



eISSN 2236-5257

 10.46551/ruc.v27n2a1

## Antígenos químéricos vacinais contra o carrapato bovino *Rhipicephalus microplus*: Revisão Integrativa

*Chimeric vaccine antigens against the cattle tick Rhipicephalus microplus: Integrative review*

 Léia Cardoso<sup>1</sup>

 Juliana Pimenta Cruz<sup>2</sup>

 Eduardo Robson Duarte<sup>3</sup>

 Viviane Aguiar Andrade<sup>4</sup>

 Viviane de Oliveira Vasconcelos<sup>5</sup>

 Mauro Aparecido de Sousa Xavier<sup>6</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Investigar sobre antígenos para vacinas químéricas no controle do carrapato *Rhipicephalus microplus*. **Métodos:** Estudo conduzido conforme metodologia PRISMA, utilizando descritores: “Tick cattle and chimeric vaccine”, em inglês, selecionando artigos entre 2013 e 2023 recuperados de três bases de dados: Web of Science, PubMed e Scopus. **Resultados:** A pesquisa resultou na identificação de 15 artigos na base Web of Science, 10 na base Scopus e 12 na base PubMed, dos quais a maioria em duplicidade entre as bases. Após excluídas as duplicidades, foram selecionados 7 artigos relevantes, 5 exclusivos da Web of Science e 1 exclusivo da PubMed. Os métodos de construção de vacinas investigaram antígenos potenciais para diferentes espécies de carapatos, incluindo coquetéis de antígenos, fusões de antígenos de várias espécies (*R. microplus*, *R. annulatus*, *Haemophysalis longicornis* e *R. haemophylloides*), combinações com epítópos de patógenos transmitidos, fusões com proteínas de membrana e epítópos salivares, DNA, proteínas baseadas em subolesina e diversas

<sup>1</sup> Doutoranda em Biotecnologia. Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Campus Universitário Prof. Darcy Ribeiro, Av. Prof. Rui Braga, s/n - Vila Mauriceia, Montes Claros-MG, 39401-089. [leia.cardoso@unimontes.br](mailto:leia.cardoso@unimontes.br). <https://orcid.org/0000-0002-4605-6160>

<sup>2</sup> Doutoranda em Biotecnologia. Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Campus Universitário Prof. Darcy Ribeiro, Av. Prof. Rui Braga, s/n - Vila Mauriceia, Montes Claros - MG, 39401-089. [julianapimenta97@outlook.com](mailto:julianapimenta97@outlook.com). <https://orcid.org/0000-0002-0512-1616>.

<sup>3</sup> Doutor em Ciências Biológicas Microbiologia. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Av. Universitária, 1000 - Universitário, Montes Claros - MG, 39404-547. [duartevet@hotmail.com](mailto:duartevet@hotmail.com). <https://orcid.org/0000-0002-2205-9412>.

<sup>4</sup> Doutora em Ciências: Ènfase Biologia Molecular. Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Campus Universitário Prof. Darcy Ribeiro, Av. Prof. Rui Braga, s/n – Vila Mauriceia, Montes Claros - MG, 39401-089. [andrade\\_viviane@hotmail.com](mailto:andrade_viviane@hotmail.com). <https://orcid.org/0000-0003-4152-2342>.

<sup>5</sup> Doutora em Parasitologia. Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Campus Universitário Prof. Darcy Ribeiro, Av. Prof. Rui Braga, s/n - Vila Mauriceia, Montes Claros - MG, 39401-089. [viviane.vasconcelos@unimontes.br](mailto:viviane.vasconcelos@unimontes.br). <https://orcid.org/0000-0001-5126-3124>.

<sup>6</sup> Doutor em Ciências Biológicas (Biologia Molecular). Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Campus Universitário Prof. Darcy Ribeiro, Av. Prof. Rui Braga, s/n - Vila Mauriceia, Montes Claros - MG, 39401-089. [mauro.xavier@unimontes.br](mailto:mauro.xavier@unimontes.br). <https://orcid.org/0000-0002-0512-1616>.

Recebido em	Aceito em	Publicado em
17-12-2024	17-04-2025	08-07-2025

estratégias de vacinação. **Conclusão:** Os estudos destacam o potencial das vacinas químéricas para induzir respostas imunes mais eficazes e duradouras no controle de carapatos bovinos. Embora muitos progressos tenham sido feitos, ainda há um longo caminho para se obter uma vacina eficaz no controle da infestação por carapatos.

**Palavras-chave:** Vacina recombinante; Antígenos; Epítópos; Imunização bovina; Vacina anti-carapato.

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate antigens for chimeric vaccines to control the tick *Rhipicephalus microplus*. **Methods:** Study conducted according to PRISMA methodology, using descriptors: “Tick cattle and chimeric vaccine”, in English, selecting articles between 2013 and 2023 retrieved from three databases: Web of Science, PubMed and Scopus. **Results:** The search resulted in the identification of 15 articles in the Web of Science database, 10 in the Scopus database and 12 in the PubMed database, most of which were duplicated between the databases. After excluding duplicates, 7 relevant articles were selected, 5 exclusively from Web of Science and 1 exclusively from PubMed. The vaccine construction methods investigated potential antigens for different tick species, including antigen cocktails, fusions of antigens from various species (*R. microplus*, *R. annulatus*, *Haemophysalis longicornis* and *R. haemophysaloides*), combinations with epitopes of transmitted pathogens, fusions with membrane proteins and salivary epitopes, DNA, subolesin-based proteins and various vaccination strategies. **Conclusion:** The studies highlight the potential of chimeric vaccines to induce more effective and long-lasting immune responses in the control of bovine ticks. Although much progress has been made, there is still a long way to go to obtain an effective vaccine to control tick infestation.

**Keywords:** Recombinant vaccine; Antigens; Epitopes; Bovine immunization; Tick vaccine.

## INTRODUÇÃO

Os carapatos são ectoparasitas obrigatórios de vertebrados, amplamente distribuídos pelo mundo, e são importantes transmissores de patógenos causadores de doenças infecciosas<sup>1</sup>. Eles provocam grandes perdas econômicas em animais de produção, como bovinos, suínos e aves. Na pecuária, cerca de 80% da população mundial de bovinos está infestada por carapatos, que são os principais vetores de doenças nesses animais<sup>2</sup>. Os prejuízos incluem tanto danos diretos, como picadas, perda de sangue, anemias, reações alérgicas e estresse, quanto danos

indiretos, relacionados às doenças transmitidas, redução da produção, contaminação de produtos, custos de tratamentos e controle, além da resistência a tratamentos<sup>3,4,5</sup>.

Estima-se que as perdas econômicas sejam substanciais, variando de acordo com as diferenças geográficas, o ambiente produtivo, as condições climáticas, as práticas de manejo e controle, a idade, o genótipo e a resistência do carapato aos produtos químicos ou à vacina utilizada<sup>6</sup>. Em todo o mundo, a espécie *Rhipicephalus microplus* é considerada a principal responsável pelo impacto econômico no sistema produtivo do gado, com perdas consideráveis por doenças transmitidas por carapatos, como por danos na saúde e couro do animal<sup>7</sup>.

Na Ásia, na Austrália, na América Central e na América do Sul, o gado é principalmente afetado por *R. microplus*, o carapato mais prejudicial economicamente, transmitindo doenças como a Tristeza Parasitária Bovina (TPB)<sup>7</sup>. No Brasil, as perdas econômicas causadas por essa espécie chegam a 32,4 milhões de dólares, totalizando 13,96 bilhões de dólares, quando somadas outras parasitoses bovinas<sup>7</sup>.

Entre as estratégias para o combate ao *R. microplus*, estão a seleção de raças resistentes, manejo do rebanho, rotação de pastagens e uso de acaricidas químicos. Esse controle depende da interação de vários fatores como condições ambientais, sazonalidade e raça do hospedeiro. Os acaricidas químicos são o método mais utilizado, e o uso indiscriminado e incorreto desses produtos tem acelerado a seleção de populações de carapatos resistentes a todas as seis classes de acaricidas disponíveis no mercado brasileiro<sup>8</sup>.

A imunização do gado é considerada uma alternativa promissora ao controle químico, por ser ambientalmente mais segura, reduzir a contaminação dos alimentos por produtos químicos, ter menor custo e prevenir a infecção por patógenos transmitidos pelos carapatos<sup>9</sup>. As vacinas anti-carapatos atuam no desenvolvimento de anticorpos específicos que agem diretamente no antígeno alvo no ectoparasito alimentado no hospedeiro imunizado. Contudo, apenas duas vacinas baseadas na proteína Bm86 mostraram-se mais eficazes nas condições de campo, com sucesso misto em diferentes regiões. Ademais, das duas vacinas disponíveis desde a década de 1990, apenas a Gavac® está disponível em Cuba, e não há ainda alternativas mais eficazes até o presente<sup>10</sup>.

Vários estudos têm sido conduzidos na busca de novos抗ígenos potenciais para a formulação de vacinas anticarrapato<sup>11</sup>. São relatadas vacinas utilizando proteínas inteiras, peptídeos obtidos por técnica de vacinologia reversa e vacinas de coquetel contra carapato,

combinando dois ou mais antígenos<sup>12</sup>. Vacinas químéricas, compostas pela fusão de determinantes抗原 provenientes tanto de partes diferentes do carapato quanto de diferentes organismos, tais como patógenos transmitidos pelos carapatos, têm sido avaliadas no desenvolvimento de vacinas contra infestação do carapato do boi<sup>13-16</sup>.

O desenvolvimento de vacinas químéricas enfrenta desafios como a complexidade na construção, a variabilidade genética de *R. microplus* e respostas imunológicas heterogêneas<sup>17</sup>. No entanto, sua capacidade de combinar múltiplas funções protetoras em uma única formulação as torna uma estratégia promissora para superar as limitações das vacinas tradicionais. Estudos sobre essas vacinas são fundamentais para otimizar seu design, ampliar sua eficácia e contribuir com soluções inovadoras no controle desse parasita<sup>18</sup>. Assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa sobre vacinas químéricas recombinantes contra *R. microplus*.

## MÉTODO

O estudo refere-se a uma revisão integrativa, com a finalidade de compilar informações acerca do desenvolvimento de vacinas químéricas contra o carapato bovino *R. microplus*. Foi conduzido de acordo com a metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)<sup>19</sup> (<http://www.prisma-statement.org>). Para isso, foram selecionados artigos publicados no período de 2013 a 2023, considerando a relevância atual do tema no contexto da saúde animal e da economia mundial. O processo de revisão foi estruturado em várias etapas, seguindo a metodologia proposta, o que incluiu a elaboração de um protocolo de revisão contendo as questões de pesquisa, a definição de estratégias de busca nas bases de dados pré-determinadas, a avaliação crítica dos estudos, a extração de dados relevantes e a síntese dos resultados.

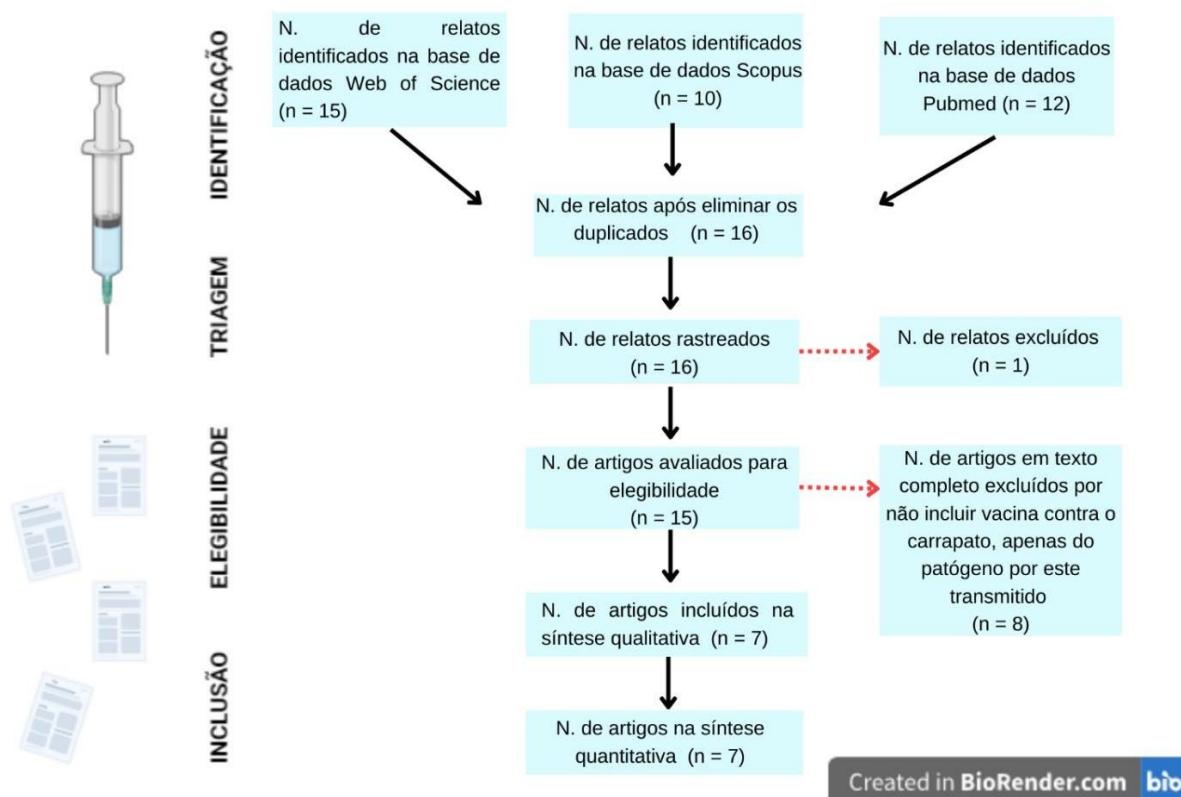
As bases de dados selecionadas para a recuperação dos registros foram *Web of Science*, *PubMed* e *Scopus*, devido à sua abrangência e relevância na área de ciências biológicas e biomédicas. A pesquisa utilizou os descritores "Tick cattle and chimeric vaccine", em inglês, dada a especificidade das bases e a predominância da língua inglesa na publicação científica internacional.

Após a consulta às bases de dados, os registros recuperados passaram por uma triagem inicial para exclusão de duplicidades. Os artigos elegíveis foram então organizados em uma

planilha do Microsoft Excel, onde os dados relevantes foram sistematicamente extraídos, permitindo uma compilação e estruturação que facilitassem a análise subsequente. Os dados extraídos de cada estudo foram sintetizados e categorizados com base em critérios previamente estabelecidos, como os principais achados, métodos empregados, tipos de抗ígenos utilizados nas vacinas químéricas e os desfechos relatados.

A análise dos estudos foi realizada de forma descritiva, destacando tendências e avanços no campo das vacinas químéricas contra *R. microplus*. Para inclusão, foram considerados apenas estudos que apresentassem desfechos relacionados à construção de vacinas químéricas contra o carapato bovino ou outras espécies de carapatos economicamente relevantes. Os critérios de inclusão também abrangeram artigos publicados em inglês ou português, com textos disponíveis na íntegra, garantindo acessibilidade e qualidade dos dados.

**Figura 1.** Fluxo de informações em diferentes fases da revisão sistemática por metodologia PRISMA, utilizando os descritores “Tick cattle and chimeric vaccines”.



Esse processo rigoroso permitiu uma visão abrangente do estado atual do desenvolvimento de vacinas químéricas, contribuindo para a identificação de lacunas de conhecimento e sugerindo possíveis caminhos para futuras pesquisas. Foram excluídos artigos cujos títulos não estabeleciam conexão com o desenvolvimento de vacinas contra carapatos, cujos desfechos não abordavam o objeto deste estudo, revisões da literatura, ou aqueles que não contribuem para o avanço do trabalho proposto (Figura 1).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca realizada nas diferentes bases de dados, utilizando os descritores previamente definidos, resultou inicialmente em 15 artigos na base Web of Science, 10 artigos na base Scopus e 12 artigos na base PubMed. No entanto, observou-se que muitos dos artigos recuperados apresentavam duplicidades entre as plataformas, com registros frequentemente encontrados em mais de uma base de dados.

Após uma análise minuciosa, verificou-se que apenas 5 artigos eram exclusivos da base Web of Science, enquanto 1 artigo foi recuperado exclusivamente da base PubMed. A base Scopus, por sua vez, não apresentou artigos exclusivos, mas ajudou a confirmar a presença de duplicatas em relação às outras fontes consultadas.

A etapa subsequente de exclusão de duplicidades foi realizada de forma criteriosa, com o apoio de uma planilha do Microsoft Excel, na qual os registros foram comparados por título, autores e ano de publicação, garantindo a eliminação precisa de entradas redundantes. Após essa revisão, obteve-se um total consolidado de 7 artigos diretamente relacionados ao tema proposto para esta análise (Quadro 1).

**Quadro 1.** Resumo dos estudos incluídos na revisão integrativa utilizando as palavras-chave Tick cattle and chimeric vaccines.

Autor/Ano	Tipo de Estudo	Metodologia	Resultados
Torina <i>et al.</i> , (2014) <sup>20</sup>	Ensaio clínico randomizado e controlado na avaliação da eficácia de uma vacina com antígeno químérico SUB-MSP1a	Vacinação de gado e ovelhas em condições semelhantes com antígeno químérico contendo os epítopos da Subolesina e Proteínas Principal de superfície de <i>Anaplasma marginale</i> (MSP1a). Os animais foram	. Redução da infestação de carapatos . Diferenças entre bovinos e ovinos . Diferenças entre espécies de carapatos

		no controle do carrapato.	monitorados por um ano antes e nove meses após a vacinação.	. Redução na prevalência de patógenos
Contreras <i>et al</i> , (2015) <sup>16</sup>	Experimental. Investiga a imunogenicidade e capacidade protetora do antígeno quimérico	Produção do antígeno quimérico SUB-MSP1a em <i>E. coli</i> , tanto na forma livre quanto ligada à membrana. Imunizações orais em porcos e alimentação capilar de carrapatos com soro de porcos imunizados, para verificar a capacidade protetora do antígeno contra a infestações de carrapatos.	Construção e caracterização de uma quimera multiepítopos composta por dois antígenos do <i>R. microplus</i> (RmLTI e BmCG) e a subunidade B da enterotoxina termolábil da <i>E. coli</i> (LTB). Imunização de bezerros Angus e avaliação da resposta imunológica pela redução na infestação de carrapatos, bem como da produção de anticorpos específicos.	. Componentes com potencial efeito adjuvante . Redução no peso dos carrapatos pela quimera . Sem redução no peso para o Sub.
Csordas <i>et al</i> , (2018) <sup>18</sup>	Experimental, envolvendo a criação de um novo antígeno quimérico e avaliação de sua eficácia por testes estatísticos.	Construção e caracterização de uma quimera multiepítopos composta por dois antígenos do <i>R. microplus</i> (RmLTI e BmCG) e a subunidade B da enterotoxina termolábil da <i>E. coli</i> (LTB). Imunização de bezerros Angus e avaliação da resposta imunológica pela redução na infestação de carrapatos, bem como da produção de anticorpos específicos.	Construção e caracterização de uma quimera multiepítopos composta por dois antígenos do <i>R. microplus</i> (RmLTI e BmCG) e a subunidade B da enterotoxina termolábil da <i>E. coli</i> (LTB). Imunização de bezerros Angus e avaliação da resposta imunológica pela redução na infestação de carrapatos, bem como da produção de anticorpos específicos.	. Rápida produção de anticorpos no bovino . Eficácia de 55,6% contra infestação de <i>R. microplus</i> . . Requer melhorias para estudos futuros
Hassan <i>et al</i> , (2020) <sup>21</sup>	Experimental, envolve imunização com diferentes vacinas contra carrapato, sendo uma primária de DNA e reforço com antígenos quiméricos. Eficácia medida por parâmetros biológicos.	Imunização de coelhos com proteína recombinante Subolesina (rRhSub) ou um polipeptídeo quimérico (rRhSub/P0) contra o carrapato <i>Haemophysalis longicornis</i> , utilizando um esquema de primovacinação com uma vacina de DNA expressando Subolesina. Eficácia avaliada com base na mortalidade de carrapatos adultos, capacidade na ingestão de sangue e reprodução dos parasitas.	Imunização de coelhos com proteína recombinante Subolesina (rRhSub) ou um polipeptídeo quimérico (rRhSub/P0) contra o carrapato <i>Haemophysalis longicornis</i> , utilizando um esquema de primovacinação com uma vacina de DNA expressando Subolesina. Eficácia avaliada com base na mortalidade de carrapatos adultos, capacidade na ingestão de sangue e reprodução dos parasitas.	. Sobrevivência reduzida, menor peso e efeito negativo na alimentação dos carrapatos desafiadores. . Eficácia de 79,30% da vacinação combinada DNA/Sub . Combinação DNA/rRhSub/P0, eficácia de 86,55%.
Mazus <i>et al</i> , (2021) <sup>22</sup>	Experimental, para avaliar a eficácia de uma vacina atenuada no controle simultâneo de <i>Babesia bovis</i> e o carrapato <i>R. microplus</i>	Infecção experimental de bezerros com uma cepa atenuada transfetada de <i>B. Bovis</i> , que expressa o antígeno BM86 de <i>R. microplus</i> e um marcador GFP aprimorado (eGFP), para o desenvolvimento de uma vacina dupla contra a babesiose bovina e infestação por carrapatos. Eficácia da imunização avaliada pela detecção de anticorpos específicos e infecção persistente em bezerros inoculados com <i>B. Bovis</i> , assim como pela redução do peso e capacidade reprodutiva dos carrapatos.	Infecção experimental de bezerros com uma cepa atenuada transfetada de <i>B. Bovis</i> , que expressa o antígeno BM86 de <i>R. microplus</i> e um marcador GFP aprimorado (eGFP), para o desenvolvimento de uma vacina dupla contra a babesiose bovina e infestação por carrapatos. Eficácia da imunização avaliada pela detecção de anticorpos específicos e infecção persistente em bezerros inoculados com <i>B. Bovis</i> , assim como pela redução do peso e capacidade reprodutiva dos carrapatos.	. Cepa transfetada altamente imunogênica . Títulos de anticorpos por 9 meses . redução da aptidão de carrapatos alimentados . Fertilidade e eclosão dos ovos não afetada.
Contreras <i>et al</i> , (2021) <sup>23</sup>	Experimental, tipo piloto, envolvendo avaliação de biomarcadores de estresse oxidativo em	Vacinação de bezerros com duas proteínas recombinantes, a Subolesina-BM95-MSP1a e a BM86, administradas em duas doses. Efeitos do tratamento e resposta imunológica avaliados através	Vacinação de bezerros com duas proteínas recombinantes, a Subolesina-BM95-MSP1a e a BM86, administradas em duas doses. Efeitos do tratamento e resposta imunológica avaliados através	. Diminuição em todos os biomarcadores antioxidantas, exceto tiol . Diminuição nos marcadores TOS, AOPP e H2O2 nos

bovinos, após vacinação com antígenos recombinantes contra carrapatos.

da análise de biomarcadores antioxidantes e oxidativos no soro e dosagem de anticorpos pelo método de ELISA, respectivamente.

bovinos vacinados com Bm86 . Maior resposta dos títulos de anticorpos com BM86

. Sem diferença significativa nos biomarcadores com vacina químérica e controle

. Diferença significativa da dinâmica de Cuprac e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> entre os grupos

. Indução da produção de anticorpos específicos contra *R. microplus*

. Anticorpos anti-quimera parecem contribuir para a resistência anti-carapato

. Parâmetros reprodutivos afetados

Costa et al, Experimental, para análise da proteína recombinante químérica rRmSEI contra o carapato *R. microplus*, através de alimentação artificial do artrópode.

Construção de uma quimera recombinante com sequências de três proteínas salivares de carrapatos: RmSI-7, BmTI-A e RmSEI. A proteína expressa foi inoculada em coelhos, sendo os anticorpos resultantes utilizados na alimentação artificial do carapato. A eficácia da formulação foi avaliada com base em parâmetros reprodutivos e de alimentação dos carrapatos.

Os artigos finais selecionados foram escolhidos com base em sua relevância e aderência aos critérios previamente definidos, como o foco no desenvolvimento de vacinas químéricas contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Esses 7 artigos constituem o corpus principal para a análise detalhada, proporcionando uma compreensão mais aprofundada dos avanços recentes na área e destacando as lacunas do conhecimento a serem abordadas em pesquisas futuras. A significativa redução no número de artigos após a exclusão de duplicidades sublinha a importância de adotar estratégias rigorosas de busca e triagem em revisões sistemáticas, especialmente em temas específicos como o presente, nos quais a quantidade de estudos disponíveis pode ser limitada. O resultado reflete um conjunto de publicações de alta qualidade, oferecendo uma base sólida para discussão e síntese de evidências no contexto da pesquisa sobre vacinas químéricas contra carrapatos bovinos, além de fornecer informações essenciais que podem orientar os avanços futuros na área.

Nesse contexto, a luta contra a infestação por *R. microplus* e as doenças transmitidas por esse ectoparasita, como babesiose e anaplasmosse, representa um desafio contínuo para a medicina veterinária<sup>11</sup>. As perdas econômicas associadas à infestação incluem a redução da produtividade, aumento nos custos de tratamento e manejo, além de impactos indiretos decorrentes da resistência aos acaricidas químicos<sup>9</sup>. Para enfrentar esses desafios, diversas

---

estratégias de controle têm sido exploradas, com destaque para as vacinas recombinantes, que surgem como uma alternativa promissora ao uso de produtos químicos.

A eficácia de uma vacina contra carrapatos depende de múltiplos fatores, como a resposta imunológica do hospedeiro e a imunogenicidade das proteínas utilizadas na formulação<sup>16</sup>. As proteínas quiméricas destacam-se nesse contexto, por serem construções híbridas projetadas para combinar diferentes epítopos, que podem originar-se de diferentes organismos ou de regiões distintas de um mesmo organismo. Essa combinação estratégica visa aumentar a imunogenicidade da vacina, promovendo uma resposta imune mais abrangente e eficaz. Além disso, essas proteínas permitem direcionar a resposta imunológica contra múltiplos alvos, potencializando a proteção e ampliando o espectro de ação da vacina<sup>21</sup>.

O desenvolvimento de vacinas contra *R. microplus* tem sido reconhecido como uma estratégia promissora para reduzir os impactos econômicos e ambientais causados pela infestação desse ectoparasita, que compromete a produção pecuária em várias regiões do mundo<sup>22</sup>. No entanto, apesar do potencial dessas vacinas, essa abordagem ainda enfrenta desafios científicos e técnicos substanciais. Uma formulação eficaz deve conter antígenos que sejam capazes de induzir uma resposta imunológica robusta e duradoura no hospedeiro, o que exige uma compreensão detalhada dos mecanismos imunológicos envolvidos na interação entre o carrapato e o organismo hospedeiro<sup>25</sup>.

Por conseguinte, ao longo de décadas, vários estudos têm sido conduzidos na identificação de antígenos capazes de induzir resposta imune eficaz e duradoura e na formulação de vacinas contra carrapatos, utilizando desde homogeneizados inteiros e órgãos do parasita, com diferentes níveis de resposta. Vários antígenos foram testados, entre os quais peptidases<sup>26</sup>, vitelina<sup>27</sup>, Ubiquitina<sup>28</sup>, proteína ribossômica<sup>29</sup>. A vacinologia reversa facilitou a descoberta de novos candidatos a antígenos sintéticos e/ou recombinantes, obtendo diferentes níveis de resposta imunológica<sup>27,30</sup>.

Além disso, um dos principais desafios enfrentados no desenvolvimento de tais formulações é a necessidade de identificar antígenos altamente conservados entre diferentes populações de carrapatos, que desempenhem funções vitais para sua sobrevivência, como alimentação, reprodução e desenvolvimento<sup>12</sup>. Além disso, a resposta imune do hospedeiro deve ser suficientemente eficaz para conferir proteção contra reinfestações, o que demanda

estudos aprofundados sobre a memória imunológica gerada pelos epítópos envolvidos<sup>25</sup>.

Com o avanço das pesquisas, novas abordagens em biologia molecular e imunoproteômica têm identificado novos抗ígenos candidatos, como proteínas expressas nas glândulas salivares e em outras estruturas críticas do carapato<sup>24</sup>. Estes抗ígenos mostram potencial para superar as limitações das vacinas atualmente disponíveis no mercado, como a baixa eficácia e proteção limitada contra diferentes cepas de carrapatos.

Ademais, abordagens inovadoras, como a utilização de adjuvantes mais potentes têm sido exploradas para aumentar a imunogenicidade e a estabilidade das formulações vacinais. A integração de ferramentas de bioinformática para a predição de epítópos, bem como o desenvolvimento de vacinas baseadas em RNA mensageiro, inspirado pelos sucessos alcançados nas vacinas contra doenças virais, também emergem como estratégias promissoras para o controle de *R. microplus*. Essas inovações podem representar um avanço substancial na criação de vacinas mais eficazes e com maior espectro de proteção, ampliando as possibilidades de controle deste ectoparasita.

Dessa forma, os estudos revisados indicam que há um caminho promissor para o desenvolvimento de vacinas mais protetoras e amplamente eficazes, com potencial de reduzir a dependência de acaricidas químicos e, consequentemente, mitigar os impactos associados à resistência aos produtos químicos e à contaminação ambiental. Avanços notáveis têm sido observados no desenvolvimento de vacinas contra *R.* e outras infecções associadas aos carrapatos, empregando diferentes estratégias como o uso de proteínas recombinantes, combinações vacinais e a incorporação de抗ígenos de diferentes origens na mesma construção. Tais abordagens visam gerar uma resposta imune mais robusta e abrangente.

Nesse contexto, um exemplo representativo desses avanços é o estudo de Contreras et al. (2015)<sup>16</sup> que investigaram a utilização de uma proteína quimérica composta por Subolesina (SUB), um抗ígeno bacteriano (*Anaplasma marginale* MSP1) e membranas de *Escherichia coli*. Os resultados demonstraram que a proteína resultante apresentou componentes com potencial efeito adjuvante, sendo que a presença de membranas bacterianas contribui significativamente para aumentar a imunogenicidade do peptídeo em modelos animais. A alimentação artificial de carrapatos com sangue contendo anticorpos contra a vacina confirmou que a proteína poderia induzir uma resposta imune eficaz no hospedeiro, sugerindo que a utilização de membranas de *E. coli* pode ser uma estratégia promissora para a apresentação de

antígenos em vacinas com base em proteínas recombinantes.

Complementarmente, a abordagem de Costa et al. (2023)<sup>24</sup>, também explorou uma estratégia similar, utilizando alimentação artificial para testar uma proteína quimérica composta pela fusão de três proteínas provenientes da saliva do carrapato com o objetivo de imunizar coelhos. Os anticorpos gerados contra essa proteína foram avaliados em experimentos de alimentação artificial de carrapatos e demonstraram ser capazes de afetar a produção de ovos de fêmeas de *R. microplus*. Os anticorpos induzidos, tanto gado resistente quanto suscetível aos carrapatos, foram capazes de reconhecer a quimera recombinante, sugerindo a eficácia dessa abordagem para o desenvolvimento de uma vacina anti-carrapato.

Apesar dos resultados promissores, é importante observar que as condições experimentais e o modelo animal utilizado podem influenciar a eficácia da vacina. De fato, novos estudos são necessários, para avaliar a eficácia da vacina em bovinos, tanto na imunização quanto no desafio de carrapatos, de modo a avaliar essas estratégias em cenários mais representativos. Outrossim, os avanços com vacinas baseadas em antígenos recombinantes têm mostrado resultados variados, o que reforça a necessidade de um aprofundamento nas pesquisas para otimizar essas formulações e garantir sua aplicabilidade em campo.

Por outro lado, Torina et al. (2014)<sup>20</sup> avaliaram a vacina SUB-MSP1 em ensaios de campo com ovinos e bovinos. Embora tenha sido observada uma redução na taxa de infestação nos ovinos, nos bovinos, o impacto foi limitado a uma diminuição no número de animais infestados, sem alteração significativa na taxa de infestação. Contudo, foi registrada uma redução na taxa de transmissão de *Babesia bigemina* e de um genótipo de *Anaplasma marginale*, o que sugere que a vacina tem potencial no controle de patógenos transmitidos por carrapatos. Ainda nessa linha de pesquisa, a investigação conduzida por Csordas et al. (2018)<sup>18</sup> com uma vacina quimérica composta por antígenos de *R. microplus* e *E. coli*, também demonstrou uma redução de 55,6% na taxa de infestação, atribuída ao reconhecimento imunológico específico das unidades da proteína quimérica pelo sistema imune do hospedeiro, evidenciando o potencial das construções químéricas no desenvolvimento de vacinas mais eficazes.

Além disso, Mazus et al. (2021)<sup>22</sup> propuseram uma formulação inovadora ao integrar o controle de carrapatos e babesiose em uma única vacina, utilizando uma cepa geneticamente modificada de *B. bovis* expressando uma versão químérica do antígeno Bm86, a pesquisa

demostrou respostas duradouras de anticorpos contra *B. bovis* e Bm86, sugerindo a possibilidade de desenvolver construções com múltiplos alvos. Essa pesquisa se alinha com o estudo de Hassan et al. (2020) que exploraram a vacinação combinada com DNA coquetéis de抗ígenos químéricos, Subolesina e o Peptídeo ácido ribossômico P0, seguidos por reforços com抗ígenos únicos ou químéricos (rRhSub ou rRhSub/P0). Os resultados indicaram que essa estratégia pode aumentar a proteção cruzada contra diferentes espécies de carrapatos.

Entretanto, apesar do considerável potencial das vacinas baseadas em construções químéricas, a eficácia dessas formulações ainda apresenta variação considerável, sendo influenciada por parâmetros como o hospedeiro, as estratégias de aplicação e os alvos imunológicos selecionados.

Outro aspecto a ser considerado é que a resposta imunológica pode ser comprometida por uma série de fatores biológicos e ambientais, incluindo o estresse oxidativo. Isso reforça a necessidade de pesquisas adicionais para otimizar a proteção oferecida. Estudos conduzidos por Contreras et al. (2021)<sup>23</sup> evidenciam que níveis reduzidos de estresse oxidativo em bovinos vacinados estão positivamente correlacionados com uma maior produção de anticorpos, sugerindo que a saúde sistêmica do animal exerce um papel fundamental na eficácia da resposta vacinal.

Embora essa relação entre estresse oxidativo e resposta imunológica ainda exija investigações mais aprofundadas, esses achados sublinham a necessidade de considerar aspectos biológicos e ambientais ao avaliar a eficácia das formulações, uma vez que esses elementos podem modular substancialmente a resposta imunológica e, consequentemente, a proteção conferida pela imunização.

Dessa maneira, persiste o desafio de desenvolver vacinas que apresentem eficácia tanto inter- quanto intra-específica, algo que tem sido um objetivo de décadas, com os primeiros avanços na formulação ocorrendo nos anos 90<sup>31</sup>.

A estratégia de controle baseada em imunização oferece diversas vantagens, como melhor custo-benefício, menor contaminação ambiental e animal, redução do risco de resistência aos acaricidas e diminuição na transmissão de patógenos<sup>32,33,34,35</sup>. Apesar dessas perspectivas, a aplicação de vacinas, especialmente aquelas baseadas em peptídeos químéricos com epítópos de diferentes partes do parasita, exige mais ensaios de campo, particularmente em bovinos, para validar sua eficácia em cenários reais de infestação<sup>20,24,36,37</sup>.

Portanto, além dos progressos alcançados, é essencial aprimorar o entendimento sobre os mecanismos de interação entre os抗ígenos recombinantes e o sistema imunológico dos hospedeiros, além de identificar os fatores que afetam a durabilidade da proteção conferida. A integração de tecnologias avançadas, tais como a bioinformática, para a predição de epítópos potenciais e o uso de plataformas de entrega mais eficazes e aplicáveis em larga escala demanda esforços contínuos para superar os desafios científicos e tecnológicos, o que poderá, eventualmente, contribuir para a redução dos prejuízos econômicos e sanitários causados pelo carapato e promover práticas de manejo mais sustentáveis.

Por fim, o número reduzido de artigos recuperados durante o processo reflete a alta especificidade do tema e a escassez de estudos publicados sobre o assunto. Embora investigações para a formulação de vacinas recombinantes seja amplamente explorado nas áreas humana e veterinária, o desenvolvimento de construções químéricas contra o carapato bovino *R. microplus* é um campo relativamente novo e altamente especializado. A natureza inovadora e complexa desse tipo de vacina, envolvendo engenharia genética e conhecimentos interdisciplinares, pode ser um fator que resstringe a quantidade de publicações disponíveis nesse campo. Dessa forma, a análise e síntese dos poucos estudos disponíveis fornece uma visão crucial, embora parcial, sobre o estágio atual da pesquisa neste campo e sublinha a necessidade de mais estudos voltados para o desenvolvimento de vacinas eficazes contra esse parasita, considerando seu impacto significativo na saúde animal e economia global.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Esta revisão enfatizou o potencial das vacinas químéricas para induzir respostas imunes mais eficazes e duradouras, destacando-as como uma abordagem inovadora no controle de carapatos. Apesar da relevância do tema, o número limitado de estudos encontrados reflete o caráter relativamente novo dessas construções no campo biotecnológico, indicando a necessidade de maior investimento em pesquisa e desenvolvimento.

Embora metodologias variadas tenham mostrado resultados promissores, ainda não existe uma vacina químérica disponível no mercado. Os dados analisados reforçam a importância de se aprofundar o conhecimento sobre a imunogenicidade dos抗ígenos químéricos e sua eficácia em diferentes espécies de carapatos que infestam os bovinos. Mesmo

diantre dos avanços alcançados nos estudos desta revisão, o desenvolvimento de vacinas verdadeiramente eficazes e aplicáveis em larga escala ainda demandam esforços contínuos para superar os desafios científicos e tecnológicos, contribuindo para minimizar os prejuízos econômicos e sanitários causados por tais parasitas.

## AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Fundação para o Apoio à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG-Processos Números APQ-02043-18 e rede Nanogene RED-00053-21), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), a Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES) e a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

## REFERÊNCIAS

1. RODRIGUEZ-VIVAS, Rogger et al. Estratégias para o controle de carapatos *Rhipicephalus microplus* em um mundo de resistência acaricida convencional e lactona macrocíclica. *Parasitology Research*, v. 117, p. 3-29, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00436-017-5677-6>.
2. HURTADO, Oscar Jaime Betancur.; GIRALDO-RÍOS, Cristian. Economic and health impact of the ticks in production animals. *Ticks and Tick-Borne Pathogens*. IntechOpen, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.81167>.
3. BOULANGER, Nathalie et al. Ticks and tick-borne diseases. *Médecine et Maladies Infectieuses*, v. 49, n. 2, p. 89-97, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.01.007>.
4. CALVANO, Maria Paula Cavuto Abrão et al. Eficiência econômica do controle de *Rhipicephalus microplus* e efeito sobre o desempenho de bovinos de corte no Cerrado brasileiro. *Experimental and Applied Acarology*, v. 79, p. 459-471, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10493-019-00446-5>.
5. KASAIJA, Paul Davies et al. Cattle ticks and tick-borne disease: a review of Uganda's situation. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, v. 12, n. 5, p. 101756, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101756>.
6. LEW-TABOR, Ala.; VALLE, M. Rodriguez. A review of reverse vaccinology approaches for the development of vaccines against ticks and tick-borne diseases. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, v. 7, n. 4, p. 573-585, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2015.12.012>.
7. STRYDOM, Trom et al. The economic impact of parasitism from nematodes, trematodes and ticks on beef cattle production. *Animals*, v. 13, p. 1599, 2023. Disponível

- em: <https://doi.org/10.3390/ani13101599>.
8. SOUSA, Ana Beatriz Barbosa et al. First description of acaricide resistance in populations of *Rhipicephalus microplus* tick from the Lower Amazon, Brazil. *Animals*, v. 12, p. 2931, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ani12212931>.
  9. DE LA FUENTE, José.; CONTRERAS, Marinela. Tick vaccines: current status and future directions. *Expert Review of Vaccines*, v. 14, p. 1367-1376, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.1076339>.
  10. NDAWULA-JÚNIOR, Charles.; TABOR, Ala. Cocktail anti-tick vaccines: the unforeseen constraints and approaches toward enhanced efficacies. *Vaccines*, v. 8, n. 3, p. 457, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vaccines8030457>.
  11. SASAKI, Sérgio.; TANAKA, Aparecida. rBmTI-6, a Kunitz-BPTI domain protease inhibitor from the tick *Boophilus microplus*, its cloning, expression and biochemical characterization. *Veterinary Parasitology*, v. 155, n. 1-2, p. 133-141, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.03.031>.
  12. CANALES, Mário et al. Protective efficacy of bacterial membranes containing surface-exposed BM95 antigenic peptides for the control of cattle tick infestations. *Vaccine*, v. 27, n. 52, p. 7244-7248, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.09.123>.
  13. PRUDENCIO, Carlos Rodriguez et al. Recombinant peptides as new immunogens for the control of the bovine tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Veterinary Parasitology*, v. 172, n. 1-2, p. 122-131, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.04.012>.
  14. DE LA FUENTE, José. et al. Targeting arthropod subolesin/akirin for the development of a universal vaccine for control of vector infestations and pathogen transmission. *Veterinary Parasitology*, v. 181, n. 1, p. 17-22, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.04.018>.
  15. CARREÓN, Diana et al. Vaccination with BM86, subolesin and akirin protective antigens for the control of tick infestations in white-tailed deer and red deer. *Vaccine*, v. 30, n. 2, p. 273-279, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.10.099>.
  16. CONTRERAS, Marinela et al. Bacterial membranes enhance the immunogenicity and protective capacity of the surface-exposed tick Subolesin-Anaplasma marginale MSP1a chimeric antigen. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, v. 6, p. 820-828, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2015.07.010>.
  17. XINNUO, Lei et al. Genetic engineering strategies for construction of multivalent chimeric VLPs vaccines. *Expert Review of Vaccines*, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1738227>.
  18. CSORDAS, Bárbara Guimarães et al. Molecular characterization of the recombinant protein RmLTI-BmCG-LTB: Protective immunity against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *PLoS ONE*, v. 13, n. 2, e0191596, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191596>.
  19. GALVÃO, Taís Freire et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 24, n. 2, p. 335-342, 2015.
  20. TORINA, Alessandra et al. Control of tick infestations and pathogen prevalence in cattle and sheep farms vaccinated with the recombinant Subolesin-Major Surface Protein 1a

- chimeric antigen. *Parasites & Vectors*, v. 7, p. 10, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-10>.
21. HASSAN, Ibrahim et al. Cross protection induced by combined Subolesin-based DNA and protein immunizations against adult *Haemaphysalis longicornis*. *Vaccine*, v. 38, p. 907-915, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.076>.
  22. MAZUZ, Monica et al. Experimental infection of calves with transfected attenuated *Babesia bovis* expressing the *Rhipicephalus microplus* Bm86 antigen and eGFP marker: preliminary studies towards a dual anti-tick/Babesia vaccine. *Pathogens*, v. 10, p. 135, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens10020135>.
  23. CONTRERAS, Marinela et al. Changes in serum biomarkers of oxidative stress in cattle vaccinated with tick recombinant antigens: a pilot study. *Vaccines*, v. 9, n. 5, p. 5, 2021. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3390/vaccines9010005>.
  24. COSTA, Gabriel et al. A multiepitope chimeric antigen from *Rhipicephalus microplus*-secreted salivary proteins elicits anti-tick protective antibodies in rabbit. *Veterinary Parasitology*, v. 318, p. 109932, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2023.109932>.
  25. ORTIZ, José Manuel et al. Immunisation of cattle against *Babesia bovis* combining a multi-epitope modified vaccinia Ankara virus and a recombinant protein induces strong Th1 cell responses but fails to trigger neutralising antibodies required for protection. *Ticks and Tick-borne Diseases*, v. 10, p. 101270, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.101270>.
  26. LEAL, Alexandre T et al. Vaccination of bovines with recombinant *Boophilus* Yolk pro-Cathepsin. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 114, p. 341-345, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.08.011>.
  27. TELLAM, R.L. et al. Reduced oviposition of *Boophilus microplus* feeding on sheep vaccinated with vitellin. *Veterinary parasitology*, v. 103, p. 141-156, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(01\)00573-8](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(01)00573-8).
  28. KURSCHEID, Sebastian et al. evidence of a tick RNAi pathway by comparative genomic and reverse genetics screen of targets with known loss-of-function phenotypes in *Drosophila*. *BMC Molecular Biology*, v. 10(26), p. 1-21, 2009. disponivel em <https://doi.org/10.1471-2199-10-26>.
  29. RODRÍGUEZ-MALLON, Aline et al. A novel tick antigen shows high vaccine efficacy against the dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. *Vaccine*, v. 30, p. 1782-1789, 2012. disponível em <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.011>.
  30. PEREIRA, Diogo Fonseca Soares et al. *Rhipicephalus microplus*: an overview of vaccine antigens against the cattle tick. *Ticks and Tick-borne Diseases*, v. 13, p. 101828, 2021. disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101828>.
  31. TABOR, Ala. A review of Australian tick vaccine research. *Vaccines*, v. 9, p. 1030, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vaccines9091030>.
  32. DE LA FUENTE, José et al. Vaccination against ticks (*Boophilus* spp): the experience with Bm86-based vaccine Gavac™. *Genetic Analysis: Biomolecular Engineering*, v. 15, p. 143-148, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1050-3862\(99\)00018-2](https://doi.org/10.1016/S1050-3862(99)00018-2).
  33. MULENGA, Albert et al. Issues in tick vaccine development: identification and characterization of potential candidate vaccine antigens. *Microbes and Infection*, v. 2, n. 1, p. 1353-1361, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(00\)01289-2](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(00)01289-2).

- 
34. PATARROYO, Joaquín et al. Bovine immunisation with a recombinant peptide derived from synthetic SBm7462® (Bm86 epitope construct) immunogen for *Rhipicephalus microplus* control. *Ticks and Tick-borne Diseases*, v. 11, p. 101461, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101461>.
  35. SCOLES, Glen et al. Vaccination of cattle with synthetic peptides corresponding to predicted extracellular domains of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* aquaporin 2 reduced the number of ticks feeding to repletion. *Parasites & Vectors*, v. 15, p. 49, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05166-1>.
  36. GRISI, Laerte et al. Reassessment of the potential economic impact of cattle parasites in Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 23, p. 150-156, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-29612014042>.
  37. STEPANOVA, Lidia et al. Influence of the linking order of fragments of Ha2 and M2e of the influenza A virus to flagellin on the properties of recombinant proteins. *Acta Naturae*, v. 10, n. 1, p. 85-94, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.32607/20758251-2018-10-1-85-94>.