imersão, contato, pulverização) e parâmetros de desfecho (mortalidade, CL50, índices reprodutivos) — comprometem comparações diretas e dificultam a síntese quantitativa dos achados. Esse panorama indica que a consistência aparente dos resultados convive com uma heterogeneidade metodológica não desprezível.

Evidências recentes apontam para uma diversificação dos alvos moleculares investigados. A modulação dos receptores de tiramina — em particular o TAR1 (Gross et al., 2015; Finetti et al., 2020) — e a interferência com sistemas de detoxificação — citocromos P450, glutatona-S-transferases e transportadores ABC (Tavares et al., 2022b; Lee et al., 2025) — ampliam consideravelmente o espectro de ação desses compostos. A identificação mais recente de interações com microRNAs — como a regulação negativa do miR-20b em *T. castaneum* — levanta a hipótese de que carvacrol e timol possam interferir em redes de regulação gênica associadas à resistência a pesticidas (Eltalawy et al., 2025). Contudo, a extrapolação desse mecanismo para *R. microplus* é altamente especulativa: além de ter sido descrito em uma espécie filogeneticamente distante, o papel funcional do miR-20b em carrapatos não foi investigado, e a conservação dessa via regulatória não pode ser assumida sem evidências diretas. Essa ressalva limita o peso interpretativo desse achado no contexto da presente revisão.

Do ponto de vista translacional, a complexidade do modelo multimodal impõe desafios práticos que ainda não foram superados adequadamente. Estudos conduzidos em condições que aproximem o ambiente real de infestação — considerando temperatura, umidade e a dinâmica da interação hospedeiro-parasito — ainda são raros, o que limita a avaliação da eficácia desses compostos fora do laboratório. O avanço da área depende, portanto, de uma integração mais rigorosa entre estudos de eficácia, análises mecanísticas e validação em sistemas biológicos mais complexos. A transcriptômica e a proteômica têm potencial para revelar redes

de interação molecular que análises focadas em alvos isolados não alcançam, além de permitir o teste mais direto do modelo de perturbação sistêmica proposto nesta revisão.

5. Conclusão

A literatura sobre carvacrol e timol no controle de *R. microplus* está em transição. O número de estudos cresceu de forma consistente na última década, mas a maioria ainda se limita a descrições fenotípicas de eficácia, com uso frequente de óleos essenciais íntegros em vez de compostos isolados. Apenas uma minoria dos trabalhos revisados empregou monoterpenos puros e investigou mecanismos celulares específicos, o que limita a atribuição direta dos efeitos observados e dificulta a construção de um modelo mecanístico sólido.

Com base no conjunto de evidências analisado, é possível distinguir três níveis de suporte aos mecanismos descritos. O mais bem estabelecido — com estudos conduzidos diretamente em *R. microplus* com compostos isolados — é a inibição da acetilcolinesterase, demonstrada de forma consistente e com diferenciação entre cepas suscetíveis e resistentes (Cardoso et al., 2020). Também com suporte direto em *R. microplus*, embora com menor número de estudos, estão os efeitos sobre o sistema antioxidante (Tavares et al., 2022b). Em nível intermediário — plausível, mas inferido principalmente a partir de outros artrópodes ou de modelos celulares indiretos — situam-se a modulação GABAérgica e o antagonismo dos receptores de tiramina (Reiner et al., 2013; Gross et al., 2015; Finetti et al., 2020). No nível mais especulativo, com lógica biológica coerente, mas sem validação experimental direta na espécie, encontram-se a interação com o metabolismo do heme como amplificador do dano oxidativo, bem como os efeitos sobre microRNAs. Essa distinção é essencial para orientar as prioridades de pesquisa e evitar que inferências plausíveis sejam confundidas com evidências consolidadas.

A contribuição desta revisão reside na integração dessas evidências dispersas em um modelo conceitual unificado, no qual a neurotoxicidade, a desregulação do eixo tiramina/octopamina e o colapso redox não são processos independentes, mas sim vias que se reforçam mutuamente. O avanço do conhecimento aplicado ao controle alternativo de *R. microplus* exige, contudo, uma mudança metodológica clara: uso preferencial de compostos isolados a partir de óleos essenciais; adoção de protocolos comparáveis entre os estudos; e integração de ferramentas ômicas e de fisiologia integrativa para validar mecanismos em nível de organismo. A transição para aplicações práticas depende igualmente do desenvolvimento de formulações que superem as limitações de volatilidade e instabilidade — desafios que vêm sendo parcialmente abordados por meio de sistemas nanoestruturados e de liberação controlada. Carvacrol e timol são candidatos promissores para o controle alternativo de *R. microplus*, com vantagem particular em populações resistentes a acaricidas convencionais. Seu potencial, porém, ainda depende da consolidação das evidências mecanísticas e de avanços tecnológicos que viabilizem a aplicação em escala.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Declaração de disponibilidade de dados: Este artigo é uma revisão narrativa. Todos os dados que sustentam as discussões aqui apresentadas provêm de estudos previamente publicados, devidamente referenciados ao longo do manuscrito. Nenhum novo conjunto de dados foi criado nem analisado.

6. Referências

- Abbas RZ, Zaman MA, Colwell DD, et al. Acaricide resistance in cattle ticks and approaches to its management: the state of play. *Vet Parasitol.* 2014; 203(1-2): 6-20. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.03.006>
- Adenubi OT, Ahmed AS, Fasina FO, et al. Pesticidal plants as a possible alternative to synthetic acaricides in tick control: a systematic review and meta-analysis. *Ind Crops Prod.* 2018; 123: 779-806. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.06.075>
- Adenubi OT, Fasina FO, McGaw LJ, et al. Plant extracts to control ticks of veterinary and medical importance: a review. *S Afr J Bot.* 2016; 105: 178-93. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2016.03.010>
- Anjos OO, Gomes MN, Tavares CP, et al. Polymeric films of corn starch enhance the lethal effects of thymol and carvacrol terpenes upon *Rhipicephalus microplus* ticks. *Vet Parasitol.* 2024; 327: 110149. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2024.110149>
- Apel MA, Ribeiro VLS, Bordignon SAL, et al. Chemical composition and toxicity of the essential oils from *Cunila* species (Lamiaceae) on the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Parasitol Res.* 2009; 105: 863-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00436-009-1455-4>
- Arafa WM, Aboelhadid SM, Moawad A, et al. Toxicity, repellency, and anti-cholinesterase activities of thymol-eucalyptus combinations against phenotypically resistant *Rhipicephalus annulatus* ticks. *Exp Appl Acarol.* 2020; 81: 265-77. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10493-020-00506-1>
- Araújo LX. Atividade do timol, carvacrol e eugenol sobre larvas de *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae) e *Rhipicephalus sanguineus* s.l. (Acari: Ixodidae) em condições laboratoriais e semi-naturais [dissertação]. Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora; 2015.
- Araújo LX, Novato TPL, Zeringota V, et al. Acaricidal activity of thymol against larvae of *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae) under semi-natural conditions. *Parasitol Res.* 2015; 114: 3271-3276. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00436-015-4547-3>
- Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, et al. Biological effects of essential oils: a review. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46(2): 446-75. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.106>

- Banumathi B, Vaseeharan B, Rajasekar P, et al. Exploitation of chemical, herbal and nanoformulated acaricides to control the cattle tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*: a review. *Vet Parasitol.* 2017; 244: 102-10. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.07.021>
- Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RC, et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr.* 2010; 23: 629-43. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>
- Baser KHC, Buchbauer G, editors. Handbook of essential oils: science, technology, and applications. Boca Raton: CRC Press; 2009. 991 p.
- Braza MKE, Gazmen JDN, Yu ET, et al. Ligand-induced conformational dynamics of a tyramine receptor from *Sitophilus oryzae*. *Sci Rep.* 2019; 9: 16275. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52478-x>
- Calvano MPCA, Brumatti RC, Barros JC, et al. Bioeconomic simulation of *Rhipicephalus microplus* infestation in different beef cattle production systems in the Brazilian Cerrado. *Agric Syst.* 2021; 194: 103247. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.agsy.2021.103247>
- Camilo CJ, Nonato CFA, Galvão-Rodrigues FF, et al. Acaricidal activity of essential oils: a review. *Trends Phytochem Res.* 2017; 1(4). Disponível em: <https://oicpress.com/tpr/article/view/11702>
- Cardoso AS, Santos EG, Lima A, et al. Terpenes on *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*: acaricidal activity and acetylcholinesterase inhibition. *Vet Parasitol.* 2020; 280: 109090. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109090>
- Carlsen CU, Møller JKS, Skibsted LH. Heme-iron in lipid oxidation. *Coord Chem Rev.* 2005; 249(3-4): 485-98. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.08.028>
- Castro-Saines E, Lagunes-Quintanilla R, Hernández-Ortiz R. Microbial agents for the control of ticks *Rhipicephalus microplus*. *Parasitol Res.* 2024; 123: 275. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00436-024-08291-1>
- Chaubey MK. Insecticidal activities of natural volatile compounds against pulse beetle *Callosobruchus chinensis* (Bruchidae). *Acta Sci Biol Sci.* 2024; 46: e68787. Disponível em: <https://doi.org/10.4025/actasciobiolsci.v46i1.68787>
- Chaudhry ZI, Saiddain A, Sabir N, et al. Prevalence of pathological conditions causing skin damage and consequently reducing its market value in domestic ruminants of Punjab, Pakistan. *Vet Sci Dev.* 2011; 1(1): e4. Disponível em: <https://doi.org/10.4081/vsd.2011.e4>
- Chen AC, He H, Davey RB. Mutations in a putative octopamine receptor gene in amitraz-resistant cattle ticks. *Vet Parasitol.* 2007; 148(3-4): 379-83. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.06.026>
- Citelli M, Lara FA, Vaz IS Jr, et al. Oxidative stress impairs heme detoxification in the midgut of the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Mol Biochem Parasitol.* 2007; 151(1): 81-88. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2006.10.008>
- Collares LJ, Turchen LM, Guedes RNC. Research trends, biases, and gaps in phytochemicals as insecticides: literature survey and meta-analysis. *Plants.* 2023; 12(2): 318. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/plants12020318>
- Cossío-Bayúgar R, Miranda-Miranda E, Kumar S, editors. Dissection of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Cambridge: Cambridge Scholars Publishing; 2023. 64 p.
- Cossío-Bayúgar R, Miranda-Miranda E, Martínez-Ibáñez F, et al. Physiological evidence that three known mutations in the para-sodium channel gene confer cypermethrin knockdown resistance in *Rhipicephalus microplus*. *Parasites Vectors.* 2020; 13: 370. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04227-7>
- Coulilaly A, Hema DM, Kinedrebeogo M, et al. Comparative study of two monoterpenes effect on *Rhipicephalus microplus* tick. *Eur Sci J.* 2023; 18: 388. Disponível em: <https://eujournal.org/index.php/esj/article/view/16870>
- Cruz CE, Fogaça AC, Nakayasu ES, et al. Characterization of proteinases from the midgut of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* involved in the generation of antimicrobial peptides. *Parasites Vectors.* 2010; 3: 63. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-63>
- Cruz EMO, Costa-Junior LM, Oliveira JPA, et al. Acaricidal activity of *Lippia gracilis* essential oil and its major constituents on the tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Vet Parasitol.* 2013; 195(1-2): 198-202. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.046>
- Cruz-González G, Pinos-Rodríguez JM, Alonso-Díaz MA, et al. Rotational grazing modifies *Rhipicephalus microplus* infestation in cattle in the humid tropics. *Animals.* 2023; 13(5): 915. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ani13050915>
- Cruz-Valdés T, Grostieta E, Chagoya-Fuentes JL, et al. Identification of the G184C, C190A and T2134A mutations in the para-sodium channel gene of the southern cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* associated with resistance to cypermethrin in northern Veracruz, Mexico. *Vet Parasitol Reg Stud Rep.* 2023; 39: 100838. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2023.100838>
- Da Silva Costa JR, Vale TL, da Silva GF, et al. Encapsulation of carvacrol and thymol with yeast cell wall and its repellent activity against *Amblyomma sculptum* and *Rhipicephalus sanguineus* (Sensu Lato). *Exp Appl Acarol.* 2024; 92(3): 555-565. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10493-023-00896-y>
- De Melo Júnior RD, Ferreira LL, Beltrán Zapa DM, et al. Population dynamics of *Rhipicephalus microplus* in dairy cattle: influence of the animal categories and correlation with milk production. *Vet Res Commun.* 2023; 47(2): 539-557. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11259-022-10002-z>
- Dehuri M, Mohanty B, Rath PK, et al. An insight into control strategies against bovine tropical tick *Rhipicephalus microplus* in context to acaricide resistance. *Med Vet Entomol.* 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/mve.12808>
- Della Noce B, Silva RM, Uhl MVC, et al. Redox imbalance induces remodeling of glucose metabolism in

- Rhipicephalus microplus* embryonic cell line. J Biol Chem. 2022; 298(3): 101599. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101599>
- Desai N, Farris FF, Ray SD. Lipid peroxidation. In: Encyclopedia of toxicology. 3rd ed. Oxford: Academic Press; 2014.
- Dhooria S, Agarwal R. Amitraz, an underrecognized poison: a systematic review. Indian J Med Res. 2016; 144(3): 348-358. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0971-5916.198723>
- Dzemo WD, Thekisoe O, Vudriko P. Development of acaricide resistance in tick populations of cattle: a systematic review and meta-analysis. Heliyon. 2022; 8(1): e08718. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e08718>
- Eltalawy HM, El-Fayoumi H, Aboelhadid SMA, et al. Insecticidal activity and systematic insights of carvacrol against *Tribolium castaneum*: acetylcholinesterase inhibition, oxidative stress, and molecular docking. J Stored Prod Res. 2025; 112: 102638. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jspr.2025.102638>
- Estrela AB. Degradação de vitelina e hemoglobina no carrapato bovino *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/26613>
- Evans A, Madder M, Fourie J, et al. Acaricide resistance status of livestock ticks from East and West Africa and in vivo efficacy of acaricides to control them. Int J Parasitol Drugs Drug Resist. 2024; 25: 100541. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2024.100541>
- Ferreira GCM, Canozzi MEA, Peripolli V, et al. Prevalence of bovine *Babesia* spp., *Anaplasma marginale*, and their co-infections in Latin America: systematic review-meta-analysis. Ticks Tick Borne Dis. 2022; 13(4): 101967. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.101967>
- Finetti L, Ferrari F, Calò G, et al. Modulation of *Drosophila suzukii* type 1 tyramine receptor (DsTAR1) by monoterpenes: a potential new target for next generation biopesticides. Pestic Biochem Physiol. 2020; 165: 104549. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.02.015>
- Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO. The state of food and agriculture 2022: leveraging automation in agriculture for transforming agrifood systems. Rome, 2022.
- Gamal A, Aboelhadid SM, Abo El-Ela FI, et al. Synthesis of carvacrol-loaded invasomes nanoparticles improved acaricide efficacy, cuticle invasion and inhibition of acetylcholinesterase against hard ticks. Microorganisms. 2023; 11(3): 733. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030733>
- García-Ponce R, Villarreal-Villarreal JP, Flores Suárez AE, et al. Nanocarriers of natural and synthetic ixodocides, new alternatives against *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae): a review. Vet Parasitol. 2025; 337: 110506. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2025.110506>
- <https://doi.org/10.5380/avs.v31i2.102179>
- Gashaw BA, Mersha CK. Pathology of tick bite lesions in naturally infested skin and hides of ruminants: a review. Acta Parasitologica Globalis. 2013; 4(2): 59-63. Disponível em: <https://doi.org/10.5829/idosi.apg.2013.4.2.74215>
- Ghosh S, Nagar G. Problem of ticks and tick-borne diseases in India with special emphasis on progress in tick control research: a review. J Vector Borne Dis. 2014; 51(4): 259-70. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25540956/>
- Giglioti R, Oliveira HN, Bilhassi TB, et al. Estimates of repeatability and correlations of hemoparasite infection levels for cattle reared in endemic areas for *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Vet Parasitol. 2018; 250: 78-84. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.12.010>
- Gonçalves RRR, Peconick AP, König IFM, et al. Acetylation of carvacrol raises its efficacy against engorged cattle ticks *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae). Nat Prod Res. 2021; 35(23): 5475-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1784169>
- Grisi L, Leite RC, Martins JRS, et al. Reassessment of the potential economic impact of cattle parasites in Brazil. Rev Bras Parasitol Vet. 2014; 23: 150-156. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1984-29612014042>
- Gromboni CF, Ferreira AG, Kamogawa MY, et al. Avaliação da reação foto-Fenton na decomposição de resíduos de carrapaticida. Quím Nova. 2007; 30: 264-267. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000200004>
- Gross AD, Temeyer KB, Day TA, et al. Pharmacological characterization of a tyramine receptor from the southern cattle tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Insect Biochem Mol Biol. 2015; 63: 47-53. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2015.04.008>
- Guerrero FD, Miller RJ, Pérez de León AA. Cattle tick vaccines: many candidate antigens, but will a commercially viable product emerge? Int J Parasitol. 2012; 42(5): 421-427. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2012.04.003>
- Guglielmone AA, Castelli ME, Mangold AJ, et al. El uso de acaricidas para el control de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Canestrini, 1888; Acari: Ixodidae) en la Argentina. RIA Rev Investig Agropec. 2007; 36(1): 155-167.
- Heylen DJA, Labuschagne M, Meiring C, et al. Phenotypic and genotypic characterization of acaricide resistance in *Rhipicephalus microplus* field isolates from South Africa and Brazil. Int J Parasitol Drugs Drug Resist. 2024; 24: 100519. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2023.100519>
- Horn M, Nussbaumerová M, Šanda M, et al. Hemoglobin digestion in blood-feeding ticks: mapping a multi-peptidase pathway by functional proteomics. Chem Biol. 2009; 16(10): 1053-1063. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2009.09.009>
- Hu D, Coats J. Evaluation of the environmental fate of thymol and phenethyl propionate in the laboratory. Pest Manag

- Sci. 2008; 64(7): 775-779. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ps.1555>
- Hurtado OJ, Giraldo-Rios C. Economic and health impact of the ticks in production animals. In: Abubakar M, Perera PK, editors. Ticks and tick-borne pathogens. London: IntechOpen; 2018. p. 1-9. Disponível em: <https://doi.org/10.5772/intechopen.81167>
- Islam S. Agriculture, food security, and sustainability: a review. Explor Foods Foodomics. 2025; 3: 101082. Disponível em: <https://doi.org/10.37349/eff.2025.101082>
- Isman MB. Botanical insecticides in the twenty-first century-fulfilling their promise? Annu Rev Entomol. 2020; 65: 233-249. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-011019-025010>
- Jankowska M, Rogalska J, Wyszowska J, et al. Molecular targets for components of essential oils in the insect nervous system: a review. Molecules. 2018; 23(1): 34. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules23010034>
- Jonsson N. The productivity effects of cattle tick (*Boophilus microplus*) infestation on cattle, with particular reference to *Bos indicus* cattle and their crosses. Vet Parasitol. 2006; 137(1-2): 1-10. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.01.010>
- Jordan RA, Dolan MC, Piesman J, et al. Suppression of host-seeking *Ixodes scapularis* and *Amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae) nymphs after dual applications of plant-derived acaricides in New Jersey. J Econ Entomol. 2011; 104(2): 659-64. Disponível em: <https://doi.org/10.1603/EC10340>
- Jorens PG, Zandijk E, Belmans L, et al. An unusual poisoning with the unusual pesticide amitraz. Hum Exp Toxicol. 1997; 16(10): 600-1. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/096032719701601008>
- Kadam ST, Chigure GM, Sharma AK, et al. Comparative phenotypic characterization of acaricidal resistance in *Rhipicephalus microplus* and *Hyalomma anatolicum* field populations from the Marathwada region of Maharashtra state in India. Vet Parasitol Reg Stud Reports. 2025; 66: 101376. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2025.101376>
- Kumar R. Molecular markers and their application in the monitoring of acaricide resistance in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Exp Appl Acarol. 2019; 78(2): 149-72. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10493-019-00394-0>
- Lagunes-Quintanilla R, Gómez-Romero N, Mendoza-Martínez N, et al. Perspectives on using integrated tick management to control *Rhipicephalus microplus* in a tropical region of Mexico. Front Vet Sci. 2024; 11: 1497840. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1497840>
- Leal AT, Freitas DRJ, Vaz IS Jr. Perspectivas para o controle do carrapato bovino. Acta Sci Vet. 2003; 31(1): 1-11.
- Lee CT, Risom T, Strauss WM. Evolutionary conservation of microRNA regulatory circuits: an examination of microRNA gene complexity and conserved microRNA-target interactions through metazoan phylogeny. DNA Cell Biol. 2007; 26(4): 209-18. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/dna.2006.0545>
- Lee NH, Lee S, Chung N, et al. *Haemaphysalis longicornis* and carvacrol as acaricide: efficacy and mechanism of action. Molecules. 2025; 30(7): 1518. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules30071518>
- Lew-Tabor AE, Valle MR. A review of reverse vaccinology approaches for the development of vaccines against ticks and tick-borne diseases. Ticks Tick Borne Dis. 2016; 7(4): 573-85. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2015.12.012>
- Lim W, Ham J, Bazer FW, et al. Carvacrol induces mitochondria-mediated apoptosis via disruption of calcium homeostasis in human choriocarcinoma cells. J Cell Physiol. 2019; 234(2): 1803-15. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcp.27054>
- Lima AS, Maciel AP, Mendonça CJS, et al. Use of encapsulated carvacrol with yeast cell walls to control resistant strains of *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). Ind Crops Prod. 2017; 108: 190-194. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.06.037>
- López MD, Pascual-Villalobos MJ. Mode of inhibition of acetylcholinesterase by monoterpenoids and implications for pest control. Ind Crops Prod. 2010; 31(2): 284-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2009.11.005>
- Ma X, He K, Shi Z, et al. Large-scale annotation and evolution analysis of miRNAs in insects. Genome Biol Evol. 2021; 13(5): evab083. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/gbe/evab083>
- Maina KW, Parlasca MC, Rao EEJO. From protection to pollution: evaluating environmental and human health risks of acaricide use in dairy farming in Kenya. PLoS One. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0333694>
- Makwarela TG, Seoraj-Pillai N, Malatji DP, et al. Adaptation and invasion dynamics of *Rhipicephalus microplus* in South Africa: ecology, resistance, and management implications. Insects. 2025; 16(12): 1204. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/insects16121204>
- Malak N, Niaz S, Miranda-Miranda E, et al. Current perspectives and difficulties in the design of acaricides and repellents from plant-derived compounds for tick control. Exp Appl Acarol. 2024; 93(1): 1-16. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10493-024-00901-y>
- Maya-Monteiro CM, Alves LR, Pinhal N, et al. HeLp, a heme-transporting lipoprotein with an antioxidant role. Insect Biochem Mol Biol. 2004; 34(1): 81-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2003.09.005>
- Monteiro CMO, Daemon E, Silva AMR, et al. Acaricide and ovicide activities of thymol on engorged females and eggs of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae). Parasitol Res. 2010; 106: 615-619. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00436-009-1709-1>
- Nagar G, Upadhyaya D, Sharma AK, et al. Association between overexpression of cytochrome P450 genes and deltamethrin resistance in *Rhipicephalus microplus*. Ticks

- Tick Borne Dis. 2021; 12(2): 101610. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101610>
- Natal CM, Fernandes MJG, Pinto NFS, et al. New carvacrol and thymol derivatives as potential insecticides: synthesis, biological activity, computational studies and nanoencapsulation. RSC Adv. 2021; 11(54): 34024-35. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/D1RA05616F>
- Neelakanta G, Sultana H. Tick saliva and salivary glands: what do we know so far on their role in arthropod blood feeding and pathogen transmission. Front Cell Infect Microbiol. 2022; 11: 816547. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.816547>
- Nelson DL, Cox MM. Princípios de bioquímica de Lehninger. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2022.
- Novato T, Gomes GA, Zeringóta V, et al. In vitro assessment of the acaricidal activity of carvacrol, thymol, eugenol and their acetylated derivatives on *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae). Vet Parasitol. 2018; 260: 1-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.07.009>
- Novato TLP, Marchesini P, Muniz N, et al. Evaluation of synergism and development of a formulation with thymol, carvacrol and eugenol for *Rhipicephalus microplus* control. Exp Parasitol. 2019; 207: 107774. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2019.107774>
- Novato TP, Milhomem MN, Marchesini PBC, et al. Acaricidal activity of carvacrol and thymol on acaricide-resistant *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae) populations and combination with cypermethrin: is there cross-resistance and synergism? Vet Parasitol. 2022; 310: 109787. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2022.109787>
- Ocampo AB, Braza MKE, Nellas RB. The interaction and mechanism of monoterpenes with tyramine receptor (SoTyrR) of rice weevil (*Sitophilus oryzae*). SN Appl Sci. 2020; 2: 1592. Disponível em: <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.26482.79044>
- Ohta H, Ozoe Y. Molecular signaling, pharmacology, and physiology of octopamine and tyramine receptors as potential insect pest control targets. Adv Insect Physiol. 2014; 46: 73-166. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417010-0.00002-1>
- Owczarek M, Wiśniewska-Wrona M, Bartosik K, et al. Ecological repellent preparations based on natural polymers with the addition of essential oils acting on ticks. Insects. 2024; 15(12): 931. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/insects15120931>
- Pavela R, Benelli G. Essential oils as ecofriendly biopesticides? Challenges and constraints. Trends Plant Sci. 2016; 21(12): 1000-7.
- Prousek J. Fenton chemistry in biology and medicine. Pure Appl Chem. 2007; 79(12): 2325-38. Disponível em: <https://doi.org/10.1351/pac200779122325>
- Quadros DG, Johnson TL, Whitney TR, et al. Plant-derived natural compounds for tick pest control in livestock and wildlife: pragmatism or utopia? Insects. 2020; 11(8): 490. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/insects11080490>
- Rahman A, Kashif M, Nasir A, et al. A review of tick and tick control strategies in Pakistan. Pak J Med Health Sci. 2022; 16: 652-5. Disponível em: <https://doi.org/10.53350/pjmhs22161652>
- Raveau R, Fontaine J, Lounès-Hadj Sahraoui A. Essential oils as potential alternative biocontrol products against plant pathogens and weeds: a review. Foods. 2020; 9(3): 365. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/foods9030365>
- Ravindran R, Rao JR, Mishra AK. Detection of *Babesia bigemina* DNA in ticks by DNA hybridization using a nonradioactive probe generated by arbitrary PCR. Vet Parasitol. 2006; 141(1-2): 181-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.04.033>
- Reiner GN, Delgado-Marín L, Olguín N, et al. GABAergic pharmacological activity of propofol-related compounds as possible enhancers of general anesthetics and interaction with membranes. Cell Biochem Biophys. 2013; 67(2): 515-525. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12013-013-9537-4>
- Rodrigues DS, Leite RC. Economic impact of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*: estimate of decreased milk production on a dairy farm. Arq Bras Med Vet Zootec. 2013; 65: 1570-1572. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-09352013000500039>
- Rodrigues L, Giglioti R, Katiki LM, et al. Assessment of synergistic and antagonistic interactions between volatile compounds thymol, carvacrol, and eugenol diluted in solvents against *Rhipicephalus microplus* in in vitro tests. Exp Parasitol. 2025; 268: 108877. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2024.108877>
- Rodríguez-Vivas RI, Pérez-Cogollo LC, Rosado-Aguilar JA, et al. *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* resistant to acaricides and ivermectin in cattle farms of Mexico. Rev Bras Parasitol Vet. 2014; 23: 113-122. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1984-29612014044>
- Rodríguez-Vivas RI, Grisi L, Pérez de León A, et al. Potential economic impact assessment for cattle parasites in Mexico. Rev Mex Cienc Pecuarias. 2017; 8(1): 61-74.
- Rodríguez-Vivas RI, Jonsson NN, Bhushan C. Strategies for the control of *Rhipicephalus microplus* ticks in a world of conventional acaricide and macrocyclic lactone resistance. Parasitol Res. 2018; 117(1): 3-29. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00436-017-5677-6>
- Rojas-Cabeza JF, Moreno-Cordova EN, Ayala-Zavala JF, et al. A review of acaricides and their resistance mechanisms in hard ticks and control alternatives with synergistic agents. Acta Trop. 2025; 261: 107519. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2024.107519>
- Ruiz-May E, Álvarez-Sánchez ME, Aguilar-Tipacamú G, et al. Comparative proteome analysis of the midgut of *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae) strains with contrasting resistance to ivermectin reveals the activation of proteins involved in the detoxification metabolism. J Proteomics. 2022; 263: 104618. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2022.104618>
- Ryter SW, Tyrrell RM. The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity: heme oxygenase has both pro- and antioxidant properties. Free Radic Biol Med. 2000; 28(2): 289-309. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(99\)00223-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(99)00223-3)

- Sabadin GA, Salomon TB, Leite MS, et al. An insight into the functional role of antioxidant and detoxification enzymes in adult *Rhipicephalus microplus* female ticks. *Parasitol Int.* 2021; 81: 102274. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parint.2020.102274>
- Saikumar T, Manideep S, Paschapur AU, et al. Botanical pesticides: exploring successes, challenges, and future directions in sustainable pest management. *J Plant Dis Prot.* 2025; 132: 175. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s41348-025-01177-z>
- Sarli M, Torrents J, Toffaletti JR, et al. Evaluation of the impact of successive acaricide treatments on resistance evolution in *Rhipicephalus microplus* populations: monodrugs versus drug combinations. *Res Vet Sci.* 2023; 164: 105040. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2023.105040>
- Seth V, Ahmad RS, Suke SG, et al. Lindane-induced immunological alterations in human poisoning cases. *Clin Biochem.* 2005; 38(7): 678-80. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.03.009>
- Sifuna DB, Pembere A, Lagat S, et al. Acaricides in agriculture: balancing livestock health and environmental well-being in Trans-Nzoia County, Kenya. *Environ Sci Pollut Res.* 2025; 32: 8070-8083. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11356-025-36187-9>
- Silva EHA, Brito RS, Santos AJ, et al. Evaluation of the performance of synthetic acaricides and the essential oil of *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng (Lamiaceae) for the control of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2024; 76: e13160. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4162-13160>
- Šimo L, Kazimirova M, Richardson J, et al. The essential role of tick salivary glands and saliva in tick feeding and pathogen transmission. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7: 281. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00281>
- Sojka D, Franta Z, Horn M, et al. New insights into the machinery of blood digestion by ticks. *Trends Parasitol.* 2013; 29(6): 276-85. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2013.04.002>
- Tak JH, Isman MB. Penetration enhancement underlies the synergy of plant essential oil terpenoids as insecticides in the cabbage looper, *Trichoplusia ni*. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 42432. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep42432>
- Tavares CP, Sabadin GA, Sousa IC, et al. Effects of carvacrol and thymol on the antioxidant and detoxifying enzymes of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae). *Ticks Tick Borne Dis.* 2022b; 13(3): 101929. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.101929>
- Tavares CP, Sousa IC, Gomes MN, et al. Combination of cypermethrin and thymol for control of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*: efficacy evaluation and description of an action mechanism. *Ticks Tick Borne Dis.* 2022a; 13(1): 101874. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101874>
- Tong F, Gross AD, Dolan MC, et al. The phenolic monoterpenoid carvacrol inhibits the binding of nicotine to the housefly nicotinic acetylcholine receptor. *Pest Manag Sci.* 2013; 69(7): 775-80. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ps.3443>
- Turchen LM, Cosme-Júnior L, Guedes RNC. Plant-derived insecticides under meta-analyses: status, biases, and knowledge gaps. *Insects.* 2020; 11(8): 532. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/insects11080532>
- Ueti MW, Reagan JO Jr, Knowles DP Jr, et al. Identification of midgut and salivary glands as specific and distinct barriers to efficient tick-borne transmission of *Anaplasma marginale*. *Infect Immun.* 2007; 75(6): 2959-64. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/iai.00284-07>
- Waldman J, Klafke GM, Vaz IS Jr. Mechanisms of acaricide resistance in ticks. *Acta Sci Vet.* 2023; 51: 1900. Disponível em: <https://doi.org/10.22456/1679-9216.128913>
- Welsh JA, Braun H, Brown N, et al. Production-related contaminants (pesticides, antibiotics and hormones) in organic and conventionally produced milk samples sold in the USA. *Public Health Nutr.* 2019; 22(16): 2972-80. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S136898001900106X>