

**INFLUÊNCIA DO USO DE ENDECTOCIDAS E ACARICIDAS EM
ÍNDICES REPRODUTIVOS**

Área de Reprodução Animal

Acadêmico: João Vítor Lima Barbosa

Orientador: Prof. Dr. Andrei Antonioni Guedes Fidelis

Brasília - DF

Junho de 2022

JOÃO VÍTOR LIMA BARBOSA

**INFLUÊNCIA DO USO DE ENDECTOCIDAS E ACARICIDAS EM ÍNDICES
REPRODUTIVOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Faculdade de Ciências da
Educação e Saúde para a obtenção o grau
de bacharel em Medicina Veterinária.
Orientador Prof. Dr. Andrei Antonioni
Guedes Fidelis

Brasília - DF

Junho de 2021

JOÃO VÍTOR LIMA BARBOSA

**INFLUÊNCIA DO USO DE ENDECTOCIDAS E ACARICIDAS EM ÍNDICES
REPRODUTIVOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Faculdade de Ciências da
Educação e Saúde para a obtenção o grau
de bacharel em Medicina Veterinária.
Orientador Prof. Dr. Andrei Antonioni
Guedes Fidelis

Brasília, _____ de _____ de 2022.

Banca examinadora

Prof. Dr. Andrei Antonioni Guedes Fidelis (Orientador)

Prof. Dra. Fernanda Mulinari Fontana (Examinador Interno CEUB)

Prof. M.Sc Francisco José Gonçalves de Oliveira (Examinador Interno CEUB)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a toda a minha família. Pai, Mãe, Gui, Biel, Lara, meus avós e principalmente, tio Djalma. Vocês foram imprescindíveis nesse ciclo de novos desafios e aprendizados chamado de faculdade.

Agradeço também aqueles que são minha família dentro da profissão. Otávio, Letícia, Dr. João e principalmente ao Andrei, meu pai na Medicina Veterinária. Esse que constantemente me mostra o caminho das pedras, a realidade e que independente do quanto a vida te vai derrubar, o importante é seguir em frente, aprender com os erros, ser humilde e correto em todas as instâncias da vida.

Aos meus irmãos de outras mães: Pedro Diniz, Gustavo Correa, Marcio Junior e Artur Meira; aos queridos amigos que fiz durante esse período e que venho mantendo desde a época de colégio, obrigado pela compreensão, auxílio educacional e emocional nesse período conturbado.

Ao corpo docente do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Brasília.

E lógico, por último, mas não menos importante; meu amor, minha companheira, minha amiga, motivo dos meus sorrisos e catalisadora da minha motivação, minha namorada Hallya, não existem palavras para agradecer o seu papel nessa caminhada. Todos os seus ensinamentos e conselhos serão levados para vida, tanto pessoal quanto profissional. Que Deus permita caminharmos juntos hoje, amanhã e sempre para constantemente nos completarmos um no outro.

RESUMO

A bovinocultura possui como um de seus grandes entraves os problemas relacionados a artrópodes, onde prejuízos atingem valores exorbitantes. Várias moléculas estão disponíveis no mercado para controle de tais pragas, entretanto sua segurança deve ser avaliada de acordo com os efeitos tóxicos e possíveis acometimentos reprodutivos, uma vez que o sistema de cria é de suma importância para o desenvolvimento pecuário e manutenção de propriedades que utilizam desse sistema. Entre as diversas consequências, acometimentos na resposta endócrina que desregulam o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, problemas na espermatogênese, fatores impeditivos na implantação, reabsorção embrionária, abortos e natimortos são possíveis ocorrências relacionadas ao uso de acaricidas e endectocidas nas mais diversas espécies. Entre os principais grupos de moléculas acaricidas e endectocidas, todos os grupos verificados obtiveram algum achado no nicho reprodutivo, geralmente de roedores devido a sua facilidade de uso como modelo experimental. Assim, são necessários mais estudos voltados para a espécie bovina, principalmente no período pré-implantação, onde há uma falta de trabalhos que respaldem o Médico Veterinário e se verifica um momento sensível para a manutenção da gestação.

Palavras-chave: Toxicologia reprodutiva, pesticidas, praguicidas.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tipos de piretroides e suas diferenças estruturais, neurofisiológicas, tóxicas e exemplos de moléculas.

Tabela 2: Classificação de Lactonas macrocíclicas e suas principais moléculas utilizadas.

Tabela 3: Moléculas de benzoilfeniluréias utilizadas na Medicina veterinária, seus artrópodes alvo e hospedeiros acometidos.

Tabela 4: Resultados obtidos na revisão de literatura, relacionando a classe e molécula com efeitos *in vitro* e *in vivo* de diferentes espécies, sugerindo também indicações e contra indicações de uso.

LISTA DE ABREVIações

DDT - Tricloroetano

DFL – Diflubenzuron

DNA – Ácido desoxirribonucleico

FIP – Fipronil

GABA – Ácido γ -aminobutírico

GAP – Junções comunicantes celulares

GNRH – Hormônio liberador de gonadotrofinas

IVM – Ivermectina

MXC - Metoxicloro

OF – Organofosforados

PGE – Prostaglandina E2

PGF2 α – Prostaglandina F2- α

ROS – Espécies reativas de Oxigênio

SN – Sistema nervoso

γ HCH - γ -Isômero de hexaclorociclohexano

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	9
2.1 Histórico de uso de antiparasitários	9
2.2 Organofosforados (OF)	11
2.3 Formamidinas.....	12
2.4 Piretroides	14
2.5 Fenilpirazóis	16
2.6 Lactonas Macrocíclicas	17
2.7 Bezoilfenilureias	19
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
4 REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

O rebanho comercial do Brasil possui aproximadamente 218,2 milhões de cabeças, se posicionando no cenário internacional como um importante exportador de produtos de origem animal, sendo a carne um dos principais (IBGE, 2021)(IBGE, 2021). Assim, se torna cada vez mais necessário sanar problemas que ocasionam prejuízos na produtividade. Entre os problemas que devem ser solucionados, prejuízos econômicos relacionados a artrópodes e endoparasitos devem ser abordados e reavaliados para que haja um maior desfrute do potencial de produção brasileiro de leite e carne (GRISI et al., 2014).

A ocorrência de parasitos internos e externos é bastante ampla devido a características climáticas tropicais e subtropicais do Brasil. As principais espécies de ectoparasitos que colonizam hospedeiros bovinos e causam prejuízo são a Mosca-dos-chifres (*Haematobia irritans*) e o Carrapato-de-Boi (*Rhipicephalus microplus*). Já endoparasitos que acometem e prejudicam significativamente bovinos de ambas as aptidões podem ser citados a *Dermatobia hominis* e *Cochliomyia hominivorax* (GRISI et al., 2014).

Entre as principais perdas econômicas, a diminuição na produção leiteira e a perda de peso se destacam, visto que a maioria dos sinais clínicos apresentados pelo hospedeiro levam a tais quadros. Tais prejuízos quando extrapolados para o plantel das aptidões de corte e leiteira atuais, podem superar US\$ 13.958,20 milhões ao ano (GRISI et al., 2014; RODRIGUES; LEITE, 2013). Quando comparados animais tratados e não tratados para *H. irritans* no ganho de peso em regimes de engorda, foi demonstrada a perda de, aproximadamente, uma arroba no abate. O impacto positivo gerado pelo tratamento não é dado apenas por um maior ganho de peso, mas também pela diminuição no período de estadia na fazenda. Tais fatores indicam uma alta necessidade de controlar parasitos, proporcionando assim aumentos na produtividade e impactos positivos para o sistema de produção (JORGE; ROSA; DO SANTOS, 2016).

No entanto, alguns fármacos empregados para o controle de parasitos podem afetar nos índices reprodutivos. Moléculas de organoclorados como o dicloro difenil

tricloroetano (DDT), γ -Isômero de hexaclorociclohexano (γ HCH) e metoxicloro (MXC) demonstraram efeitos negativos no desenvolvimento embrionário. Entre os diferentes efeitos ocasionados por tais moléculas pode-se citar um aumento na taxa de folículos atrésicos, diminuição nas taxas de fecundação, diminuição na taxa de eclosão de blastocistos, inibição da implantação embrionária, perda embrionária, e inibição no desenvolvimento embrionário tardio em ratos. É desconhecido se tais efeitos são oriundos de ação direta dos fármacos no desenvolvimento ovocitário, desenvolvimento embrionário ou se agem de forma indireta baseados nos efeitos gerados no trato genital. (ALM et al., 1998; ALM; TIEMANN; TORNER, 1996; HALL et al., 1997; SEILER et al., 1994; TIEMANN; SCHNEIDER; TUCHSCHERER, 1996).

Levando-se em conta a necessidade do tratamento e a segurança do fármaco, a estratégia de aplicação deve ser considerada. Períodos quentes e chuvosos propiciam o desenvolvimento dos artrópodes, gerando assim uma coincidência com o período de maior disponibilidade de forragem. Assim, há um aumento no escore corporal e conseqüentemente uma maior incidência de vacas em cio, sendo esse também o melhor período para estabelecimento de uma estação reprodutiva (BONATO; SANTOS, 2011; JORGE; ROSA; DO SANTOS, 2016; MARTINS, 2019; VALLE; ADREOTTI; THIAGO, 2000).

Portanto, torna-se necessário traçar uma estratégia que potencialize a produção de leite, carne e bezerros, objetivando aumentar a produtividade da propriedade independente da área de produção, visto que endo e ectoparasitos são um grande entrave na pecuária mundial. Para isso, é necessária a utilização de fármacos que combatam tais parasitos de forma eficiente sem afetar os índices reprodutivos e evitando a proliferação de indivíduos resistentes. A presente revisão de literatura tem como objetivo abordar a influência de medicações pesticidas e possíveis estratégias a serem aplicadas visando o aumento de índices reprodutivos e aumento da produtividade pecuária.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Histórico de uso de antiparasitários

Parasitos têm sido um grande entrave no avanço da produção pecuária mundial. Assim estratégias tecnológicas vem sendo se desenvolvendo em função de aumentar a produtividade. Além de uma grande importância na saúde pública, helmintos apresentam prejuízos diretos e indiretos na pecuária. O uso de anti-helmínticos é crucial no controle de tais parasitos, sendo sua função baseada na redução de estágios infectantes no ambiente. Para isso, os fármacos visam inibir ou reduzir a excreção de ovos e larvas nas fezes das mais diversas formas. O primeiro relato do uso de substâncias para controle de endoparasitos data de 1550 a.C com o uso de infusões de casca de romeira, porém o uso de fármacos na medicina veterinária com esse intuito só foi relatado mais tarde, sendo utilizados sulfato de cobre em 1881 e o tetracloreto de carbono em 1926 como tratamento para fascíola hepática (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2019). Diversas moléculas foram desenvolvidas e utilizadas, tendo sempre com entrave no desenvolvimento de resistência. Outro ponto importante a se levar em conta é a segurança para o animal e para o operador ou aplicador do fármaco. No início da década de 1980, desenvolveu-se as lactonas macrocíclicas, que inclui moléculas endectocidas utilizadas até a atual conjuntura (FURLONG; PRATA; MARTINS, 2007; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2019).

Já os fármacos usados no controle de ectoparasitos têm origem século 19 com o uso de soluções arsênicas. Sua aplicação no Brasil data de 1900 e caiu em desuso devido ao desenvolvimento de resistência. Tal resistência passou a ser motivação para o desenvolvimento de novas moléculas mais eficientes, porém ainda com pouca preocupação a segurança dos animais e do consumidor. Assim, os organoclorados foram desenvolvidos e comercializados, sendo representados principalmente pelo γ HCH, MXC e o DDT. Posteriormente essa classe teve sua venda proibida no Brasil devido a ocorrência de resistência cruzada e acúmulo da substância, principalmente em tecido adiposo ocasionada pelo uso prolongado (BRASIL, 1985; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2019).

Assim, tais moléculas foram sucedidas no mercado por organofosforados, piretroides, avermectinas e outras famílias com diferentes formas de aplicação (sistêmicos ou de contato) e diferentes formas de ação (FURLONG; PRATA; MARTINS, 2007).

Com o crescimento de quantidade de moléculas disponíveis, a segurança tanto animal como do consumidor deve ser levada em conta. Além de efeitos tóxicos já descritos, deve-se levar em conta os efeitos deletérios em índices reprodutivos, visto que a atividade de cria é importante fonte de renda dentro da fazenda.

2.2 Toxicidade e segurança

Diversas moléculas que já foram utilizadas para controle de parasitos possuem toxicidade comprovada. O tetracloreto de carbono possui comprovada toxicidade ao fígado e outros órgãos. Esse efeito tóxico deve ser avaliado, gerando assim uma maior segurança para o animal e para operadores/aplicadores de medicamentos antiparasitários (UNSAI; CICEK; SABANCILAR, 2021).

Algumas classes de antiparasitários que são utilizadas atualmente também possuem comprovada toxicidade. Organofosforados já demonstraram estar relacionados com diversos efeitos deletérios, podendo citar a neurotoxicidade como principal até carcinogenicidade e possíveis correlações com depressão e suicídio (JAGA; DHARMANI, 2007; MOURA et al., 2020; NAUGHTON; TERRY, 2018; VACCA, 2012).

Um outro exemplo de toxicidade relacionada a tais classes é demonstrado pelo aumento de intoxicações agudas por ivermectina, ocasionada principalmente pelo uso do medicamento como tratamento ou profilaxia para o SARS-CoV-2. Essa situação difere em diversos aspectos da exposição ocupacional a pesticidas, porém indica que até fármacos mais seguros podem causar efeitos tóxicos (CHIPPAUX et al., 1993; GUZZO et al., 2002; TEMPLE; HOANG; HENDRICKSON, 2021). Exposições crônicas a abamectina ocasionaram mudanças comportamentais em ratos, entre elas a depressão e problemas na memória espacial, assim corroborando com a necessidade de avaliar efeitos crônicos da exposição aos antiparasitários (DA SILVA et al., 2018).

2.3 Organofosforados (OF)

Organofosforados são algumas das moléculas mais antigas utilizadas como acaricidas e bernicidas, também tendo ação antinematódea. Seus principais representantes para tal função são o Clorfenvinfós, Cumafós, Fention, Diclorovós e Triclorfom, sendo os dois últimos amplamente utilizados em associação com outros OF e com piretroides. Esta família de medicamentos possui como método de ação a inibição não reversível de enzimas acetilcolinesterase, assim fazendo com que a enzima esteja presente e atuante no sítio sináptico (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2019).

Efeitos tóxicos dos OF estão amplamente relacionados com a ação exacerbada de acetilcolina em receptores muscarínicos e nicotínicos. Diarreia, vômitos, letargia, anorexia, polaciúria e tremores musculares são sinais clínicos de intoxicação por OF. O quadro pode ocorrer em casos de superdosagem e em associações errôneas de duas moléculas da mesma família (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2019; WEINBROUM, 2004). A evolução de intoxicações por OF é dose-dependente, sendo demonstrado que em casos de surto com grande ingestão ou administração de tais moléculas a evolução clínica e óbito ocorrem em poucas horas com claros sinais de neurotoxicidade. Dessa forma, possíveis problemas reprodutivos se tornam uma consequência secundária, visto que animais intoxicados vem a óbito de forma súbita. Surtos ocasionalmente ocorrem devido a contaminação de fontes hídricas, diluições incorretas que ocasionam altas doses do medicamento, e formas errôneas de aplicação, uma vez que a alteração do veículo pode aumentar sua toxicidade. Assim, tais intoxicações acarretam uma alta morbidade de indivíduos acometidos (CASTRO et al., 2007; OLIVEIRA-FILHO et al., 2010; SANTOS et al., 2014).

A Malationa é um OF de amplo espectro com aplicações na agropecuária e na saúde pública, tendo grande uso no controle de moscas e mosquitos. A persistência desse OF no organismo, somado ao seu uso de forma indiscriminada, faz com que seja considerado um possível fármaco com interferência na gestação. O uso de misturas com esse pesticida em ratos pode ocasionar hiperplasia epitelial e aumento no número de células apoptóticas em endométrio e alterações na prole oriundas da amamentação durante exposição ao composto. Entre tais alterações ocorridas na prole é possível citar diminuição no ganho de peso, efeitos prejudiciais no

desenvolvimento do sistema nervoso (SN) central, alterações em hormônios esteroides (principalmente progesterona), perdas embrionárias pré e pós-implantação, diminuição na taxa de concepção e fetos vivos (YU et al., 2013).

Em estudos *in vitro*, Wrobel e Mlynarczuk (2021) demonstraram que a malationa em todas as concentrações testadas diminuíram a força de contração de tecido cervical após 24 horas incubação com o tratamento. Essa diminuição pode ter como consequência o fechamento incorreto da cérvix durante a fase progesterônica do ciclo estral, assim podendo ocasionar endometrite. No âmbito endócrino, a secreção de prostaglandina F2 α (PGF2 α) diminuiu e houve aumento na secreção de prostaglandina E2 (PGE) pelas células cervicais, porém sem alterações secretórias de outros tecidos uterinos. Tal consequência pode parcialmente explicar a ineficiência do fechamento da cérvix devido a função das prostaglandinas nessa estrutura. Nas junções comunicantes celulares (GAP), a Malationa possui capacidade de inibição transitória, sendo esse efeito dose-dependente. Esse efeito interfere de forma prejudicial na resposta da cérvix a ocitocina que somada a ineficiência na contração corroboram com o possível efeito de parto precoce e interrupção de gestação.

Outras importantes consequências que podem ser citadas são a degeneração de ovócitos suínos quando presentes no ambiente de maturação *in vitro*. Tal efeito citotóxico ocorre pelo aumento do stress oxidativo, oriundo de radicais livres e oxidação proteica. O aumento dos radicais livres ocorre por alterações mitocondriais quanto a deficiência em agentes antioxidantes induzidos pela malationa (FLORES et al., 2017).

Organofosforados são moléculas antigas que possuem uma baixa margem de segurança e risco evidenciado. Por tanto existem outras moléculas podem se adequar melhor a animais reprodutores (FURLONG; PRATA; MARTINS, 2007; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2019).

2.4 Formamidinas

O Amitraz faz parte da classe de formamidinas e por ser a única molécula permitida para comercialização com uso acaricida no formato de *pour-on*. Seu modo de ação não é muito bem esclarecido, porém as principais ações em artrópodes

relacionadas são a inibição do receptor de octopamina, agente neurotransmissor em que está relacionado com transmissão neuromuscular e metabolismo. O Amitraz também é citado como inibidor da enzima monoaminoxidase. Sua ação induz ao desprendimento de carrapatos, seguido por morte e a diminuição na oviposição, tendo seu efeito total em até 7 horas (GUPTA; MILATOVIC, 2014; HIGA et al., 2019; JONSSON, 2018).

Os principais efeitos relacionado aos mamíferos são sua capacidade de ação como inibidor da síntese de prostaglandinas e agonista de receptores α -2 adrenérgicos. Assim, seus principais sinais de intoxicação são alterações de SN central, incluindo perda de consciência, convulsões, poliúria, hiperglicemia, vômito e depressão respiratória (GUPTA; MILATOVIC, 2014). Vacas simental que foram intoxicadas demonstraram sinais como anorexia, depressão, perda de reflexo da pupila, congestão de vasos episclerais, inchaço e diminuição na motilidade ruminal. O quadro foi revertido com uso de ioimbina (KIZIL et al., 2008).

Já relativo à toxicologia reprodutiva, o amitraz ainda não foi descrito como uma droga que cause influência nos índices reprodutivos de bovinos, sendo citado em sua bula como um medicamento sem efeitos adversos em vacas prenhes ou lactantes ([Bula Taktic®](#)). Porém, em outras espécies já possuem estudos que demonstraram efeitos deletérios nos índices reprodutivos, sendo sempre dose-dependentes. Em machos de diferentes espécies de ratos, foi possível observar diminuição de motilidade espermática, diminuição na reserva espermática e alterações na produção de testosterona (BARRETTO et al., 2017). Outras alterações citadas incluem diminuição de fertilidade, aumento leve na reabsorção embrionária e diminuição de nascidos vivos. Esses efeitos ocorrem por conta da disfunção endócrina que é gerada pelo efeito de α -2 agonista no hipotálamo. Assim, há uma inibição de noradrenalina e alteração nos padrões secretórios de hormônio liberador de gonadotrofinas (GNRH). Também foi relatado efeito teratogênico em ratos que recebem o fármaco durante parte ou completo período de gestação (ALTOBELLI et al., 2001; GUPTA, 2012; PALERMO-NETO; FLÓRIO; SAKATE, 1994). Outros possíveis efeitos citados são problemas na maturação ovocitária, problemas ovulatórios e dificuldade de implantação. Tais efeitos são oriundos da inibição na secreção de PGF 2α e PGE, podendo indicar uma melhor aplicação de tais fármacos em animais fora de manejo reprodutivo (DEL PINO et al., 2015).

2.5 Piretroides

Piretroides são compostos sintéticos derivados de piretrinas naturais, extratos vegetais que possuem efeito praguicida. Seu modo de ação se baseia na interferência de impulsos nervosos, por meio de alterações nos canais de sódio e potássio. Assim, funções de excitabilidade das células nervosas são alteradas, afetando principalmente cérebro, nervos, glândulas salivares e músculos. Esses compostos são divididos em 2 tipos, havendo diferenças estruturais, toxicologia e modo de ação neurofisiológico (Tabela 1). Os sinais consequentes da alteração neurológica no parasito são hiperatividade, incoordenação, fraqueza, tremores e convulsão, possuindo assim efeito *knock-down* (OLIVEIRA; STASI, 2012; SPINOSA, 2020; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2019).

Tabela 1: Tipos de piretroides e suas diferenças estruturais, neurofisiológicas, tóxicas e exemplos de moléculas.

Tipo	I	II
Presença de estrutura α-ciano	Ausente	Presente
Ação neurofisiológica	Prolongamento do influxo de sódio.	Despolarização de membrana
Síndrome	Tipo T (tremores)	Tipo CS (coreoatetose, salivação)
Moléculas	aletrina, tetrametrina, permetrina, resmetrina, fenotrina	Cialotrina, deltametrina, flumetrina, cifenotrina, fenvalerato, cipermetrina

Fontes: OLIVEIRA; STASI, 2012; SPINOSA, 2020; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2019 (Adaptado).

Piretroides possuem uma baixo índice de segurança quando comparado a OFs e carbamatos devido a sua seletividade e a necessidade de altas doses para gerar efeitos letais. Entretanto o abuso dessa substância pode produzir efeitos neurotóxicos no hospedeiro animal. Tais efeitos são semelhantes àqueles observados em artrópodes. Há uma escassez de dados relatando intoxicação por piretroides em grandes animais, porém sinais encontrados em um único caso de intoxicação de bovinos nelore demonstrou reflexos diminuídos, tremores, decúbito lateral e ataxia (GONÇALVES BARBOSA et al., 2021; WOLANSKY; HARRILL, 2008). Outro possível caso foi observado no Mato Grosso, porém a cipermetrina estava associada ao

diclorovós, um OF que nesse caso foram diluídos em óleo diesel, conseqüentemente aumentando o potencial tóxico do OF (MENDONÇA et al., 2009).

Por demonstrar relativa segurança, fármacos piretroides indicam uma boa alternativa para uso em indivíduos em manejo reprodutivo. Porém estudos em roedores demonstraram que pode haver efeitos deletérios devido a interferência endócrina causada durante o período de implantação embrionária (ZHOU et al., 2018). Volkman (2012 apud DOHLMAN, 2015) relatou problemas espermáticos em touros que foram expostos a piretroides, porém sem citar informações cruciais para replica do experimento, compostos, apresentação do medicamento, doses e período de exposição. Apesar de uma falta de dados confiáveis no estudo, existem trabalhos publicados indicando e suportando tais afecções em outras espécies como roedores e bodes, o que gera uma inconstância no embasamento literário sobre a administração de piretroides em animais reprodutores (AHMAD et al., 2009; ARENA et al., 2008; LI et al., 2013).

Dohlman (2015) utilizou animais de raça angus em experimento controlado com avaliação andrológica, histopatológica e endócrina sob dose recomendada em bula de cipermetrina a 5%. Este experimento demonstrou que não houve mudanças significantes na morfologia ou motilidade espermática dos animais, porém sugerindo futuros estudos de exposição a longo prazo. O mesmo estudo utilizou novilhas superovuladas e inseminadas para verificar possíveis prejuízos reprodutivos. Foi demonstrado que houve uma diminuição na secreção de progesterona, corroborando com a hipótese de distúrbios no eixo hipotalâmico-hipofisário (MARETTOVA; MARETTA; LEGÁTH, 2017; WANG et al., 2020). Porém não houve evidências de interferência na quantidade e qualidade dos embriões produzidos *in vivo*.

O fenvalerato e a cipermetrina foram avaliados como possíveis agentes que interferem na contratilidade e secreção de prostaglandinas *in vitro*. Ambos possuem capacidade de bloquear efeitos da ocitocina e assim interferir na secreção de PGE e PGF2 α pelas células cervicais. Outro achado foi que o fenvalerato aumenta contrações e fechamento cervical, podendo dificultar o trânsito espermático no trato reprodutivo (MARTYN; MCAULIFFE; WINGFIELD, 2014). Já a cipermetrina, não demonstrou afecções na contratilidade, sendo apenas o fenvalerato um fármaco com risco potencial para a reprodução.

Foi relatado também que doses altas de cipermetrina, detametrina e fenvalerato *in vitro* causam efeitos citotóxicos a ovócitos de porcas, porém apenas quando existem concentrações muito maiores do que normalmente existem do poluente no meio (PETR et al., 2013).

No caso dos piretroides, sua relativa segurança pode indicar como um bom agente para utilização em matrizes e touros, porém são necessários estudos que comprovem a não influência na taxa de prenhez, qualidade de ovócitos e possíveis efeitos teratogênicos (DOHLMAN, 2015).

2.6 Fenilpirazóis

Os fenilpirazóis são compostos utilizados como pesticidas e acaricidas que foram primariamente designados para o combate de insetos que em lavouras e pastos. O fipronil (FIP) é o principal representante com efeitos descritos em literatura sendo formulado como produto veterinário para combate de moscas, carrapatos, pulgas, sarna e outros artrópodes em animais domésticos. FIP é encontrado principalmente em formulações *pour-on* (BovGuard®) e em sprays de aplicação local (Topline®) (MCMAHEN et al., 2015; OLIVEIRA; STASI, 2012; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2019; TANAKA; SUZUKI; INOMATA, 2018).

Sua ação se baseia na inibição bloqueadora de receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA), assim retendo a entrada de íons cloro e impedindo a ação do neurotransmissor GABA. Esse neurotransmissor possui ação supressora de neurônios, e com o seu bloqueio, ocorre hiperexcitação, paralisia e conseqüentemente a morte do parasito. O FIP além de possui efeito nesses receptores, também possui efeito em canais de cloreto ativados por glutamato, sendo esse ausente em mamíferos. Esse segundo fator contribui com a seletividade do FIP em insetos, porém não previne as possíveis intoxicações em indivíduos não-alvo (BADGUJAR et al., 2016; NARAHASHI et al., 2010; WOLSTENHOLME, 2012).

Apesar de possuir baixa toxicidade fora dos indivíduos alvo, a toxicidade em roedores foi testada, demonstrando sintomas como tremores, alteração no andar e postura, agitação e convulsões, podendo ocasionar também o óbito. Outros efeitos relacionados ao SN central, como mioclonia, sialorreia, alucinações, agressividade e taquicardia, já foram relatados em felinos intoxicados pelo medicamento em forma de *pour-on* (MARTINS, 2009; NASCIMENTO et al., 2021; WANG et al., 2016). Outro

importante relato é a ação do FIP é a ocorrência de problemas relacionados ao estresse oxidativo. Tais problemas são ocasionados pelo aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Tais agentes oxidantes reagem com proteínas, ácidos nucleicos, e lipídeos, podendo causar apoptose. Foi demonstrado por Gill e Dumka (2016) que o FIP aumentou a peroxidação lipídica e diminuiu a quantidade de glutathione de forma significativa em bezerras de búfalo. Ambos os parâmetros são indicadores de estresse oxidativo.

Células espermáticas são susceptíveis a ação de ROS devido a presença de ácidos graxos em sua composição. O FIP ocasionou um aumento na produção de ROS acarretando redução na motilidade, peroxidação na membrana e consequente diminuição na capacidade de fecundação (BILODEAU et al., 2002; KHAN et al., 2015).

Efeitos adversos também foram observados em ratas, sendo o principal o distúrbio endócrino (principalmente de estradiol e progesterona, respectivamente diminuído e aumentada) em dose recomendada pelo fabricante. Taxas de gestação diminuídas foram relatadas em doses quatro vezes maior do que a recomendada. Nesse mesmo estudo FIP não demonstrou afecções embrionárias pós-implantação nem na prole, visto que taxa de reabsorção embrionária, número médio de nascidos por ninhada, medidas de massa corporal pré e pós desmame e sobrevivência de sete dias não apresentaram diferença do grupo controle (OHI, 2004). Entretanto, quando verificada a embriotoxicologia *in vitro* e *in vivo* antes da implantação, foi relatado por Šefčíková et al. (2018) que houve aumento significativo na morte celular quando administrado no período pré-implantação. O efeito possui resultados semelhantes relatados na literatura, porém quando relacionado a ovócitos de suínos. Também é descrito que esse efeito está relacionado ao aumento do estresse oxidativo, assim havendo necessidade de considerar as ROS e outras moléculas reativas para futuros estudos de toxicologia reprodutiva (PARK; LIM; SONG, 2021; ZHOU et al., 2019).

2.7 Lactonas Macroclílicas

Lactonas macroclílicas são compostos originados a partir da fermentação fúngica, formando assim duas principais classificações dentro dos endectocidas. São elas, as avermectinas e milbemicinas, possuindo também uma terceira família

recentemente integrada no mercado, as espinosinas (tabela 2). Suas principais características são seu alto poder residual e uso de forma sistêmica, assim agindo por mais tempo no organismo. Essa característica se torna também um problema devido ao período de carência para consumo de alimentos oriundos de animais medicados, exceto pela classe de espinosinas que não possuem carência. Seu modo de ação possui dois pilares, sendo potencializador de receptores do GABA e agonista em canais de cloro ativados por glutamato. Ambas as ações ocasionam a abertura de canais de cloro gerando assim hiperpolarização que acarreta sinais clínicos como ataxia, paralisia flácida e morte do parasito (OLIVEIRA; STASI, 2012; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2019; WOLSTENHOLME, 2012).

Tabela 2: Classificação de Lactonas macrocíclicas e suas principais moléculas utilizadas.

Classe	Avermectinas	Milbemicinas	Espinosinas
Moléculas	Ivermectina (IVM) Abamectina Doramectina Selamectina Eprinomectina	Moxidectina Milbemicina	Espinosade

Fontes: Adaptado de SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2019.

A ausência de canais de cloreto ativados por glutamato em mamíferos somada a presença dos receptores alvo das avermectinas apenas no cérebro faz com que haja uma maior seletividade e margem de segurança. Entretanto, algumas raças de caninos, geralmente dolicocefálicos, tendem a apresentar sinais de intoxicação por acúmulo da IVM no SN central devido a características naturalmente alteradas de glicoproteínas presentes na barreira hematoencefálica. Para tais animais a moxidectina é recomendada por possuir uma maior margem de segurança. O uso de abamectina e moxidectina em bezerros não é recomendada, por apresentar sinais como depressão, ataxia, inquietação e até coma com evolução para óbito. (OLIVEIRA; STASI, 2012; SPINOSA, 2020; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2019).

Já foram feitos inúmeros relatos de intoxicação por abamectina que tiveram como desfecho o óbito de bezerros, inclusive casos em que a dose utilizada foi ajustada para o peso recomendado. Estudos experimentais demonstraram que doses >5 vezes o recomendado tem o óbito como desfecho, além da existência de animais mais sensíveis ao fármaco. A intoxicação é uma consequência da imaturidade da barreira hematoencefálica relatada em animais abaixo de 4 meses. Por possuir

resíduo no leite, a abamectina não deve ser utilizada em matrizes em amamentação, visto que os bezerros também podem apresentar intoxicação (BORGES et al., 2021; GUERRA et al., 2011; SEIXAS et al., 2006; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2019).

Já relacionado a problemas reprodutivos, foi demonstrado alteração nos padrões do ciclo estral de ratas, havendo um aumento no período de estro em todas as doses de IVM estudadas. Este mesmo estudo demonstrou a IVM como alternativa segura para o uso em animais e mulheres prenhes quando expostos em doses recomendadas (CHIPPAUX et al., 1993; MEDEIROS et al., 2007). Porém, foi relatado diversos casos de morte neonatal em roedores devido ao contato da prole com o leite materno, que possuem a barreira hematoencefálica imatura (AZIZ, 1986; LANKAS; MINSKER; ROBERTSON, 1989; POUL, 1988; WESTLAKE; ARONOFF, 2021).

Foi demonstrado por El-ashmawy, El-nahas e Bayad (2011) que quando há ineficiência induzida por inibidores das glicoproteínas-p, ratas passam a apresentar sinais como perda de peso, perdas embrionárias pós-implantação, reabsorção e morte fetal. Outras alterações fetais incluem diminuição de peso corporal, má formações ósseas, viscerais e má aderência placentária. A segurança relatada no uso de IVM possui relação com que formam uma barreira materno-fetal, sendo a mesma glicoproteína-p que atua na barreira hematoencefálica evitando efeitos tóxicos em animais não alvo (CROOP et al., 1989; LANKAS et al., 1998). Apesar do estudo ter apresentado que não houve diferença estatística na perda embrionária pré-implantação, o mesmo não pode ser extrapolado para a espécie bovina, assim necessitando de novos estudos para possíveis estratégias de vermifugação próximo ao momento da cópula ou inseminação e anteriores a implantação embrionária.

2.8 Bezoilfenilureias

A família das bezoilfenilureias possui seis moléculas principais moléculas utilizadas na Medicina Veterinária. O fluazuron, lufenuron, novaluron, diflubenzuron, triflumuron e o teflubenzuron, sendo caracterizados como reguladores de crescimento de insetos e cada molécula possuindo diferentes especialidades (tabela 3) (FAO, 2004). Todos baseiam sua ação inseticida na inibição da síntese de quitina, constituinte base do exoesqueleto de artrópodes de forma ainda não muito esclarecida. Tal farmacodinâmica se torna uma importante vantagem, uma vez que

mamíferos não possuem a produção desse polissacarídeo, virtualmente não apresentando toxicidade ao hospedeiro e outros animais não alvo. Entretanto sua ação se aplica apenas em indivíduos em crescimento, sendo mais eficiente em larvas e outros estágios juvenis. Outras características que podem ser relacionadas é a necessidade de reforços mais curtos devido a sua ação de médio-longo prazo e a indução de desidratação do artrópode por má formação do exoesqueleto (JUNQUERA et al., 2019; OLIVEIRA; STASI, 2012; SUN et al., 2015).

Tabela 3: Moléculas de benzoilfeniluréias utilizadas na Medicina veterinária, seus artrópodes alvo e hospedeiros acometidos.

Molécula	Artrópodes alvo	Hospedeiro
Diflubenzuron (DFL)	Moscas Piolhos do mar	Gado e Ovelhas Salmões
Fluazuron	Carrapatos	Gado
Lufenuron	Pulgas Piolhos do mar	Cães e gatos Salmões
Novaluron	Pulgas Moscas e carrapatos	Cães e gatos Gado
Teflubenzuron	Piolhos do mar	Salmões
Triflumuron	Moscas e pulgas	Ovelha

Fontes: Adaptado de JUNQUERA et al., 2019

Devido o modo de ação ser seletivo aos insetos, sinais de toxicidade aguda não deveriam ser observados quando administrados em doses coerentes. Entretanto a habilidade de formação de meta-hemoglobina e produção de reticulócitos pela medula óssea é reconhecida no uso de DFL e triflumuron e em ratos (TASHEVA; HRISTEVA, 1993). Outros parâmetros hematológicos podem se demonstrar alterados em doses maiores (>4 mg/kg de peso corporal) é a quantidade de ureia. A enzima hepática Alanina Aminotransferase também se mostra aumentada em doses mais elevadas de DFL (>8 mg/kg de peso corporal), indiciando possíveis alterações na homeostasia (DE BARROS et al., 2016). Outro achado foi o aumento na produção de ROS em células mamárias e consequente disfunção mitocondrial que levou a apoptose. Essa citotoxicidade não foi testada *in vivo*, mas pode indicar problemas na produção de leite (LEE et al., 2021). Relativo à carcinogenicidade existem resultados conflitantes sobre o efeito do DFL, onde testes em diferentes roedores demonstram indícios de possíveis efeitos mutagênicos e deletérios no DNA (DE BARROS et al., 2013; LEE et al., 2021).

Já relativo a questões reprodutivas, o efeito do DFL em ratos demonstrou diminuição no peso de tecidos testiculares, e diminuição na quantidade de espermatozoides produzidos de forma absoluta e relativa em grupo com quantidade específica (2mg/kg de peso corporal, sendo essa a menor dose testada no trabalho), porém não demonstrou alterações espermáticas morfológicas nem esteroidogênicas. Apesar de não haver análise de motilidade e vigor, o parâmetro é um bom indicador de fertilidade, demonstrando possível genotoxicidade (DE BARROS et al., 2016). Um estudo realizado em touros jovens da raça holandesa demonstrou que não houve problemas na produção hormonal e anormalidades espermáticas, entretanto foi feita apenas uma coleta espermática, demonstrando valores inconclusivos entre os grupos e entre touros dentro da amostra que foi feita em pares (MILLER et al., 1979).

Outra molécula da classe, lufenuron, foi analisado por Basal et al. (2020) como um possível agente genotóxico com efeitos na reprodução de ratas. Não foram observados sinais de toxicidade, mortes, abortos ou comportamento diferenciado do grupo controle, porém o ganho de peso durante o período gestacional foi menor nos grupos com baixa e altas doses de lufenuron. Houve diferença também relativo ao peso do útero entre os grupos, havendo uma relação inversamente proporcional entre dose e peso. A taxa de implantação não diferiu entre os grupos, porém taxas de reabsorção e perda fetal pós-implantação foram significativamente maiores de forma dose-dependente. Hemorragias uterinas também foram observadas, principalmente no grupo de alta dose. Nesse mesmo trabalho, foi avaliada a teratogenicidade do fármaco. Foi demonstrado que além da diminuição no número de fetos vivos, desenvolvimento retardado da prole sobrevivente, hematomas e perda total de um ou ambos os pés. Outras diversas falhas no ossificação também foram relatadas (BASAL et al., 2020).

Apesar de haver diferentes moléculas entre a classe das bezoilfenilureias, não é possível aferir que elas vão agir da mesma forma em insetos alvo e nos hospedeiros devido à grande variedade de diferenças estruturais. Por tanto, novos estudos devem ser realizados com outras moléculas utilizadas no tratamento de ectoparasitos, levando em consideração sua aplicação em diferentes espécies e suas implicações reprodutivas (SUN et al., 2015).

2.9 Estratégias de aplicação

Características edafoclimáticas tropicais e subtropicais propiciam o desenvolvimento do carrapato e a as moscas do chifre (GRISI et al., 2014). No centro-oeste, carrapatos produzem em média 3 a 4 gerações por ano. Apesar da predominância do plantel dessa região ser zebuína (animais que possuem maior resistência aos parasitos), o uso de raças mestiças pode acarretar num aumento da carga parasitária, o que somado aos prejuízos já demonstrados anteriormente, corrobora com a necessidade de implantar um tratamento efetivo, com o mínimo de manejos o possível e que evite efeitos deletérios na reprodução (GRISI et al., 2014; HONER; GOMES, 1990).

Um dos pilares para um controle efetivo é o período de aplicação do medicamento. O combate químico contra os carrapatos pode ser feito em dois momentos, sendo o de maior infestação evitando assim possíveis perdas produtivas e no momento de menor infestação, onde a população de carrapatos tende a ser mais fraca devido a características climáticas, assim havendo um controle profilático. No caso do centro-oeste, a adequada profilaxia ocorre nos meses de menor humidade, período anterior as chuvas (HONER; GOMES, 1990). Tal período coincide com o período em que se inicia a parição de bezerros, assim sendo necessário levar em conta o uso de fármacos não prejudiciais a esses indivíduos e sua excreção no leite (BONATO; SANTOS, 2011; PRATA; FURLONG; MARTINS, 2008).

O período chuvoso propicia o desenvolvimento acentuado de moscas devido a umidade da matéria orgânica utilizada como alimento e substrato para desenvolvimento (HONER; BIANCHIN; GOMES, 1990). Os meses de maior precipitação no estado do goiás ocorre de outubro a abril, com pico entre dezembro e fevereiro (MARCUIZZO; ROMERO, 2013; PEREIRA; BRAGA; PAZ, 2010). Assim, há um favorecimento na rebrota das pastagens, o que melhora a condição nutricional dos animais e conseqüentemente a condição reprodutiva. Portanto, determina-se nesse período a estação reprodutiva (VALLE; ADREOTTI; THIAGO, 2000). A estratégia do uso de antiparasitários deve levar em conta também esse período, evitando fármacos que ocasionem possíveis ocorrências de perda embrionária precoce (até 25 dia pós fecundação) e tardia (25 a 45 dias pós gestação) (BESKOW, 2009).

Levando em conta também a indicação dos fármacos e as possíveis interferências reprodutivas do tratamento (Tabela 4), é possível sugerir um período ótimo na aplicação de endectocidas (Imagem 1).

Tabela 4: Resultados obtidos na revisão de literatura, relacionando a classe e molécula com efeitos *in vitro* e *in vivo* de diferentes espécies, sugerindo também indicações e contra indicações de uso.

Classe	Molécula	Espécie	Efeitos <i>in vitro</i>	Efeitos <i>in vivo</i>	Sexo do reprodutor ou prole	Referências	Sugestão de aplicação em bovinos
Organofosforados	Malationa	Ratos		Hiperplasia de epitélio endometrial e ↑ células apoptóticas;	Fêmea	YU et al., 2013	Não recomendado para animais prenhes.
				Diminuição no ganho de peso; ↓ desenvolvimento cognitivo e de SNC; perdas embrionárias pré e pós-implantação; diminuição na taxa de fetos vivos.	Prole		
		Bovinos	↓ força de contração da cérvix; ↓ PGF2 α ; ↑ PGE; inibição de junções GAP.	Fechamento incorreto da cérvix; endometrite; parto precoce e aborto (efeitos sugeridos pelo autor).		WROBEL e MLYNARCZUK, 2021	
		Suínos	Degeneração de ovócitos.		Prole	FLORES et al. 2017	
Formamidas	Amitraz	Ratos		Alterações no padrão de secreção de GNRH	Machos e fêmeas	ALTOBELLI et al., 2001.	Seguro para vacas prenhes (vide bula).
				↓ motilidade espermática; ↓ Reserva espermática; Alteração na produção de testosterona.	Machos	BARRETO et al. 2017.	
				↓ Fertilidade; ↑ reabsorção embrionária; ↓ nascidos vivos; Problemas na maturação, ovulação e implantação (efeitos sugeridos pelos autores).	Fêmeas	GUPTA, 2012; DEL PINO et al., 2015.	
				Efeitos teratogênicos	Prole (exposição durante a gestação).	PALERMO-NETO; FLÓRIO; SAKATE, 1994;	
Piretróides	Cipermetrina	Camundongos		Alterações endócrinas de progesterona e estrógeno; diminuição na implantação embrionária.	Fêmeas	ZHOU et al., 2018.	
		Caprinos (exposição crônica)		↓ volume de ejaculado; ↓ motilidade; ↓ concentração espermática; ↑ pH; ↑ defeitos de cauda; ↑ Espermatozoides mortos	Machos	AHMAD et al., 2009	
		Ratos		↓ produção diária de esperma; anormalidades estruturais de testículo; Redução da testosterona sérica.		LI et al., 2013	

Piretróides	Cipermetrina	Bovinos	Interferência na secreção de prostaglandinas.	↓ Progesterona	Novilhas	DOHLMAN, 2015; MARTYN; MCAULIFFE; WINGFIELD, 2014	Sem efeitos na qualidade e quantidade de embriões produzidos <i>in vivo</i> de novilhas (DOHLMAN, 2015)
	Fenvalerato	Bovinos	Interferência na secreção de prostaglandinas; aumento na contratilidade da cêrvix.			MARTYN; MCAULIFFE; WINGFIELD, 2014	
		Ratos			↓ quantidade de espermatozoides no testículo e epidídimo.	Machos	
	Cipermetrina, deltametrina e fenvalerato	Suínos	Citotoxicidade em ovócitos (↑ concentrações no meio MIV)			Prole	
Fenilpiazóis	Fipronil	Ratos		Peroxidação lipídica, dano no DNA, redução de motilidade.	Machos	KHAN et al., 2015	Não recomendado para vacas em regime de aspiração ovocitária ou destinadas a produção de embriões <i>in vivo</i> .
				↑ Morte celular em ovócitos.	↓ Estradiol; ↑ Progesterona; diminuição em taxas de gestação.	Prole (<i>In vitro</i>) e fêmeas.	
		Suínos	↑ Morte celular			Prole	
Lactonas Macroclícas	Abamectina	Bovinos		Neurotoxicidade e óbito em bezerros.	Prole	BORGES et al., 2021; GUERRA et al., 2011; SEIXAS et al., 2006	Não recomendado em animais lactantes com bezerros <4 meses.
	Ivermectina	Ratos		Alterações no ciclo estral	Fêmeas	MEDEIROS et al., 2007	Relativa segurança para uso em vacas prenhes. Evitar uso em lactantes.
				Morte neonatal; diminuição no ganho de peso dos sobreviventes.	Prole	LANKAS; MINSKER; ROBERTSON, 1989; POUL, 1988; WESTLAKE; ARONOFF, 2021	
Benzoilfeniluréias	Diflubenzurom	Ratos		↓ peso de tecidos testiculares; ↓ Número de espermatozoides.	Machos	DE BARROS et al., 2016	Alta seletividade e boa segurança.
	Lufenurum			Diminuição no ganho de peso durante a gestação; diminuição no peso do útero; ↑ reabsorção e ↑ morte fetal.	Fêmeas	BASAL et al. 2020	
				Desenvolvimento retardado da prole sobrevivente; hematomas; teratogenicidade: perda de um ou ambos dos pés, falhas na ossificação.	Prole	BASAL et al. 2020	

Legenda: ↑: aumento, ↓: diminuição, MIV: maturação *in vitro*, pH: potencial hidrogeniônico, GNRH: hormônio liberador de gonadotrofina, PGF: Prostaglandina F2- α , PGE: prostaglandina E2, GAP = junções comunicantes celulares.

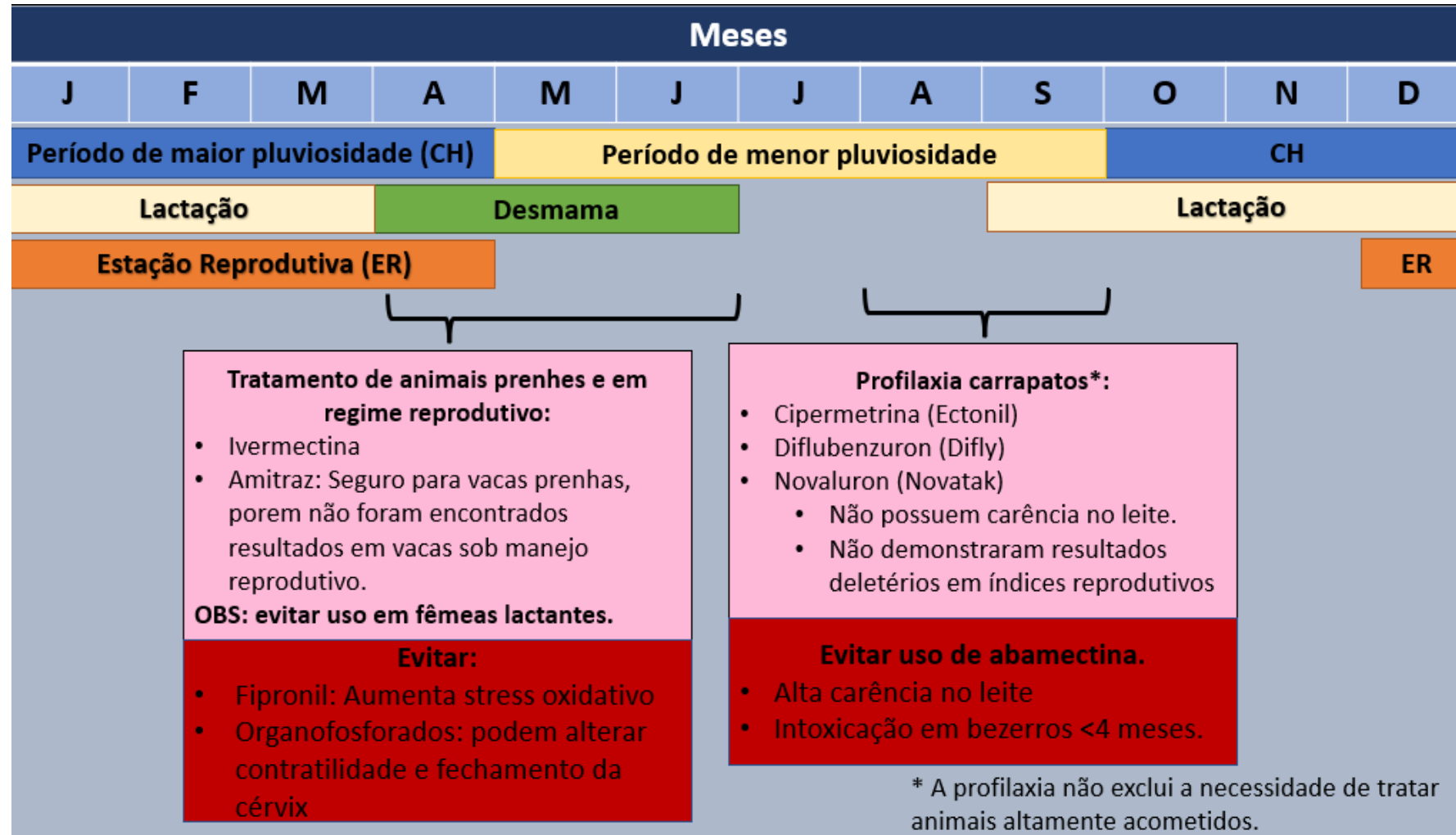


Figura 1: Sugestão de protocolo anual contra ectoparasitos, levando em conta as o períodos de chuva e seca, fármacos e suas influências reprodutivas, manejo reprodutivo e períodos de lactação e desmama em gado de corte.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todas as classes de agentes antiparasitários analisados possuem moléculas de diferentes toxicidades com diferentes efeitos reprodutivos em distintas espécies. Assim, é possível guiar novos estudos em animais de produção, visto que grande parte dos resultados é dado em um modelo experimental.

O desenvolvimento de novos trabalhos aplicados a animais de produção são de suma importância para respaldar médicos veterinários e produtores no momento de escolha do fármaco antiparasitário. Tal documento pode agregar no momento de escolha, porém não deve ser usado como fonte única.

Outros pontos que devem ser avaliados são o momento de aplicação, visando reduzir a quantidade de manejos, alternância entre moléculas, evitando o desenvolvimento de resistência pelos parasitos e a segurança tanto de animais quanto de operadores/aplicadores que se expõe ao fármaco.

Fármacos como a Ivermectina e o diflubenzuron tem se mostrado promissores quanto ao uso em animais dentro do manejo reprodutivo. Assim recomenda-se tais fármacos para vacas prenhes. Porém afecções pré-implantação, prejuízos na qualidade de gametas, problemas ocasionados a prole devido a excreção do fármaco no leite e influências no índice de prenhez devem ser avaliadas. Sugere-se evitar o uso de organofosforados em matrizes prenhes, assim como a abamectina para animais abaixo de 4 meses ou vacas em lactação. Sugere-se também evitar o fipronil em animais sob regime reprodutivo, visto que o estresse oxidativo pode afetar gametas ou embriões.

4 REFERÊNCIAS

- AHMAD, M. et al. Deleterious effects of cypermethrin on semen characteristics and testes of dwarf goats (*Capra hircus*). **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 61, n. 4, p. 339–346, 1 jul. 2009.
- ALM, H. et al. Influence of organochlorine pesticides on maturation and postfertilization development of bovine oocytes in vitro. **Reproductive Toxicology**, v. 12, n. 5, p. 559–563, set. 1998.
- ALM, H.; TIEMANN, U.; TORNER, H. Influence of organochlorine pesticides on development of mouse embryos in vitro. **Reproductive Toxicology**, v. 10, n. 4, p. 321–326, jul. 1996.
- ALTOBELLI, D. et al. Interaction of Formamidine Pesticides with the Presynaptic α 2-Adrenoceptor Regulating [3H]Noradrenaline Release from Rat Hypothalamic Synaptosomes. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 172, n. 3, p. 179–185, maio 2001.
- ARENA, A. C. et al. Fenvalerate, A Pyrethroid Insecticide, Adversely Affects Sperm Production and Storage in Male Rats. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 71, n. 23, p. 1550–1558, 8 out. 2008.
- AZIZ, M. A. Chemotherapeutic Approach to Control of Onchocerciasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 8, n. 3, p. 500–504, 1 maio 1986.
- BADGUJAR, P. C. et al. Fipronil induced oxidative stress involves alterations in SOD1 and catalase gene expression in male mice liver: Protection by vitamins E and C. **Environmental toxicology**, v. 31, n. 9, p. 1147–1158, 1 set. 2016.
- BARRETTO, M. L. DO M. et al. Amitraz: pharmacological and toxicological aspects in animals. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, v. 11, n. 3, p. 185, 31 dez. 2017.
- BASAL, W. T. et al. Lufenuron induces reproductive toxicity and genotoxic effects in pregnant albino rats and their fetuses. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 19544, 11 dez. 2020.
- BESKOW, A. **Mortalidade embrionária em bovinos de leite**. Porto Alegre, RS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.
- BILODEAU, J.-F. et al. Reactive oxygen species-mediated loss of bovine sperm motility in egg yolk Tris extender: protection by pyruvate, metal chelators and bovine liver or oviductal fluid catalase. **Theriogenology**, v. 57, n. 3, p. 1105–1122, fev. 2002.
- BONATO, G. L.; SANTOS, R. M. DOS. Estação de monta de um rebanho nelore no Estado de Goiás. **PUBVET**, v. 5, 2011.
- BORGES, D. G. L. et al. Poisoning of calves reared with cows treated with abamectin. **Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology**, v. 203, p. 115–116, 1 nov. 2021.
- BRASIL. **Portaria N° 329, de 2 de setembro de 1985**.

- CASTRO, M. B. DE et al. Intoxicação aguda por diazinon em bovinos. **Ciência Rural**, v. 37, n. 5, p. 1498–1501, out. 2007.
- CHIPPAUX, J.-P. et al. Absence of any adverse effect of inadvertent ivermectin treatment during pregnancy. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 87, n. 3, p. 318, maio 1993.
- CROOP, J. M. et al. The three mouse multidrug resistance (mdr) genes are expressed in a tissue-specific manner in normal mouse tissues. **Molecular and cellular biology**, v. 9, n. 3, p. 1346–1350, mar. 1989.
- DA SILVA, W. A. M. et al. The chronic exposure to abamectin causes spatial memory deficit and depressive behavior in mice. **Chemosphere**, v. 194, p. 523–533, mar. 2018.
- DE BARROS, A. L. et al. Genotoxic and Mutagenic Effects of Diflubenzuron, an Insect Growth Regulator, on Mice. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 76, n. 17, p. 1003–1006, 2 set. 2013.
- DE BARROS, A. L. et al. Subacute toxicity assessment of diflubenzuron, an insect growth regulator, in adult male rats. **Environmental Toxicology**, v. 31, n. 4, p. 407–414, abr. 2016.
- DEL PINO, J. et al. Molecular Mechanisms of Amitraz Mammalian Toxicity: A Comprehensive Review of Existing Data. **Chemical Research in Toxicology**, v. 28, n. 6, p. 1073–1094, 15 jun. 2015.
- DOHLMAN, T. **Reproductive effects of pyrethroid use in beef cattle**. Ames: Iowa State University, Digital Repository, 2015.
- EL-ASHMAWY, I. M.; EL-NAHAS, A. F.; BAYAD, A. E. Teratogenic and cytogenetic effects of ivermectin and its interaction with P-glycoprotein inhibitor. **Research in Veterinary Science**, v. 90, n. 1, p. 116–123, 1 fev. 2011.
- FAO. Food and Agriculture Organization. SPECIFICATIONS AND EVALUATIONS FOR AGRUCULTURAL PESTICIDES. **FAO/WHO EVALUATION REPORT 339/2004**, 2004.
- FLORES, D. et al. Oxidative stress as a damage mechanism in porcine cumulus-oocyte complexes exposed to malathion during in vitro maturation. **Environmental Toxicology**, v. 32, n. 6, p. 1669–1678, jun. 2017.
- FURLONG, J.; PRATA, M. C. DE A.; MARTINS, J. R. O carrapato dos bovinos e a resistência: temos o que comemorar? **A Hora Veterinária**, v. 27, p. 26–32, 2007.
- GILL, K. K.; DUMKA, V. K. Antioxidant status in oral subchronic toxicity of fipronil and fluoride co-exposure in buffalo calves. **Toxicology and Industrial Health**, v. 32, n. 2, p. 251–259, 4 fev. 2016.
- GONÇALVES BARBOSA, J. M. et al. Identification of cattle poisoning by Bifenthrin via earwax analysis by HS/GC–MS. **Biomedical Chromatography**, v. 35, n. 4, 18 abr. 2021.
- GRISI, L. et al. Reavaliação do potencial impacto econômico de parasitos de bovinos no Brasil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 23, n. 2, p. 150–156, 2014.

- GUERRA, R. L. P. et al. Uso inadequado de Abamectina em bezerros Girolandos: Relato de caso. **PUBVET**, v. 5, 2011.
- GUPTA, R. C. Amitraz. In: **Veterinary Toxicology**. [s.l.] Elsevier, 2012. p. 599–603.
- GUPTA, R. C.; MILATOVIC, D. Insecticides. In: **Biomarkers in Toxicology**. [s.l.] Elsevier, 2014. p. 389–407.
- GUZZO, C. A. et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, n. 10, p. 1122–1133, 1 out. 2002.
- HALL, D. L. et al. Effect of methoxychlor on implantation and embryo development in the mouse. **Reproductive Toxicology**, v. 11, n. 5, p. 703–708, set. 1997.
- HIGA, L. DE O. et al. Controle do carrapato-do-boi por meio de acaricidas. In: **Carrapatos na cadeia produtiva de bovinos**. Brasília, DF: Embrapa, 2019. p. 135–145.
- HONER, M. R.; BIANCHIN, I.; GOMES, A. **Mosca-dos-chifres: Histórico, biologia e controle**. Campo Grande, MS: Embrapa, 1990.
- HONER, M. R.; GOMES, A. **O manejo integrado de mosca dos chifres, berne e carrapato em gado de corte**. Campo Grande - MS: [s.n.].
- IBGE. **Produção da Pecuária Municipal 2020**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/84/ppm_2020_v48_br_informativo.pdf>. Acesso em: 3 abr. 2022.
- JAGA, K.; DHARMANI, C. The interrelation between organophosphate toxicity and the epidemiology of depression and suicide. **Reviews on Environmental Health**, v. 22, n. 1, jan. 2007.
- JONSSON, N. N. Molecular biology of amitraz resistance in cattle ticks of the genus *Rhipicephalus*. **Frontiers in Bioscience**, v. 23, n. 2, p. 4617, 2018.
- JORGE, M. A.; ROSA, C.; DO SANTOS, G. Impacto econômico da mosca dos chifres em bovinos de corte. **Revista IPecege**, v. 2, n. 3, p. 27–39, 14 jul. 2016.
- JUNQUERA, P. et al. Benzoylphenyl ureas as veterinary antiparasitics. An overview and outlook with emphasis on efficacy, usage and resistance. **Parasite**, v. 26, p. 26, 1 maio 2019.
- KHAN, S. et al. Firpronil induced spermatotoxicity is associated with oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male rats. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 124, p. 8–14, out. 2015.
- KIZIL, O. et al. Amitraz intoxication in two cattle. **Revue de Medecine Veterinaire**, v. 159, p. 166–168, maio 2008.
- LANKAS, G. R. et al. Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice. **Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)**, v. 12, n. 4, p. 457–463, jul. 1998.
- LANKAS, G. R.; MINSKER, D. H.; ROBERTSON, R. T. Effects of ivermectin on reproduction and neonatal toxicity in rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 27, n. 8, p. 523–529, jan. 1989.

- LEE, W. et al. Diflubenzuron leads to apoptotic cell death through ROS generation and mitochondrial dysfunction in bovine mammary epithelial cells. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 177, p. 104893, ago. 2021.
- LI, Y. F. et al. Effects of cypermethrin on male reproductive system in adult rats. **Biomedical and environmental sciences : BES**, v. 26, n. 3, p. 201–8, mar. 2013.
- MARCUZZO, F. F. N.; ROMERO, V. Influência do El Niño e La Niña na precipitação máxima diária do estado de Goiás. **Revista Brasileira de Meteorologia**, v. 28, n. 4, p. 429–440, dez. 2013.
- MARETTOVA, E.; MARETTA, M.; LEGÁTH, J. Effect of pyrethroids on female genital system. Review. **Animal Reproduction Science**, v. 184, p. 132–138, set. 2017.
- MARTINS, A. P. **Efeitos neurocomportamentais do fipronil administrado em dose única a ratos**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2009.
- MARTINS, I. V. F. **Parasitologia veterinária**. 2. ed. Vitória - ES: EDUFES, 2019.
- MARTYN, F.; MCAULIFFE, F. M.; WINGFIELD, M. The role of the cervix in fertility: is it time for a reappraisal? **Human Reproduction**, v. 29, n. 10, p. 2092–2098, 10 out. 2014.
- MCMAHEN, R. L. et al. Identification of fipronil metabolites by time-of-flight mass spectrometry for application in a human exposure study. **Environment international**, v. 78, p. 16–23, 2015.
- MEDEIROS, J. P. et al. Efeito do tratamento da ivermectina sobre os períodos de gestação e lactação de ratos (*Rattus norvegicus albinus*). **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 74, n. 1, p. 17–21, 3 jan. 2007.
- MENDONÇA, F. DE S. et al. **Intoxicação por diclorvós e cipermetrina em bovinos em mato grosso – relato de caso**, 5 out. 2009.
- MILLER, R. W. et al. Effects of feeding diflubenzuron to young male holstein cattle. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 23, n. 1, p. 482–486, dez. 1979.
- MOURA, L. T. R. DE et al. Exposição ocupacional a agrotóxicos organofosforados e neoplasias hematológicas: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, 2020.
- NARAHASHI, T. et al. Glutamate-activated chloride channels: Unique fipronil targets present in insects but not in mammals. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 97, n. 2, p. 149–152, jun. 2010.
- NASCIMENTO, A. H. et al. **Intoxicação por fipronil em felino – relato de caso**. Anais do I Congresso On-line Nacional de Clínica Veterinária de Pequenos Animais. **Anais...Revista Multidisciplinar em Saúde**, 6 set. 2021.
- NAUGHTON, S. X.; TERRY, A. V. Neurotoxicity in acute and repeated organophosphate exposure. **Toxicology**, v. 408, p. 101–112, set. 2018.
- OHI, M. Reproductive adverse effects of fipronil in Wistar rats. **Toxicology Letters**, v. 146, n. 2, p. 121–127, 15 jan. 2004.

OLIVEIRA, D. M. C. DE; STASI, L. C. DI. **Farmacologia Veterinária**. Barueri - SP: Manole, 2012.

OLIVEIRA-FILHO, J. C. et al. Intoxicação por organofosforado em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 10, p. 803–806, out. 2010.

PALERMO-NETO, J.; FLÓRIO, J. C.; SAKATE, M. Developmental and behavioral effects of prenatal amitraz exposure in rats. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 16, n. 1, p. 65–70, jan. 1994.

PARK, W.; LIM, W.; SONG, G. Exposure to fipronil induces cell cycle arrest, DNA damage, and apoptosis in porcine trophectoderm and endometrial epithelium, leading to implantation defects during early pregnancy. **Environmental Pollution**, v. 291, p. 118234, dez. 2021.

PEREIRA, R. C. G.; BRAGA, C. C.; PAZ, R. L. F. **Estudo da Pluviometria no Estado de Goiás Aplicando a Técnica de Análise Fatorial em Componentes Principais**. Congresso brasileiro de meteorologia. **Anais...** Belém, PA: 2010.

PETR, J. et al. Pyrethroids cypermethrin, deltamethrin and fenvalerate have different effects on in vitro maturation of pig oocytes at different stages of growth. **Animal**, v. 7, n. 1, p. 134–142, 1 jan. 2013.

POUL, J.-M. Effects of perinatal ivermectin exposure on behavioral development of rats. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 10, n. 3, p. 267–272, maio 1988.

PRATA, M. C. DE A.; FURLONG, J.; MARTINS, J. R. DE S. **Carrapato e vermes: inimigos do gado e do produtor**. Juiz de Fora, MG: [s.n.].

RODRIGUES, D. S.; LEITE, R. C. Economic impact of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*: estimate of decreased milk production on a dairy farm. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 5, p. 1570–1572, out. 2013.

SANTOS, B. L. et al. Uso inadequado de organofosforados: uma prática de risco para bovinos no Sul do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 7, p. 655–658, jul. 2014.

ŠEFČÍKOVÁ, Z. et al. Fipronil causes toxicity in mouse preimplantation embryos. **Toxicology**, v. 410, p. 214–221, dez. 2018.

SEILER, P. et al. Fertilization and early embryology: Effects of persistent chlorinated hydrocarbons on fertility and embryonic development in the rabbit. **Human Reproduction**, v. 9, n. 10, p. 1920–1926, out. 1994.

SEIXAS, J. N. et al. Aspectos clínicos e patogênicos da intoxicação por abamectina em bezerros. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 26, n. 3, p. 161–166, 2006.

SPINOSA, H. DE S. **Toxicologia aplicada à Medicina Veterinária**. 2. ed. Barueri - SP: Manole, 2020.

SPINOSA, H. DE S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6ª Edição ed. Rio de Janeiro: [s.n.].

- SUN, R. et al. Benzoylurea Chitin Synthesis Inhibitors. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 31, p. 6847–6865, 12 ago. 2015.
- TANAKA, T.; SUZUKI, T.; INOMATA, A. Reproductive and neurobehavioral effects of maternal exposure to ethiprole in F₁-generation mice. **Birth Defects Research**, v. 110, n. 3, p. 259–275, 15 fev. 2018.
- TASHEVA, M.; HRISTEVA, V. Comparative study on the effects of five benzoylphenylurea insecticides on haematological parameters in rats. **Journal of Applied Toxicology**, v. 13, n. 1, p. 67–68, jan. 1993.
- TEMPLE, C.; HOANG, R.; HENDRICKSON, R. G. Toxic Effects from Ivermectin Use Associated with Prevention and Treatment of Covid-19. **The New England journal of medicine**, v. 385, n. 23, p. 2197–2198, 2 dez. 2021.
- TIEMANN, U.; SCHNEIDER, F.; TUCHSCHERER, A. Effects of organochlorine pesticides on DNA synthesis of cultured oviductal and uterine cells and on estrogen receptor of uterine tissue from heifers. **Archives of Toxicology**, v. 70, n. 8, p. 490–496, 28 maio 1996.
- UNSAI, V.; CICEK, M.; SABANCILAR, İ. Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals and role of antioxidants. **Reviews on Environmental Health**, v. 36, n. 2, p. 279–295, 25 jun. 2021.
- VACCA, V. M. Organophosphate poisoning. **Nursing**, v. 42, n. 11, p. 72, nov. 2012.
- VALLE, E. R. DO; ADREOTTI, R.; THIAGO, L. R. L. DE S. **TÉCNICAS DE MANEJO REPRODUTIVO EM BOVINOS DE CORTE**. Campo Grande: Embrapa Gado de Corte, 2000.
- WANG, Q. et al. Effects and mechanisms of pyrethroids on male reproductive system. **Toxicology**, v. 438, p. 152460, maio 2020.
- WANG, X. et al. Fipronil insecticide toxicology: oxidative stress and metabolism. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 46, n. 10, p. 876–899, 25 nov. 2016.
- WEINBROUM, A. A. Pathophysiological and clinical aspects of combat anticholinesterase poisoning. **British Medical Bulletin**, v. 72, n. 1, p. 119–133, 1 jan. 2004.
- WESTLAKE, C. S.; ARONOFF, D. M. Evaluating the Risks of Systemic Maternal Ivermectin Exposure During Pregnancy in Human and Vertebrate Animals: A Scoping Review. **Current Drug Safety**, v. 16, n. 3, p. 299–308, 30 nov. 2021.
- WOLANSKY, M. J.; HARRILL, J. A. Neurobehavioral toxicology of pyrethroid insecticides in adult animals: A critical review. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 30, n. 2, p. 55–78, 1 mar. 2008.
- WOLSTENHOLME, A. J. Glutamate-gated Chloride Channels. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 48, p. 40232, 11 nov. 2012.
- WROBEL, M. H.; MLYNARCZUK, J. Chloroorganic (DDT) and organophosphate (malathion) insecticides impair the motor function of the bovine cervix. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 427, p. 115667, set. 2021.

YU, Y. et al. Maternal exposure to the mixture of organophosphorus pesticides induces reproductive dysfunction in the offspring. **Environmental Toxicology**, v. 28, n. 9, p. 507–515, set. 2013.

ZHOU, W. et al. Fipronil induces apoptosis and cell cycle arrest in porcine oocytes during in vitro maturation. **Apoptosis**, v. 24, n. 9–10, p. 718–729, 25 out. 2019.

ZHOU, Y. et al. Effect of beta-cypermethrin exposure on embryo implantation in mice. **Reproductive Toxicology**, v. 76, p. 1–11, mar. 2018.