

---

## O PAPEL DO GENE MDR-1 E A GLICOPROTEÍNA-P NA INTOXICAÇÃO POR IVERMECTINA EM CÃES – REVISÃO

MANGOLIN, Letícia Fornel<sup>1</sup>  
FERREIRA, Nalva de Fátima<sup>1</sup>  
SANTOS, Amália Genete dos<sup>1</sup>  
CAMINHAS, Maria Margareth Theodoro<sup>2</sup>

---

**Recebido em:** 2020.04.23    **Aprovado em:** 2021.01.21    **ISSUE DOI:** 10.3738/21751463.3780

---

**RESUMO:** Na medicina veterinária, os antiparasitários estão dentre os medicamentos mais utilizados nos tratamentos, sendo a ivermectina um dos representantes. Esse fármaco possui como uma de suas características a alta lipossolubilidade, o que facilita sua distribuição pelo organismo, entretanto, mesmo com essa alta capacidade, estudos demonstram que nem todas as raças de cães toleram este medicamento. A intoxicação por ivermectina pode estar associada com mutações em alelos do gene MDR1 (Resistência Múltipla a Drogas Tipo 1), que codifica para a glicoproteína-P (P-gP) caracterizada como uma bomba de efluxo que transporta substâncias do meio intracelular para o extracelular, protegendo o organismo do acúmulo de toxinas e metabólitos. Essa proteína é encontrada no epitélio dos capilares testiculares e da barreira hematoencefálica, néfrons, hepatócitos, enterócitos e placenta. O objetivo do presente trabalho foi analisar na literatura a prevalência dos alelos para a mutação do gene MDR-1 em diferentes raças caninas. Visto que, em animais com um alelo para a mutação do gene MDR1, a ivermectina permanece no organismo por grande período, o uso desse medicamento requer atenção especial, principalmente na raça Collie. Os testes moleculares auxiliam no diagnóstico, porém, tem alto custo. Portanto, é importante conscientizar os tutores a levarem seus animais ao médico veterinário, para garantir a melhor terapia ao paciente, reduzindo casos de intoxicações com o uso empírico de ivermectina.

**Palavras-chave:** Genética. Antiparasitários. Medicina veterinária.

## THE ROLE OF THE MDR-1 GENE AND P-GLYCOPROTEIN IN IVERMECTIN INTOXICATION IN DOGS - REVIEW

**SUMMARY:** In veterinary medicine, antiparasitic drugs are among the most used drugs in treatments, with ivermectin being one of the representatives. This drug has as one of its characteristics the high liposolubility, which facilitates its distribution throughout the body, however, even with this high capacity, studies show that not all breeds of dogs tolerate this drug. Ivermectin intoxication may be associated with mutations in alleles of the MDR1 (Multiple Drug Resistance Type 1) gene, which codes for the P-glycoprotein (P-gP) characterized as an efflux pump that transports substances from the intracellular to the extracellular medium, protecting the body from the accumulation of toxins and metabolites. This protein is found in the epithelium of testicular capillaries and the blood-brain barrier, nephrons, hepatocytes, enterocytes and placenta. The aim of the present study was to analyze in the literature the prevalence of alleles for the mutation of the MDR-1 gene in different canine breeds. Since, in animals with an allele for the MDR1 gene mutation, ivermectin remains in the organism for a long time, the use of this drug requires special attention, especially in the Collie breed. Molecular tests assist in the diagnosis, however, it has high cost. Therefore, it is important to make tutors aware of taking their animals to the veterinarian to ensure the best therapy for the patient, reducing cases of intoxication with the empirical use of ivermectin.

**Keywords:** Genetics, Antiparasitic, Veterinary medicine.

---

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária, Campus Araçatuba (SP)

<sup>2</sup> Departamento de Produção e Saúde Animal - FMVA/Unesp - Araçatuba, SP. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária, Campus Araçatuba (SP)

---

## INTRODUÇÃO

Na medicina veterinária, os antiparasitários estão dentre os medicamentos mais utilizados nos tratamentos, sendo que, em 2018 representou cerca de 27% das vendas em produtos veterinários no país (SINDAN, 2019). Atualmente, é cada vez mais comum a aquisição de animais de estimação, em especial animais de companhia, como cães e gatos. A ivermectina, um dos fármacos utilizados, possui como uma de suas características fundamentais a alta lipossolubilidade, o que facilita sua distribuição pelo organismo (ALMEIDA *et al.*, 2011). Porém, mesmo com grande utilidade, estudos demonstram que, nem todas as raças de cães toleram este medicamento (PIMPÃO *et al.*, 2005; DOWLING, 2006; MONOBE *et al.*, 2015; DEKEL *et al.*, 2017).

Casos de intoxicação por esse fármaco pode estar associada com mutações em alelos do gene MDR1 (Resistência Múltipla a Drogas Tipo 1), que codifica a glicoproteína-P, uma importante bomba de efluxo para xenobióticos intracelulares. Essa bomba atua transportando substâncias intracelulares para o meio extracelular, impedindo o acúmulo dentro da célula que poderia causar intoxicações (ALMEIDA *et al.*, 2011). Diante do exposto, e conhecendo a alta solubilidade da ivermectina, caso a glicoproteína-P não esteja fisiologicamente funcional, o uso dessa medicação pode representar um entrave na medicina veterinária, em razão de seu acúmulo dentro de células ocasionando efeitos danosos ao organismo.

Objetiva-se no presente trabalho, analisar na literatura, por meio de uma revisão simples, a prevalência dos alelos para a mutação do gene MDR-1 em diferentes raças caninas.

### **A glicoproteína-P (P-gP)**

A P-gP se caracteriza como uma bomba de efluxo que transporta substâncias do meio intracelular para o extracelular, protegendo o organismo do acúmulo de toxinas e metabólitos. No organismo, a P-gP é encontrada no epitélio dos capilares testiculares e da barreira hematoencefálica, néfrons, hepatócitos, enterócitos e placenta (MONOBE, 2011). Devido a isto, as alterações nesta proteína facilitam a absorção de fármacos nas células, consequentemente contribui para a intoxicação em animais.

A expressão dessa glicoproteína é por meio do gene MDR1 (ABCB1), que é conhecido como o gene relacionado com a multirresistência às drogas (ALMEIDA *et al.*, 2011), uma vez que a P-gp é capaz de controlar a permeabilidade celular às substâncias, o que inclui os fármacos, colaborando com a tolerância a terapias medicamentosas (SHAROM, 2008).

Quando ocorrer alteração na expressão do gene MDR1 (conhecida como: MDR1- $\Delta$ , *abcb1-1 $\Delta$*  ou MDR1nt230(del4)), transcreve-se a P-gP defeituosa ou truncada, sem a função

---

inicial (ALMEIDA *et al.*, 2011), permitindo que medicamentos, tais como a ivermectina, permaneça em concentrações celulares elevadas, resultando, portanto, no desenvolvimento de efeitos adversos. Os sinais de intoxicação incluem: ataxia, midríase, convulsão e depressão do sistema nervoso devido à neurotoxicidade (MORADOR, 2011; ALMEIDA *et al.*, 2011).

Nos estudos de Salgado e Castano (2014), demonstrou-se que, cães que apresentam os alelos duplos dominantes em relação à mutação, não possuem a glicoproteína-P funcional, enquanto heterozigotos para a mutação possuem a excreção de substâncias prejudicada, incluindo fármacos, levando a um aumento da absorção deles, diferente dos homozigotos não-mutados, que apresentam normalidade. Portanto, admite-se que, animais que possuem um alelo para a mutação têm menor tolerância que os animais que não a possuem, sendo também um problema para o uso dessa medicação. Como a ivermectina permanece no organismo por um grande período tempo, principalmente no fígado, músculo e gordura (ALMEIDA *et al.*, 2011), o uso desse medicamento requer atenção especial.

### **Prevalência da mutação nas raças caninas**

De acordo com Neff *et al.* (2004) o alelo mutante foi encontrado em sete raças da linhagem dos Collies e duas raças da classe dos Sighthound, o que reforça a ideia de a mutação ter surgido de um ancestral em comum. Na raça Collie, Silva *et al.* (2011) estudaram quatorze animais no Brasil, objetivando contabilizar o índice de intoxicação com e sem sintomatologia clínica, o que resultou em 7% dos animais homozigotos para a mutação, 57% heterozigotos e 36% homozigotos não mutados. Esses resultados corroboram com Hugnet *et al.* (2004), onde analisaram 83 cães também da raça Collie, na França, resultando em 32 animais homozigotos mutados (MM), 48 heterozigotos para o alelo (Mm) e 20 homozigotos normais (mm). Enquanto isso, no Uruguai, RISA *et al.* (2014), ao analisar a presença da mutação gênica de 95 cães de quatro raças (German Shepherd, Doberman, Border Collie e Greyhound), não encontraram a mutação em nenhum dos animais.

Firdova *et al.* (2016), genotiparam 4729 cães de países europeus diferentes (Áustria, Bélgica, República Tcheca, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Hungria, Holanda, Polônia, Eslováquia, Espanha e Reino Unido), objetivando analisar a prevalência da deleção no gene no período de 2012 a 2014 em algumas raças caninas (Tabela 1).

**Tabela 1.** Prevalência da deleção no gene MDR-1

Raças estudadas	Nº	MM (%)	Mm (%)	mm (%)	Total (%)
Rough Collie	1310	24,8	46,9	28,3	100,0
Smooth Collie	389	37,5	41,9	20,6	100,0
Shetland Sheepdog	1400	9	42,4	48,6	100,0
Australian Sheperd	907	11,3	47,5	41,2	100,0
Miniature Australian Sheperd	92	6,1	40	53,9	100,0
Silken Windhound	105	3,8	48,6	47,6	100,0
Longhaired Whippet	138	0,7	47,1	52,2	100,0
Wthite Swiss Sheperd	234	0,8	30,8	68,4	100,0
Border Collie	116	0	0	100	100,0
Akita-Inu	38	0	0	100	100,0

Fonte: Adaptado de FIRDOVA *et al.* (2016).

Pode-se observar que, nos países onde as amostras foram coletadas, apenas nas raças Border Collie e Akita-Inu não apresentaram animais em homozigose para o gene mutado (MM). Fidorva *et al.* (2016), explicam que em Akita Inu é desconhecida a verdadeira prevalência de mutação no alelo do gene MDR-1, uma vez que a raça sofreu influência de confiscos para abate e uso de pele durante a 2ª Guerra mundial, porém Firdova *et al.* (2016) alertam que novos estudos ainda devem ser procedidos devido ao tamanho da amostragem. Em Border Collie também não foi detectado o alelo mutado, corroborando com Monobe *et al.* (2015), onde, ao estudar 77 animais dessa raça, todos apresentaram homozigose para o gene normal.

No Brasil, Monobe *et al.* (2015), analisaram a frequência de alelos mutados para o gene MDR1 em cães (n=400) de sete raças diferentes (Tabela 2). De todas as raças genotipadas, apenas a raça Collie apresentou ambos os alelos mutados (MM) para o gene MDR1.

**Tabela 2** - Prevalência da deleção no gene MDR-1

Raças estudadas	Nº	MM (%)	Mm (%)	mm (%)	Total (%)
Australian Sheperd	16	0,0	31,25	68,75	100,0
Collie	103	35,9	50,5	13,6	100,0
Border Collie	77	0,0	0,0	100,0	100,0
German Sheperd	55	0,0	0,0	100,0	100,0
Old English Sheepdog	20	0,0	0,0	100,0	100,0
Shetland Sheepdog	76	0,0	15,8	84,2	100,0
Whippet	53	0,0	0,0	100,0	100,0

Fonte: Adaptado de MONOBE *et al.* (2015)

Dekel *et al.* (2017) analisaram 1416 cães de sete raças puras e oito raças que apresentavam cruzamentos em Israel, confirmando que os dados encontrados assemelham com os estudos já presentes na literatura mundial, com exceção ao fato de que, Border Collies puros apresentaram taxas maiores de alelos mutados (MM) enquanto Rough Collies apresentaram as

menores taxas de mutação (Tabela 3). Além disso, em Dekel *et al.* (2017), afirmam que a prevalência de mutação é maior quando se trata de um cruzamento entre raças que já são propensas a apresentarem a deleção.

**Tabela 3** - Raças onde detectou-se a deleção no gene MDR-1

<b>Raças estudadas</b>	<b>Nº</b>	<b>MM (%)</b>	<b>Mm (%)</b>	<b>mm (%)</b>	<b>Total</b>
Australian Sheperd Pure	145	9,0	44,8	46,2	100,0
Australian Sheperd Crosses	32	0,0	15,6	84,4	100,0
Border Collie Pure	261	2,3	5,0	92,7	100,0
Border Collie Crosses	183	0,0	6,0	94,0	100,0
Border Collie X Australian Sheperd Pure	5	0,0	20,0	80,0	100,0
Rough Collie Pure	20	5,0	45,0	50,0	100,0
Rough Collie Crosses	49	2,0	4,1	93,9	100,0
German Sheperd Pure	21	0,0	4,8	95,2	100,0
White Swiss Sheperd Pure	12	8,3	16,7	75,0	100,0
Shetland Sheepdog Pure	13	0,0	53,8	46,2	100,0
Old English Sheepdog Pure	4	0,0	75,0	25,0	100,0

**Fonte:** Adaptado de DEKEL, *et al.* (2017).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A glicoproteína-P apresenta importância na absorção celular dos xenobióticos e se relaciona com a participação na predisposição às doenças. Há a necessidade de uma atenção maior quanto a prescrição de ivermectina em cães, visto que, embora existam animais normais que não apresentam a mutação no gene MDR1, ao carregar um alelo para a mutação, essa deleção pode surgir afetando a prole, o que se torna um grande problema para criadores da raça.

Estudos clínicos demonstram que um animal pode reagir de formas diferentes durante um tratamento mesmo que, dentro de uma população, determinado medicamento é bem tolerado. Uma das explicações para esse caso é devido às características individuais inerente ao próprio animal – da mesma forma que há fármacos que devem ter o aumento em dose para alcance do efeito desejado – há indivíduos onde a mínima dose já é capaz de resultar em efeitos adversos.

Houve um consenso em todos os estudos que incluíram a raça Collie que, ao menos um dos indivíduos apresentaram a mutação do gene MDR1, confirmando a necessidade de mais cuidados com esta raça. Com isso, é importante conscientizar os tutores a levarem seus animais ao médico veterinário, para a adequação da melhor terapia ao paciente, reduzindo possíveis casos de intoxicações com o uso empírico de medicamentos.

A utilização de testes moleculares possibilita a detecção genética dos alelos mutantes, apresentando uma grande vantagem em relação a avaliação fenotípica do cão, o que permite uma conduta terapêutica individual e com maiores taxas de sucesso, já que analisar animais apenas

pelo fenótipo não é seguro. Porém, os entraves são a urgência do tratamento e os valores destes testes.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M.A.O; AYRES, M.C.C. Agentes antinematódeos. In: SPINOSA, H. S.; GONIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, p.517-531.
- DEKEL, Y. *et al.* Frequency of canine nt230 (del4) MDR1 mutation in prone pure breeds, their crosses and mongrels in Israel – insights from a worldwide comparative perspective, **BMC Veterinary Research**, v.13, n.333, p.1-8, 2017.
- DOWLING, P. Pharmacogenetics: It's not just about ivermectin in collies, **Canadian Veterinary Journal**, v.47, n.12, p.1165-1168, 2006.
- FIRDOVA, Z., *et al.* The prevalence of ABCB1:c.227\_230delATAG mutation in affected dog breeds from European countries. **Research in Veterinary Science**, v.106, p.89-92, 2016.
- HUGNET, C., *et al.* Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of collies from France, **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, v.4, 227–229, 2004.
- MONOBE, M. M. S. **Diagnóstico molecular da alteração mutagênica nt 230 (del4) no gene MDR1 em cães**. 2011. 20f. Trabalho de Conclusão de Curso - Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2011.
- MONOBE, M. M., *et al.* Frequency of the MDR1 mutant allele associated with multidrug sensitivity in dogs from Brazil. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, v.6, p. 111–117, 2015.
- MORADOR, R. S. **Intoxicação por lactonas macrocíclicas em cães e gatos**. 2011. 19f. Trabalho de Conclusão de Curso - Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
- NATALINI, C. C., *et al.* Multi-drug resistance gene (MDR1) and opioid analgesi in horses. **Ciência Rural**, v. 36, n. 1, 2006.
- NEFF, M. W., *et al.* Breed distribution and history of canine mdr1-1Δ a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. In: NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, **Proceedings [...]** v. 101, n. 32, p. 1725–1730, 2004.
- PIMPÃO, C. T. Avaliação dos efeitos toxicológicos da ivermectina em cães. **Revista Acadêmica**, Curitiba, v.3, n.4, p. 19-24, 2005.
- RISA, G. B., *et al.* The search for the mdr1-1Δ mutation of the MDR1 gene in four canine breeds in Uruguay (preliminary study). **Revista Mvz Córdoba**, v. 20, n.1, p. 4482-4487, 2015.

---

SALGADO, R. A. C; CASTANO, E. Evaluación de la mutación ABCB1-1Δ en perros Y sus implicaciones terapéuticas Y toxicológicas. **Biosalud**, v.13, n. 1, p. 65 – 75, 2014.

SHAROM, F. J. ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance, **Pharmacogenomics**, v.9, n.1, p. 105–127, 2008.

SILVA, C. R., *et al.* Mutação MDR1-nt230(del4) em cães da raça Collie. **Revista de Iniciação Científica da ULBRA**, p.23-28, 2011.

SINDAN - Sindicato Nacional Da Indústria De Produtos Para Saúde Animal –. Disponível em: <http://www.sindan.org.br/mercado-brasil/> Acesso em 23 abr 2020.