



## Proposta de nova formulação para piretróides utilizados no controle de ectoparasitas.

Daniel de M. Silva<sup>1,2</sup>; Marcelo E. Rocha<sup>1,2</sup>, Sulene A. de Araújo<sup>1,2</sup>; Lorena Savazini<sup>2</sup> e Robson de J. Santos<sup>1</sup>

*1-Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Departamento de Ciências e Tecnologias, Av. José Moreira Sobrinho s/n, CEP- 45.208-091 Jequiezinho, Jequié-Ba..*

*2-Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Mestrado Profissional em Química, Av. José Moreira Sobrinho s/n, CEP- 45.208-091 Jequiezinho, Jequié-Ba.*

**Palavras-Chave:** Carbamatos, Febre Maculosa Brasileira, Carrapatos.

### Introdução

A Febre Maculosa Brasileira (FMB) é uma doença infecciosa grave, com alta taxa de letalidade, que pode atingir até 85% dos casos quando não tratada adequadamente. A FMB pode se manifestar de forma leve ou severa, e sua rápida progressão reforça a importância de um diagnóstico precoce e eficaz. A disseminação de informações sobre sintomas, diagnóstico e controle dos vetores é essencial para reduzir os impactos da febre maculosa no Brasil<sup>1</sup>.

A doença é transmitida por carrapatos, principalmente o *Amblyomma cajennense*, que hospeda a bactéria *Rickettsia rickettsii*, responsável pela febre maculosa. A transmissão ocorre quando o carrapato pica o hospedeiro, liberando a bactéria através da saliva. Se não tratada rapidamente, a doença pode evoluir para formas graves, levando à morte. Além da saúde humana, a presença desses carrapatos também causa sérios prejuízos econômicos na pecuária<sup>2</sup>.

Na pecuária, o carrapato *Amblyomma cajennense* é uma ameaça ao gado de corte e leite, resultando em perdas significativas. Estima-se que a infestação por esse carrapato cause prejuízos anuais de aproximadamente 3,2 bilhões de dólares, afetando tanto a produção quanto o comércio de carne, couro e leite no Brasil e em outros países<sup>2</sup>.

Uma das principais substâncias químicas utilizadas no combate ao *Amblyomma cajennense* são os piretróides. Sintetizados pela primeira vez em 1949, os piretróides substituíram as piretrinas, que eram extraídas de flores da família Asteraceae. A principal vantagem dos piretróides é sua fotoestabilidade, que os torna mais adequados para uso em ambientes externos, como na agricultura e pecuária<sup>3,4</sup>.

Os piretróides são eficazes no controle de parasitas, apresentando menor volatilidade e degradando-se rapidamente no ambiente, o que minimiza os riscos de contaminação. Eles também são mais seguros para os mamíferos, em comparação com os organofosforados. A associação dos piretróides com sinergistas potencializa sua ação, aumentando sua eficácia no combate aos carrapatos<sup>5,6</sup>.

O mecanismo de ação dos piretróides é baseado no bloqueio dos canais de sódio nas células nervosas dos parasitas, resultando em hiperexcitação, paralisia e morte. Por serem degradados rapidamente por hidrólise e oxidação, eles apresentam menor toxicidade para mamíferos, sendo uma opção mais segura para o controle de pragas em comparação com outros inseticidas<sup>6</sup>.



Entre os piretroides mais utilizados está a cipermetrina, amplamente empregada no controle de ectoparasitas, como carrapatos e pulgas. A cipermetrina é classificada como um modulador dos canais de sódio e possui baixa toxicidade, mas seu potencial de periculosidade ambiental é elevado, o que requer cuidados durante seu uso<sup>7</sup>.

Outra classe de compostos utilizada no combate aos carrapatos são os carbamatos, que foram introduzidos na década de 1950. Esses compostos inibem de forma reversível as enzimas colinesterases, levando ao acúmulo de acetilcolina nas sinapses nervosas, o que causa a paralisia dos parasitas. O carbaril, um dos carbamatos mais conhecidos, tem ação curta e autolimitada, oferecendo maior segurança para os mamíferos quando usado em doses controladas<sup>8</sup>.

Uma formulação amplamente utilizada no combate ao *Amblyomma cajennense* é o pó à base de carbaril e cipermetrina, vendido sob o nome de Tanicid. Embora eficaz, essa formulação apresenta desvantagens, como o custo elevado e o risco de inalação durante a aplicação. Para contornar esses problemas, propõe-se a criação de uma solução oleosa contendo cipermetrina e carbaril, que aumentaria o tempo de contato do produto com os animais e os parasitas, além de reduzir os riscos de exposição dos aplicadores.

A solução oleosa é uma alternativa promissora, pois proporciona maior eficácia no controle dos carrapatos e diminui os custos com carrapaticidas. Esse tipo de formulação pode auxiliar no controle da Febre Maculosa Brasileira, já que o combate eficiente aos vetores é fundamental para prevenir a propagação da doença.

Por fim, a disseminação de informações sobre a FMB e a importância do diagnóstico precoce são essenciais. O uso de produtos eficazes no controle dos vetores, como soluções oleosas de cipermetrina e carbaril, pode reduzir a transmissão da doença e os prejuízos econômicos causados pela febre maculosa na pecuária.

## Material e Métodos

Quanto ao tipo de estudo, por objetivo é uma pesquisa exploratória, com abordagem qualitativa, de procedimento experimental e natureza aplicada. Delineamento pesquisa experimental de caráter qualitativo, desenvolvendo estudo de pré-formulação com objetivo de alcançar a fase de testes com animais.

Local de pesquisa.

Estudos de pré-formulação foram realizados no Laboratório de Farmacognosia na Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia na cidade de Jequié, no sudoeste da Bahia. Protocolo de manejo do projeto de pesquisa.

Devido à utilização de animais para validação da formulação através dos testes de campo, a formulação do ativo baseou-se nas concentrações iniciais propostas e posteriormente foi desenvolvido um protocolo de manejo para testar o produto finalizado em um grupo de equinos ou bovinos na avaliação da eficácia no combate de *A. cajennense*. O protocolo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa através da Plataforma Brasil ao



Departamento de Ciências e Tecnologias da UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA, sediada na cidade de Jequié, no sudoeste do estado da Bahia.

O comitê de ética dentro da plataforma Brasil, é apresentado como 55-Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB/BA, Telefone: (73)3528-9727, Fax: (73)3525-6683, E-mail: cepjq@uesb.edu.br, Região: NORDESTE, UF: BA, Município: JEQUIÉ, Endereço: Avenida José Moreira Sobrinho, s/n, Módulo CAP, 1º andar (UESB), Bairro: Jequiezinho e CEP: 45.206-510<sup>9</sup>.

#### Metodologia do referencial teórico

O levantamento de dados durante o projeto de pesquisa que foram utilizados para o referencial teórico deste trabalho, foram obtidos através da pesquisa das palavras-chave: Piretróides, Carbamatos, *A. cajennense* e febre maculosa, com critérios de inclusão: 1. Publicação nos últimos 15 anos; 2. uso de piretróides e/ou carbamatos no combate de *A. cajennense*; Febre Maculosa Brasileira. Foram selecionados 24 artigos.

#### Resultados e Discussão

De acordo com a Farmacopéia Brasileira 6ª ed. que determina e fornece técnicas para a manipulação de fármacos de uso humano e veterinário, uma solução oleosa é caracterizada por ser líquida, límpida e homogênea contendo um ou mais princípios ativos dissolvidos em um solvente adequado ou em mistura de solventes miscíveis com aspectos de controle de qualidade, armazenamento, estabilidade e aplicação. A formulação seguirá a forma farmacêutica de uma solução oleosa devido às características intrínsecas da cipermetrina e do carbaril<sup>33</sup>.

Desta forma propõe-se formular uma solução oleosa, contendo a Cipermetrina e o Carbaril em um veículo oleoso inerte, por saber, óleo de girassol comercial, tornando o produto uma solução oleosa de uso tópico. O controle de qualidade da formulação será realizado através de cromatografia em camada delgada.

#### Controle de Qualidade.

Para o controle de qualidade da formulação, o método escolhido foi cromatografia em camada delgada para determinação da cipermetrina e do carbaril na formulação. A escolha da CCD foi feita pela característica de ser facilmente compreendida e aplicada, com grande reprodutibilidade e baixo custo. A CCD é um método baseado em adsorção, composta pela fase estacionária, muito polar, fase móvel (solvente ou solventes menos polares que a fase estacionária) e amostra<sup>33</sup>.

A fase estacionária que será a sílica gel, como é sugerido pelo nome, será a parte fixa a qual a fase móvel que é o solvente e conseqüentemente por arraste, a amostra, irão percorrer a fase estacionária apresentando o resultado através da distância de arrasto desde a origem até o ponto final<sup>33</sup>. Para produzir padrão comparativo com a formulação já existente: Dissolver o Tanicid (concentração original) e inocular em óleo para avaliar na CCD.

Os solventes para a análise encontrados na literatura (Quadro 1) fornecerem informações pertinente que após avaliação foram selecionados com base na literatura para identificação da cipermetrina e do carbaril (Quadro 2). Os eluentes devem ser aplicados sobre a placa cromatográfica com aproximadamente 0,5 cm de distância da base inferior. Esta aplicação é realizada utilizando um tubo capilar, cuja extremidade inferior precisa ser uniformemente seccionada. Devido a utilização de 2 amostras, a citar o produto já comercializado e a nova proposta, é necessário tomar cuidados quanto à distância entre os pontos<sup>34,35</sup>.

Para a análise final e aplicação da CCD, a fase móvel deverá ser sensibilizada com o padrão, produto armazenado após a preparação inicial. Posteriormente realizar análises seguidas do controle de qualidade.

**Quadro 1– Solventes para CCD encontrados na literatura.**

	<b>Solvente (partição)</b>	<b>Alvo</b>	<b>Processos extras</b>
01	Acetona	Cipermetrina e carbaril	Alíquotas de 1,0 mL com concentração semelhante ao padrão.
02	Clorofórmio:acetato de etila (9:1v/v)	Cipermetrina e carbaril	Para visualização dos praguicidas na placa foi feito um tratamento com cloro e reagente de orto-toluidina.
03	benzeno:hexano:metanol:hidróxido de amônio. (50:20:20:2)	Carbaril	Solução de Draggendorf iodado como agente cromogênico.

**Fonte:** Autor, 2024.

O uso da Acetona grau para análise, é uma sugestão de solvente para dissolver a cipermetrina e o carbaril, que devem ser aplicadas em placas de CCD preparadas com sílica gel como adsorvente <sup>34</sup>.

**Quadro 2.** Insumos e solventes selecionados para CCD. <sup>32,33,34</sup>

<b>Número</b>	<b>Fase</b>	<b>Alvo</b>	<b>Nome</b>
1	Estacionária	Todos	Sílica Gel
2	Móvel	Padrão	Clorofórmio:acetato de etila (9:1v/v)
3	Móvel	Cipermetrina	Clorofórmio:acetato de etila (9:1v/v)
4	Móvel	Carbaril	Clorofórmio:acetato de etila (9:1v/v)

**Fonte:** Autor, 2024.

O resultado obtido através de uma régua graduada deve posteriormente ser inserida em uma fórmula para calcular o fator de retenção que é descrita como:  $R_f = \text{distância percorrida pelo soluto} / \text{distância percorrida pelo solvente após a origem}$ .

### Armazenamento e Método de Aplicação.

As opções de embalagem cogitadas para armazenamento do produto formulado, foram correlacionadas como método de aplicação, pois manter a estabilidade do produto, junto com a maior facilidade para o método de aplicação do ativo são o diferencial proposto por esta formulação em particular.

**Tabela 2.** Embalagens e métodos de aplicação.

<b>Embalagem</b>	<b>Método de aplicação</b>	<b>Concentração</b>	<b>Volume</b>
Saco (bolsa)/ Frasco (plástico PET)/ Bisnaga.	Espalhar sobre o animal de forma manual/ Borrifador	Cipermetrina 2,0g Carbaril 1,0g q.s.p. 100ml	100mL
Saco (bolsa)/ Frasco (plástico PET)/ Bisnaga.	Espalhar sobre o animal de forma manual/ Borrifador	Cipermetrina 2,0g Carbaril 1,0g q.s.p. 100ml	200mL
Saco (bolsa)	Espalhar sobre animal de forma manual/ Borrifador	Cipermetrina 2,0g Carbaril 1,0g q.s.p. 100ml	500mL
Pulverizador Spray	Borrifar sobre o animal	Cipermetrina 2,0g Carbaril 1,0g q.s.p. 100ml	500mL
Garrafa	Espalhar sobre o animal de forma manual/ Borrifador.	Cipermetrina 2,0g Carbaril 1,0g q.s.p. 100ml	1000mL

**Fonte:** Autor 2024.

Escolha da embalagem visa apresentar opções para o consumidor final, para métodos de aplicação diferentes e para opções relacionadas aos valores. Embora o método de utilização seja compartilhado entre todas as formulações, o armazenamento, fracionamento e transporte podem ser facilitados mediante a escolha da embalagem e do volume.

Para as amostras em sacos, frasco PET ou bisnagas com volume de 100ml a 200ml a aplicação poderá ser feita diretamente no animal com auxílio de luvas para alcançar todas as superfícies do animal, evitando contato direto com a pele, podendo ser adquirido individualmente para cada animal mantendo assim uma melhor aderência ao controle de ectoparasitas. Pode ser utilizada também como refil para borrifadores.

Os volumes de 500 e 1000mL são sugeridos para o uso em mais de um animal, principalmente com o auxílio de borrifadores ou até mesmo de pulverizador sobre os animais. A distribuição visando uso com pulverizador foi pensada no uso dinâmico do fármaco, pois quanto maior o número de animais para serem tratados, maior é o tempo necessário para o aplicador.



Legislação vigente e testes para formulações finalizadas.

De acordo com a PORTARIA nº 88, DE 06 DE NOVEMBRO DE 2015 que foi o projeto de instrução normativa e atualizada para a LEI Nº 14.785, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2023, os testes de eficácia para ectocarrapaticidas usados em bovinos e equinos adotados durante o trabalho e para os testes das formulações finalizadas, seguirão os testes de eficácia para carrapatos em bovinos, testes de campo, testes de eficácia da carrapaticidas em equídeos, teste de eficácia para *Amblyomma cajennense*, teste de persistência da eficácia carrapaticida no controle de *Amblyomma cajennense* em equídeos <sup>26</sup>.

A Lei Nº 14.785, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2023, apresenta na seção VII, com título, "Do Registro por Equivalência", no Art. 19, e no parágrafo único sobre requisitos técnicos e órgãos que poderão solicitar os registros <sup>26</sup>.

### Conclusões

O comparativo entre nova formulação e formulação comercializada forneceu uma proposta de alteração na forma farmacêutica, para solucionar o problema com perda de produto para diminuir custos associados a aplicação e conseqüentemente maior controle de infestações por carrapatos, em especial de *A. cajennense*. Possibilitar que o produto permaneça no animal por tempo prolongado aumentará a eficácia afetando na relação tempo de contato do ativo ao carrapato e a farmacodinâmica e farmacocinética através de uma solução oleosa.

O preparo da formulação de maneira sistemática seguindo as boas práticas de formulação, fornece ferramentas de relevância quanto ao combate dos vetores da FMB e conseqüentemente gerando maiores brechas para o estudo no combate de uma patologia tão perigosa e dispendiosa para produtores e para a saúde pública.

Os valores em mL do óleo, peso do produto, diluição, controles de estabilidade, tempo entre doses, meia vida do produto e ação sobre os parasitas e controle de qualidade podem ser estudados por trabalhos complementares, até alcançar registro e a possibilidade de ser comercializado de fato como mais uma ferramenta no tratamento dos parasitas em bovinos e equinos, a diminuição dos prejuízos financeiros, no uso mais eficaz do produto e a longo prazo a diminuição ou erradicação dos casos de febre maculosa.

O teste de equivalência em animais, não realizado durante este trabalho devido ao tempo de pesquisa estipulado, podem ser realizados em trabalhos posteriores, juntamente com os efeitos das exposições ocupacionais durante a aplicação do produto em pó e do produto em solução.

O Controle de qualidade deverá ser realizado após a formulação devendo avaliar a estabilidade do produto sob condições diversas mediante alterações externas e para se adequar a validade estipulada pela legislação. Os resultados encontrados na análise da formulação do novo produto referente aos valores de CCD expressas em RFs deverão ser comparados ao produto já comercializado para validar equivalência de concentração.

### Agradecimentos

Ao Mestrado profissional em Química

## Referências

- 1 ARAÚJO, R. P. DE; NAVARRO, M. B. M. DE A.; CARDOSO, T. A. DE O. Febre maculosa no Brasil: estudo da mortalidade para a vigilância epidemiológica. *Cadernos Saúde Coletiva*, v. 24, n. 3, p. 339–346, set. 2016.
- 2 WILSON, R.; KOLLER, W.; GARCIA, M. Editores Técnicos. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/196905/1/Carrapatos-protocolos-e-tecnicas.pdf>>.
- 3 SCHECHTER, M. S.; GREEN, N.; LAFORGE, F. B. Constituentsof pyrethrum flowers .23. cineroloneandthesynthesisofrelatedcyclopentenolones. *Journalofthe American Chemical Society*, v. 71, n. 9, p. 3165-3173, 1949.
- 4 MATSUO, N.; MORI, T. Progressand Future ofPyrethroids. *PyrethroidsFrom Chrysanthemum toModern Industrial Insecticide*. 2012.
- 5 FEO, M. L. et al. Pyrethroid use-malariacontroland individual applicationsbyhouseholds for otherpestsand home garden use. *EnvironmentInternational*, v. 38, n. 1, p. 67-72, Jan 2012.
- 6 MATSUO , N.; MORI , T. RecentAdvancesofPyrethroids for Household Use. *PyrethroidsFrom Chrysanthemum toModern Industrial Insecticide*. 2012.
- 7 BULA CIPERMETRINA NORTOX 250 C. Disponível em: <[https://solucoes.nortox.com.br/hc/pt-br/article\\_attachments/8114274024084](https://solucoes.nortox.com.br/hc/pt-br/article_attachments/8114274024084)>. Acesso dia 08 de setembro de 2023.
- 8 Bula SEVEN. Disponível em: - [https://sistemasinter.cetesb.sp.gov.br/produtos/ficha\\_completa1.asp?consulta=CARBARIL%20L%C3%8DQUIDO](https://sistemasinter.cetesb.sp.gov.br/produtos/ficha_completa1.asp?consulta=CARBARIL%20L%C3%8DQUIDO). Acesso dia 10 de setembro de 2023.
- 9 LEI Nº 14.785, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2023. Disponível em: <[http://legislacao.planalto.gov.br/legisla/legislacao.nsf/Viw\\_Identificacao/lei%2014.785-2023?OpenDocument](http://legislacao.planalto.gov.br/legisla/legislacao.nsf/Viw_Identificacao/lei%2014.785-2023?OpenDocument)>. Acesso dia 08 de maio de 2024.
- 10 Febre maculosa no Brasil. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/7PWKZJsBkzsMQrMtBnNVdDb/>. Acesso dia 10 de setembro de 2023.
- 11 Febre Maculosa - Ministério da Saúde. Disponível em: Febre maculosa - MS - <https://bvsmms.saude.gov.br/febre-maculosa-brasileira/>. Acesso dia 10 de setembro de 2023.
- 12 DREXLER, N.A, et al. Medical andIndirectCosts Associated with a Rocky Mountain SpottedFeverEpidemic in Arizona, 2002–2011. *American JournalOf Tropical Medicine AndHygiene*, online, v. 3, n. 93, p. 549-551, set. 2015; doi:10.4269/ajtmh.15-0104.
- 13 FEBRE MACULOSA ASPECTOS CLÍNICOS E AMBIENTAIS, 2022. Disponível em:<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/febre-maculosa/febre-maculosa-aspectos-epidemiologicos-clinicos-e-ambientais.pdf>. Acesso dia 01 de novembro de 2023.
- 14 FEBRE MACULOSA BRASILEIRA - EMBRAPA. Disponível em: <https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1107100/febre-maculosa-brasileira>. Acesso dia 29 de outubro de 2023.
- 15 FACCINI-MARTÍNEZ, Á. A. et al. Febre Maculosa por *Rickettsia parkeri* no Brasil: condutas de vigilância epidemiológica, diagnóstico e tratamento. *Journalof Health &BiologicalSciences*, v. 6, n. 3, p. 299–312, 2 jul. 2018.
- 16 MORAES-FILHO, J. Febre maculosa brasileira. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, v. 15, n. 1, p. 38–45, 1 jan. 2017.
- 17 WALKER, D. H.; ISMAIL, N. Emergingandre-emerging rickettsioses: endothelialcellinfectionandearlydiseaseevents. *Nature Reviews Microbiology*, v. 6, n. 5, p. 375–386, 1 maio 2008.
- 18 ALBASEER, S. S. et al. Analyticalartifacts, sample handlingandpreservationmethodsofenvironmental samples ofsyntheticpyrethroids. *Trac-Trends in AnalyticalChemistry*, v. 30, n. 11, p. 1771-1780, Dec 2011.
- 19 PINHO, G. P.; NEVES, A. A.; QUEIROZ, M. E. L. R. Análise de resíduos de agrotóxicos em tomates empregando dispersão da matriz em fase sólida (DMFS) e cromatografia gasosa. *Química Nova*, v. 32, p. 92–98, 2009.

- 20 MANEJO DE PACIENTES SUSPEITOS DE FEBRE MACULOSA - ALBERT EINSTEIN. Disponível em: <https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Documentos%20Doencas%20Epidemicas/Manejo-de-casos-suspeitos-de-Febre-Maculosa.pdf>. Acesso dia 21 de setembro de 2023.
- 21 Casos confirmados de Febre Maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas (Infecção) - 2007 a 2023 - Casos confirmados de Febre Maculosa. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas - Infecção. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-maculosa/situacao-epidemiologica/casos-confirmados-de-febre-maculosa-brasil-grandes-regioes-e-unidades-federadas-infeccao-2007-a-2023/view>. Acesso dia 31 de outubro de 2023.
- 22 Óbitos confirmados de febre maculosa. Brasil, Regiões e Unidades Federadas (Infecção) - 2007-2023. — Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-maculosa/situacao-epidemiologica/obitos-confirmados-de-febre-maculosa-brasil-regioes-e-unidades-federadas-infeccao-2007-2023/view>.
- 23 CARRAPATOS: PROTOCOLOS E TÉCNICAS PARA ESTUDOS - EMBRAPA. Renato Andreotti. Disponível em: <https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1041177/carrapatos-protocolos-e-tecnicas-para-estudo>. Acesso dia 1 de novembro de 2023.
- 24 ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DA FEBRE MACULOSA BRASILEIRA: UMA PERSPECTIVA CONTEMPORÂNEA. Francisco Wallace Bezerra Salviano. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/download/344/423>. Acesso dia 01 de novembro de 2023.
- 25 FEBRE MACULOSA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E AMBIENTAIS. MINISTÉRIO DA SAÚDE 2022.
- 26 MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA. PORTARIA nº 88, DE 06 DE NOVEMBRO DE 2015.
- 27 LUIZ, A.; ALVES COSTA, M. UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA SIMULAÇÃO DA EXTRAÇÃO SÓLIDO-LÍQUIDO DE VANILINA DE FAVAS DE *Vanilla planifolia*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/20349/1/Simula%C3%A7%C3%A3oExtra%C3%A7%C3%A3oS%C3%B3lido.pdf>.
- 28 ROCHA, J.; ALMEIDA, D. UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS CAMPUS A. C. SIMÕES ICF -Instituto de Ciências Farmacêuticas CURSO FARMÁCIA IDENTIFICAÇÃO DE FLAVONOÍDES POR CROMATOGRÁFIA EM CAMADA DELGADA DE ALTA PERFORMANCE (CCDAP): UMA REVISÃO DE. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.repositorio.ufal.br/bitstream/123456789/11605/1/Identifica%C3%A7%C3%A3o%20de%20flavonoides%20por%20cromatografia%20em%20camada%20delgada%20de%20alta%20performance%20%28CCDAP%29%3A%20uma%20revis%C3%A3o%20de%20literatura.pdf>. Acesso em: 26 jun. 2023.
- 29 Marques, J. A.; Borges, C. P. F. Práticas de Química Orgânica. Editora Átomo, Campinas-SP, 2007.
- 30 Pavia, D.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Engel, R. G. Química Orgânica Experimental, Técnicas em escala pequena. Bookman, Segunda Edição, Porto Alegre-RS, 2009.
- 31 BRITES-NETO, J. et al. Evaluation of an association of alpha-cypermethrin and flufenoxuron for tick control in an area at risk of Brazilian spotted fever. *Veterinary Parasitology*, v. 238, p. 1–4, abr. 2017.
- 32 Dados Cipermetrina. ICSC 0246 - CIPERMETRINA. Disponível em: [https://chemicalsafety.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_lang=pt&p\\_card\\_id=0246&p\\_version=2](https://chemicalsafety.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=pt&p_card_id=0246&p_version=2). Acesso em: 6 jun. 2024.
- 33 BIBLIOTECA DE AGROTÓXICOS. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao/bibliotecas-tematicas/arquivos/agrotoxicos.pdf>. Acesso em: 6 jun. 2024.
- 34 DE SOUZA, R. et al. ANÁLISE QUANTITATIVA DE INSETICIDAS E DA RESIDUALIDADE EM PAPÉIS IMPREGNADOS PARA ANOFELINOS. [s.l: s.n.].

- Disponível em: <[https://repositorio.inpa.gov.br/bitstream/1/4888/1/pibic\\_inpa.pdf](https://repositorio.inpa.gov.br/bitstream/1/4888/1/pibic_inpa.pdf)>. Acesso em: 6 jun. 2024.
- 35 MEDICINA VETERINÁRIA, S. TÍTULO: A INCIDÊNCIA DE INTOXICAÇÕES EXÓGENAS EM CÃES E GATOS ATENDIDOS NO HOSPITAL ESCOLA VETERINÁRIO UNIFAJ NO PERÍODO DE 2018 A 2020 CATEGORIA: EM ANDAMENTO ÁREA: CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.conic-semesp.org.br/anais/files/2021/trabalho-1000006699.pdf>>. Acesso em: 8 jun. 2024.
- 36 Narciso ES, Nakagawa LE. ANÁLISE DE PRAGUICIDAS POR BIOENSAIO COM MOSCA DROSOPHILA MELANOGASTER E CROMATOGRÁFIA EM CAMADA DELGADA. ArqInstBiol [Internet]. 2009Apr;76(2):313–6. Available from: <https://doi.org/10.1590/1808-1657v76p3132009>.
- 37 FARMACOPEIA BRASILEIRA Agência Nacional de Vigilância Sanitária -Anvisa 6ª EDIÇÃO K. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/volume-1-fb6-1-err-rdc-609-2-err-rdc-832-ate-rdc-844-p-pdf-c-capa.pdf/@@download/file>>.
- 38 FARMACOPEIA BRASILEIRA, D. Formulário Nacional. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-nacional/arquivos/8065jso-n-file-1>>.
- 39 Manual de soluções: manual para o preparo de reagentes e soluções, laboratórios de biologia, saúde, enfermagem e medicina. / Paula Tonato Carlos Pereira; Talize Foppa; Andressa Ana Ansiliero. Caçador: SC. EdUniarp, 2020. 159 p.
- 40 EDUARTE, C.; VILDES, M.; FABIANO FABIANO DAHLKE. Pyrethroid and Residues in Chickens and Poultry Litter. Sustainable Agriculture Reviews, p. 145–166, 1 dez. 2020.
- 41 ESTRUTURA QUÍMICA CARBARIL - MICHAL SOBKOWSKI. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Carbaril#/media/Ficheiro:Carbaryl2.png>. Acesso dia 06 de setembro de 2023.
- 42 DA, V. et al. Carrapato-estrela (*Amblyomma sculptum*): ecologia, biologia, controle e importância Técnica Comunicado. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/134963/1/COT132-Final.pdf>>. Acesso dia 29 de outubro de 2023.