



Dra. Karine G. Baja, Universidade Luterana do Brasil, Curso de Medicina
**UMA VISÃO MAIS ABRANGENTE DA SENSIBILIDADE DOS CÃES
COLLIE À IVERMECTINA – CUIDADOS TERAPÊUTICOS DE RAÇAS
PREDISPOSTAS A ESSA MUTAÇÃO**

Veterinária, Professora de Fisiologia Veterinária

Cães Collies, e raça descendentes, como Border Collie, Sheepdog, Pastor de Shetland, entre outras, possuem uma alta incidência de uma mutação no gene MDR1, denominada MDR1 nt230(del4). O MDR1, também conhecido como ABCB1 é o gene que traduz a P-glicoproteína (P-gp), uma proteína de membrana celular transportadora de múltiplos fármacos. A P-gp contribui para a função de barreira de vários tecidos e órgãos, funcionando como uma bomba de efluxo para muitos substratos medicamentosos. Diminuição na expressão desta proteína é associada à sensibilidade a fármacos. Animais homocigotos para a mutação apresentam a supressão total de uma P-gp funcional o que leva a intoxicação ou intensificação dos efeitos adversos aos fármacos que esta proteína tem como substratos, e um animal heterocigoto apresenta uma maior sensibilidade a estes, devido a uma diminuição na expressão proteica. Muitos medicamentos utilizados na medicina veterinária foram identificados como substratos da P-gp, a ivermectina é o mais conhecido, mas vincristina, vinblastina, doxorubicina, morfina, ranitidina, tetraciclina, dexametazona e muitos outros também são substratos. Desta forma, este artigo tem o objetivo de elucidar a importância da P-gp, assim como divulgar as raças propensas à mutação e os fármacos que não devem ser utilizados ou devem ser utilizados com cautela, em doses mais baixas.

Palavras-chave: MDR1; P-gp; Collie.

INTRODUÇÃO

A resistência a múltiplas drogas (MDR) foi inicialmente observada em células tumorais na década de 60. Na década de 70, foi demonstrado que o acúmulo de fármacos em tecidos não depende somente de sua capacidade de penetrar nas células, mas também da sua capacidade de sair delas. Dano (1973) realizou um estudo em uma cultura de células tumorais e observou que ocorria uma acentuada diminuição da concentração do fármaco no interior destas células, fato observado em menor intensidade nas células normais (*wild type*), sugerindo uma extrusão ativa da medicação nos dois tipos celulares de modo diferenciado. Juliano e Ling (1976) conseguiram isolar uma glicoproteína de

membrana a partir de uma cultura de células ovarianas de hamster chinês resistentes à colchicina (CH^R). Essa proteína isolada foi então denominada P-glicoproteína (P-gp). O gene responsável pela expressão da P-gp é o MDR1, também conhecido como ABCB1 (SCHINKEL, 1997).

A P-gp é uma importante proteína de transporte, sendo identificada em diversos tecidos. Conforme a localização anatômica, a função de proteção da P-gp pode ocorrer em três estágios: 1) a P-gp limita a absorção de fármacos administrados por via oral, por sua expressão nos enterócitos; 2) após absorção do fármaco, a P-gp promove sua eliminação pela bile ou renal por sua expressão nas membranas dos canalículos hepáticos e na membrana luminal do túbulo proximal nos néfrons; 3) uma vez atingido a célula alvo, a P-gp limita a concentração do fármaco nas células (FROMM, 2004). A P-gp age protegendo os tecidos às medicações possivelmente tóxicas e prevenindo o acúmulo de fármacos em órgãos mais sensíveis (FROMM, 2004; KUDZI et al., 2010; TANABE et al., 2001).

A proteína já foi identificada na espécie humana, em camundongos, ratos, cães, equinos, bovinos, macacos (LINARDI e NATALINI, 2006), cobaios (SAITO et al., 1997), ovelhas (BOUGOIN et al., 2008), gatos (VAN DER HADEN et al., 2009). A estrutura da P-gp apresenta alto grau de semelhança entre as espécies, nos camundongos há 87% de homologia com a proteína da espécie humana (ALLER et al., 2009).

1 MECANISMO DE TRANSPORTE DA P-GP

A P-gp funciona como uma bomba de efluxo celular, de maneira que, a partir da hidrólise de ATP, transporta para fora da célula uma série de substratos dos seus domínios intracelulares para os extracelulares (DEAN et al., 2001; FROMM, 2004; UEDA et al., 1987). A P-gp possui uma grande cavidade interna que fica aberta para o citoplasma e para a camada lipídica interna da membrana. A proteína possui dois portais, locais de ligação dos substratos para o seu transporte. A partir de estudos utilizando marcadores moleculares, evidenciou-se que a proteína permite o acesso de substratos hidrofóbicos diretamente da membrana, durante sua difusão para o interior da célula (ALLER et al., 2009).

Da mesma maneira, substâncias anfipáticas também são interceptadas durante a sua passagem pela membrana celular (Figura 1). Estas substâncias são removidas da célula antes mesmo de atingirem o citoplasma. Esse mecanismo propicia um acúmulo das substâncias transportadas na interface lipídio-água da porção externa da membrana (GUTMANN et al., 2009).

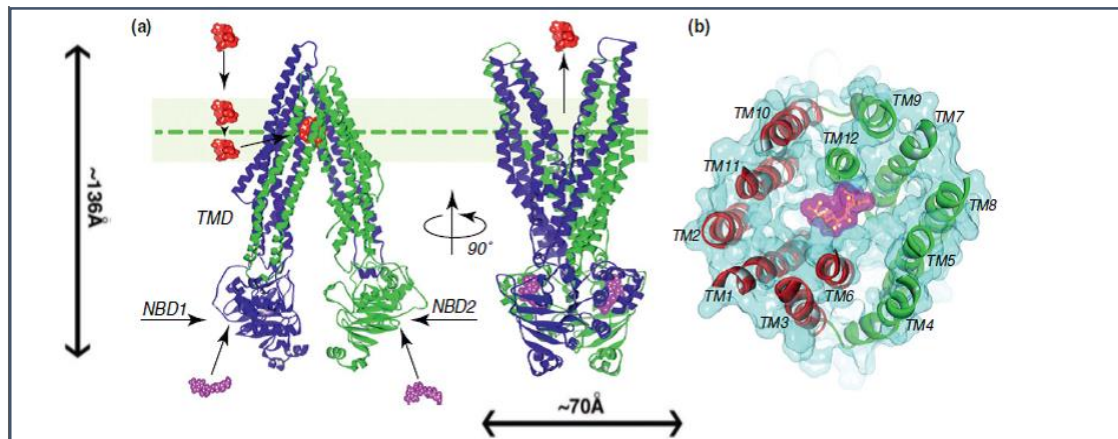


Figura 1. (a) Ciclo de transporte do efluxo de substratos pela P-gp. O substrato é representado na cor vermelha e o ATP na cor roxa. (b) Proteína vista de cima, com suas 12 porções transmembrana (TM) e a porção central demonstrando o local de ligação com o substrato ou inibidor. A P-gp possui tamanho de cerca de 70 Å de diâmetro (no plano da membrana) por 136 Å altura (perpendicular à membrana)

Fonte: Chen et al., 2012 (modificado).

2 SUBSTRATOS E INIBIDORES DA P-GLICOPROTEÍNA

A P-gp pode interagir com um grande número de compostos estruturalmente diversos, sugerindo múltiplos sítios de ligação. De acordo com as interações, estes compostos podem ser classificados em três categorias: substratos, inibidores e moduladores. Substratos são aqueles ativamente transportados pela P-gp, enquanto que aqueles que comprometem a função de transporte são classificados como inibidores. Os moduladores não interagem com os mesmos sítios de ligação dos substratos, mas reduzem a afinidade dos substratos à proteína, sendo o efeito biológico dos inibidores e moduladores muito semelhante (CHEN et al., 2012).

Alguns ligantes interagem com o transportador como molécula simples, mas alguns interagem em pares. A ligação do substrato com um sítio de ligação aumenta a interação no outro sítio (GUTMANN et al., 2009).

Inibidores como o verapamil são substratos para o transportador e inibem a função de transporte de um modo competitivo sem interromper o ciclo catalítico da P-gp. Outros agentes moduladores, como a ciclosporina-A, inibem o transporte por interferirem com o reconhecimento do substrato e a hidrólise de ATP. Devido a alguns dos fármacos inibidores serem substratos para a bomba, altas concentrações destes compostos podem ser necessárias para permitir o acúmulo de drogas citotóxicas em células que “superexpressam” a P-gp (MORONI et al., 2008). Alguns protocolos quimioterápicos utilizados em neoplasias fazem uso deste princípio, utilizando concomitantemente fármacos inibidores, como a ivermectina, aumentando então a concentração do fármaco antineoplásico na célula tumoral (POULIOT et al., 1997). A potência dos inibidores normalmente depende da droga citotóxica para a qual a resistência está sendo sensibilizada, por exemplo, o verapamil é um potente inibidor da resistência de daunorrubicina, paclitaxel, e vinblastina, enquanto a ciclosporina-A é um melhor inibidor de resistência a colchicina (MORONI et al., 2008). Kukanich et.al (2005) realizaram estudo com 6 cães, utilizando o cetoconazol como inibidor da P-gp na administração de metadona e este mostrou-se fraco inibidor, aumentando a absorção da metadona (substrato da P-gp) em apenas um dos cães do experimento.

A P-gp possui um amplo espectro de substratos, tão pequeno quanto 330 daltons até 4000 daltons, incluindo antiparasitários, antineoplásicos, glicocorticoides, analgésicos e glicosídeos cardíacos (BAARS et al., 2008). A maioria dos substratos da P-gp são hidrofóbicos, sendo que vários possuem anéis aromáticos (ALLER et al., 2009). Estudos demonstram a relevância da P-gp na farmacocinética e disposição de muitos fármacos, pois sua expressão limita o acesso de medicações ao tecido alvo e interfere com a absorção intestinal quando administrados pela via oral (MEALEY, 2004; KUKANICH, et al., 2005). Vários substratos da P-gp são identificados a cada ano. Na Tabela 1 são citados alguns substratos e inibidores da P-gp.

Tabela 1- Fármacos substratos e inibidores da P-gp

Substratos da P-gp

Antagonista β adrenérgico: Bunitrolol Carvedilol Celiprolol Talinolol Reserpina	Antiinflamatório: Colchicina	Bloqueadores de canal de Ca^{2+}: Diltiazem Mibefradil Nicardipina Verapamil	Inibidores das proteases do HIV: Amprenavir Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Antiácidos: Cimetidina Ranitidina	Antifúngico Itraconazol	Bloqueadores Neuromusculares: Vecurônio	Opioides: Azimalodina Fentanil Loperamida Metadona Morfina Pentazicina
Antialérgicos: Fexofenadina Terfenadine	Antineoplásicos: Actinomicina Daunorrubicina Docetaxel Doxorrubicina Etoposide Imatinib Irinotecan Mitomicina C	Cardiotônicos Digitoxina Digoxina	Psicotrópicos: Amitriptilina Carbamezepina Felbamato Fenitoína Fenobarbital Flufenazina Gabapentina Lamotrigina Perfenazina Topiramato
Antiarrítmicos: Amiodarona Quinidina Propafenona	Paclitaxel Tamoxifen Tapotectan Teniposida Vinblastina Vincristina Vindesina	Esteroides: Aldosterona Corticosterona Cortisol Dexametazona Hidrocortisona Metilprednisolona Progesterona	
Antibacterianos: Cefazolina Cefoperazon Eritromicina Esparfloxacina Fenoxazina Gramicidina Levofloxacina Rifampicina Tetraciclina Valinomicina	Antieméticos: Domperidona Ondansetrona	Imunossupressores: Ciclosporina A Sirolimus Tacrolimus	
	Antiparasitário Ivermectina		

Inibidores da P-gp

Alcaloides Colchicina Reserpina Staurosporina	Estruturas com anéis tricíclicos Acetato de resurfina Acridina Fenantrolina Fenotiazina Fenoxazina Quinacrina Xantene	Neurolépticos Fenotiazinas Flufopentixol Tioxanteno	Outros Cetoconazol Ciclosporina Cloroquina Ivermectina Quinidina Primaquina Valspodar Verapamil
		Peptídeos Prenilcisteínas	

Lista baseada em revisão bibliográfica (BRINKMANN e EICHELBAUM, 2001; GONZALEZ, 2006; GOTTESMAN e PASTAN, 1988 MEALEY, 2004)

3 EXPRESSÃO TECIDUAL DO MDR1

A P-gp está presente principalmente em tecidos excretores, como fígado e rins, promovendo a eliminação de fármacos na bile e urina; em tecidos que funcionam como barreiras, como intestino, endotélio vascular cerebral, testicular, ovariano e placenta. Fojo et al. (1987) identificaram a expressão do gene MDR1 em uma grande escala nos rins e glândulas adrenais, em uma média escala nos pulmões, fígado, jejuno, cólon e reto e em escalas menores em outros tecidos como coração, subcutâneo, pele, baço, medula óssea, e medula espinhal. Couture et al. (2006) através de ampla revisão da expressão da P-gp no tecido cardíaco demonstraram a importância desta proteína como barreira de defesa para o miocárdio, semelhante à hemato-encefálica. O uso concomitante de medicações utilizadas para a insuficiência cardíaca com outros substratos da P-gp pode causar interações medicamentosas importantes.

Células sanguíneas mononucleadas também expressam a P-gp, permitindo a pesquisa de sua expressão a partir de sangue periférico (ROBEY et al., 2006; TURRIZIANI et al., 2008). A presença da P-gp em linfócitos T e B, monócitos, macrófagos e células NK (*natural killer*) tem como provável função fisiológica a liberação de citocinas. Células tronco da medula óssea também expressam a P-gp, tendo nestas a provável função de proteção celular contra agentes tóxicos (GUPTA e GOLLAPUDI, 1993).

Recentemente foi realizado um estudo em cães, nos quais identificaram uma expressão elevada de P-gp na conjuntiva ocular, e em níveis menores na córnea (HARITOVA et al., 2013).

A exposição a fármacos substratos da P-gp aumenta a expressão celular da mesma. Couture et al. (2006) constataram, após revisão de diversas publicações, que este mecanismo de *up-regulation* pode ser correlacionado a um aumento da expressão gênica ou a um aumento do tempo de meia vida da proteína.

4 MUTAÇÃO MDR1 NT230(DEL4) EM CÃES

Preston (1983) e Seward (1983) fizeram os primeiros relatos de intoxicações de cães Collie à ivermectina. Uma intoxicação acidental com ivermectina matou muitos camundongos de uma linhagem *knockout* para o gene MDR1 (SCHINKEL et al., 1994).

As ivermectinas são utilizadas como parasiticida por levarem a uma paralisia da musculatura dos invertebrados, por ativação de canais de cloreto presentes no sistema nervoso periférico dos invertebrados (ROULET et al., 2003). A ivermectina não causa paralisia nos vertebrados, pois nestes, a P-gp presente na barreira hematoencefálica impede sua ação nos canais de cloreto controlados pelo glutamato presentes apenas no SNC (NEFF et al., 2004).

Mealey et al. (2001) fez um mapeamento gênico do MDR1 em cães que apresentavam sensibilidade à ivermectina, revelando uma deleção de 4 pares de base no exon 4, denominando a mutação como MDR1 nt230 (del4), também conhecida como MDR1-1 Δ ou ABCB1-1 Δ (NEFF et al., 2004). Sendo assim, a diminuição ou ausência da P-gp que ocorre em cães com a mutação deixa estes animais suscetíveis a intoxicações graves por ivermectina. Essa deleção resulta em códons *stop* prematuros, a sequência de aminoácidos traduzida equivale a menos de 10% da P-gp. Sendo assim, homozigotos para a mutação não expressam a P-gp, mostrando alta sensibilidade a vários substratos deste transportador, tais como moxidectina, milbemicina, acepromazina, butorfanol, digoxina, vincristina e loperamida (GRAMER et al., 2010).

Neff et al. (2004) realizaram um estudo filogenético baseado em relatos de raças que apresentaram intoxicações a medicações e em linhagens Collie descendentes. Neste estudo, após a análise genética de mais de 4000 cães, 7 raças da linhagem dos Collies e duas raças da linhagem dos galgos apresentaram pelo menos um alelo mutante. Após análise da origem de cada raça que apresentava a mutação, os pesquisadores chegaram à conclusão que esta teria iniciado a partir de um ancestral comum que vivia na Grã-Bretanha anteriormente ao ano de 1873, ano em que iniciou o isolamento genético das raças.

A Tabela 2 lista as raças de cães que apresentaram a mutação MDR1 nt230 (del4) em três estudos de diferentes países. A Figura 2 ilustra as diferentes raças citadas.

Tabela 2- Raças de cães que apresentaram a mutação MDR1 nt230 (del4) comprovada por análise gênica, frequência encontrada de alelos mutantes em três estudos em diferentes países.

RAÇA	Frequência do alelo mutante (%)		
	Neff et al., 2004 EUA n = 4000	Gramer et al., 2010 Alemanha n= 6544	Kawabata et al., 2005 Japão n= 193
Australian Shepherd	16,6	22	33,3
Australian Shepherd mini	25,9	24	-
Border Collie	-	1	-
Collie	54,6	59	58,3
English Shepherd	7,1	-	-
Longhaired Whippet	41,6	45	-
McNab	17,1	-	-
Old English Sheepdog	3,6	4	-
Pastor de Shetland	8,4	30	1,2
Pastor Branco Suíço	-	14	-
Silken Windhound	17,9	-	-
Wäller	-	17	-
Mestiço Collie	-	8	-
SRD	-	2	-

Na Universidade Estadual de Washington, nos Estados Unidos, o grupo de pesquisa que identificou a mutação MDR1nt230(del4) em cães oferece o serviço de genotipagem de cães para a referida mutação a partir de *swab* bucal. No Brasil, Baja (2013) avaliou a mutação MDR1 em 20 cães da raça Collie, dos quais 70% apresentaram a mutação canina MDR1 nt230 (del4).

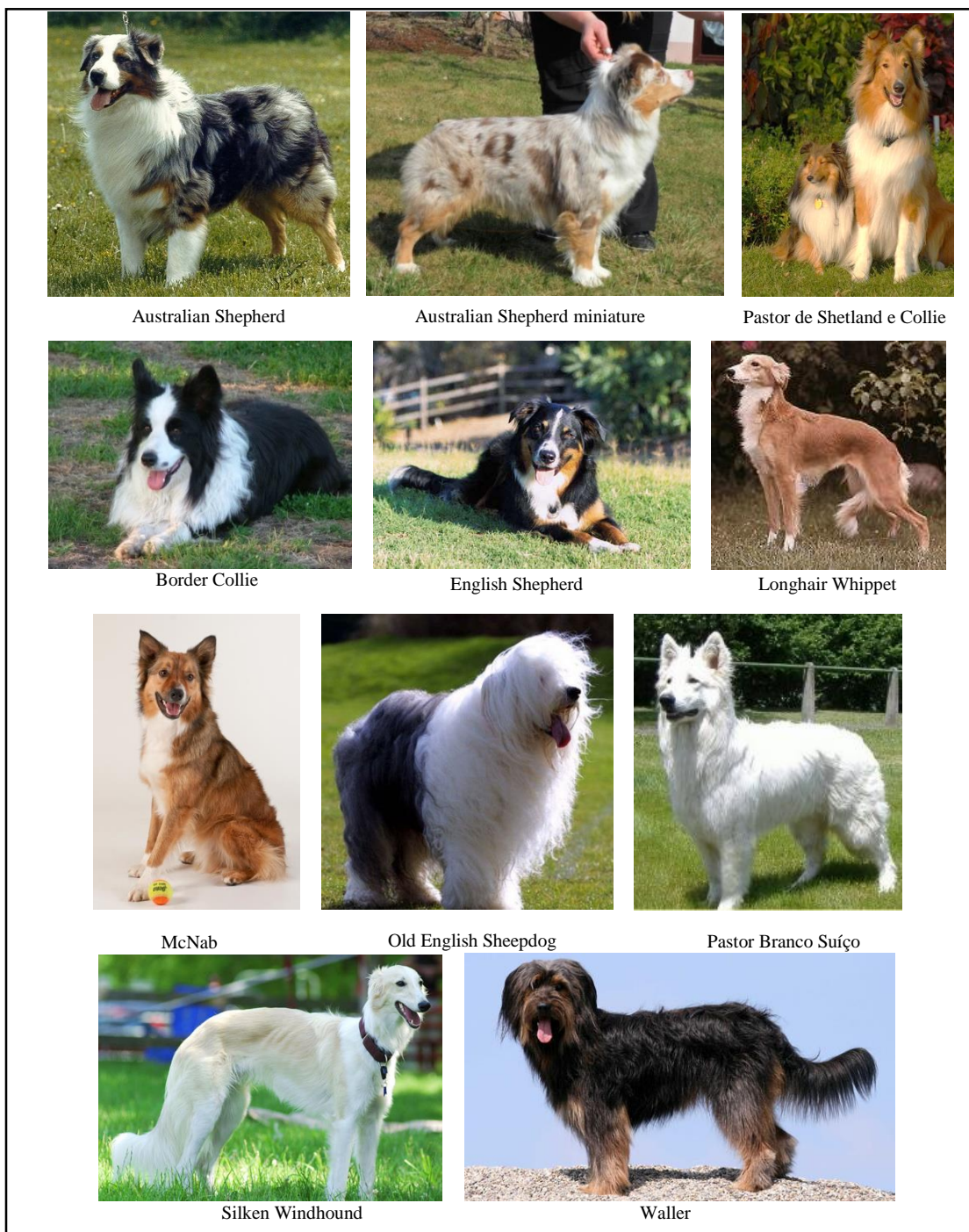


Figura 2. Raças de cães com identificação da mutação MDR1nt230 (del4).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A genotipagem para a mutação do MDR1 em raças descendentes de Collie, assim como SRDs fenotipicamente semelhantes a estas raças, é importante para avaliar o maior risco de intoxicações por fármacos comumente utilizados na prática terapêutica da medicina veterinária.

Foram descritas diversas intoxicações graves em cães homocigotos para a mutação MDR1 nt230 (del4). A sensibilidade à ivermectina de Collies tem sido amplamente relatada ao longo dos anos e correlacionada aos Collies, levando à morte na maioria das vezes (HOPPER et al., 2002; PAUL et al., 1987; PULLIAM et al., 1985; TRANQUILLI et al., 1989). Também foram descritos efeitos neurotóxicos graves após o uso de doses terapêuticas únicas de moxidectina (GEYER et al., 2005) e doramectina (YAS-NATAN et al., 2003), fármacos antiparasitários da classe das avermectinas; assim como loperamida, um opioide utilizado como antidiarreico; e dexametasona, anti-inflamatório corticoide amplamente utilizado na veterinária (MEALEY et al., 2007).

Indivíduos heterocigotos para a mutação possuem uma sensibilidade maior que indivíduos sem a mutação. Substratos da P-gp como a vincristina, vimblastina e doxorubicina provocaram efeitos adversos neurotóxicos em cães com um alelo mutante e um normal para o gene MDR1 (MEALEY et al., 2003).

Fármacos como a vincristina e vimblastina são amplamente utilizados como terapia antineoplásica em cães. Krugman et al. (2011) foi relatado o caso de um Collie realizando tratamento quimioterápico com vincristina que apresentou graves sinais neurológicos, tais como automutilação, ataxia, déficit proprioceptivo e dor ortopédica grave, além de vômito, diarreia e inapetência. Após teste gênico, se identificou a mutação MDR1 nt 230 (del4).

A sensibilidade de cães a fármacos substratos da P-gp não fica restrita apenas a raça Collie, tampouco ao substrato ivermectina, desta maneira a determinação de um status gênico frente à mutação canina do gene MDR1 torna-se uma ferramenta indispensável para a individualização terapêutica dos pacientes, evitando possíveis intoxicações e reações adversas medicamentosas, além de auxiliar na monitoração da mutação frente aos criadores das raças predispostas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLER, S.G.; YU, J.; WARD, A.; WENG, Y.; CHITTABOINA, S.; ZHUO, R.; HARRELL, P.M.; TRINH, Y.T.; ZHANG, Q.; URBATSCH, I.L.; CHANG, G.

Structure of P-Glycoprotein Reveals a Molecular Basis for Poly-Specific Drug Binding. **Science**, v.323, p.1718-1722, 2009.

BAARS, C. LEEB, T.; VON KLOPMANN, T.; TIPOLD, A.; POTSCHKA, H. Allele-specific polymerase chain reaction diagnostic test for the functional MDR1 polymorphism in dogs. **The Veterinary Journal**, v.177, p.394-397, 2008.

BAJA, K.G. **Farmacocinética do cloridrato de tramadol de liberação prolongada administrado por via oral em cães com a mutação nt230(del4) no gene MDR1**. 2013.137p. Tese de Doutorado em Ciências Biológicas: Fisiologia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

BOUGOIN, S.; LOMET, D.; KERBOEUF, D.; LE VERNE, Y.; MALPAUX, B; THIERY, J.C. Evidence that the choroids plexus in female sheep express P-glycoprotein. **Neuro Endocrinology Letters**, v.29, n.4, p.438-442, 2008.

CHEN, L.; LI, Y.; YU, H.; ZHANG,L.; HOU, T. Computational models for predicting substrates or inhibitors of P-glycoprotein. **Drug Discovery Today** , v.17, n.7/8, 2012.

COUTURE,L.; NASH,J.A.; TURGEON,J. The ATP-Binding Cassette Transporters and Their Implication in Drug Disposition: A Special Look at the Heart. **Pharmacological Reviews**. v.58, n.2, p.244-258, 2006.

DANO, K. Active outward transport of daunomycin in resistant Ehrlich ascites tumor cells. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.323, p.466–483, 1973.

DEAN, M.; HAMON, Y.; CHIMINI, G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. **Journal of Lipid Research**. v. 42, p. 1007-1017, 2001.

FOJO, A.T., UEDA, K.; SLAMON, D.J.; POPLACK, D.G.; GOTTESMAN, M. M.; PASTAN, I. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues(cancer chemotherapy/doxorubicin/vinblastine) **Proceeding of the National Academy of Science of United States of America**, v. 84, p. 265-269, 1987.

FROMM, M.F. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. **TRENDS in Pharmacological Sciences**. v.25, n.8, p.423-429, 2004.

GEYER, J.; DÖRING, B.; GODOY, J.R.; MORITZ, A.; PETZINGER, E. Development of a PCR-based diagnostic test detecting a nt230(del4) MDR1 mutation in dogs: verification in a moxidectin-sensitive Australian Shepherd. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.28, p.95–99, 2005.

GRAMER, I.; LEIDOLF R.; DÖRING, B., KLINTZSCH, S.; KRÄMER, E.M.; YALCIN, E.; PETZINGER E.; GEYER, J. Breed distribution of the nt230(del4) MDR1 mutation in dogs. **The Veterinary Journal** (2010), doi:10.1016/j.tvjl.2010.06.012

GUPTA, S.; GOLLAPUDI, S. P-Glycoprotein (*MDR 1* Gene Product) in cells of the immune system: its possible physiologic role and alteration in aging and human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection. ***Journal of Clinical Immunology***. v. 13, n. 5, p.289-301, 1993.

GUTMANN, D.A.P. et al. Understanding polyspecificity of multidrug ABC transporters: closing in on the gaps in ABCB1. ***Trends in Biochemical Sciences***. v.35, n.1, p.36-42, 2009.

HARITOVA, A.M. ABC Transporters in the Eyes of Dogs and Implications in Drug Therapy. ***Current Eye Research***, v.38, n.2, p.271-277, 2013.

HOPPER, K.; ALDRICH, J.; HASKINS, S.C. Ivermectin toxicity in 17 collies. ***Journal of Veterinary Internal Medicine***. v.16, p.89-94, 2002.

JULIANO, R.L.; LING, V. A Surface Glycoprotein Modulating Drug in Chinese Hamster Ovary Cell Mutants Permeability. ***Biochimica et Biophysica Acta***, v.455, p.152-162, 1976.

KRUGMAN, L.; BRYAN, J.N.; MEALEY, K.L.; CHEN, A. Vincristine-induced central neurotoxicity in a collie homozygous for the ABCB1 Δ mutation. ***Journal of Small Animal Practice***, v.53, n.3, p.185-187, 2011.

KUDZI,W.; DODOO, A.; MILLS, J.J. Genetic polymorphisms in MDR1, CYP3A4 and CYP3A5 genes in a Ghanaian population: a plausible explanation for altered metabolism of ivermectin in humans? ***BMC Medical Genetics***. 2010. doi:10.1186/1471-2350-11-111

KUKANICH, B.; LASCELLES, B.D.X.; AMAN, A. M.; MEALEY, K. L.; PAPICH M. G. The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, P-glycoprotein, and gastric acid secretion on their oral bioavailability of methadone in dogs. ***Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics***, v.28, p.461-466, 2005.

LINARDI, R.L.; NATALINI, C.C. Influência do gene de resistência múltipla (MDR1) e da P-glicoproteína na farmacocinética e farmacodinâmica de drogas terapêuticas. ***Ciência Rural***, v.36, n.1, p.336-41, 2006.

MEALEY, K.L.; BENTJEN, S.A.; GAY, J.M.; CANTOR, G.H. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. **Pharmacogenetics**. v.11, n.8, p.727-733, 2001.

MEALEY, K. L.; NORTHRUP, N.C.; BENTJEN, S.A.: Increased toxicity of P-glycoprotein-substrate chemotherapeutic agents in a dog with the MDR1 deletion mutation associated with ivermectin sensitivity. ***Journal of the American Veterinary Medical Association***, v.223, p.1453–1455, 2003

MEALEY, K.L. Therapeutic Implications of the MDR-1 Gene. ***Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics***, v.27, p.257-264, 2004.

MEALEY, K. L.; GAY, J. M.; MARTIN, L. G.; WAITING, D.K. Comparison of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in MDR1-1D and MDR1 wildtype dogs. ***Journal of Veterinary Emergency and Critical Care***, v.17, p.61–66, 2007.

MORONI, A.C. et al. Efeitos da ciclosporina a sobre a função renal de cães da raça Golden Retriever normais ou afetados pela distrofia muscular. ***Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science***, v. 45, n. 5, p. 371-78, 2008.

NEFF, M.W.; ROBERTSON, K.R.; WONG, A.K.; SAFRA, N. ; BROMAN, K.W.; SLATKIN, M.; MEALEY, K.L.; PEDERSEN, N.C. Breed distribution and history of canine *mdr1-1Δ*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. ***Proceedings of the National Academy of Sciences***, v. 101, n. 32, p.11725-11730, 2004.

PAUL, A. J.; TRANQUILLI, W.J.; SEWARD, R.L. Clinical observations in Collies given ivermectin orally. ***American Journal of Veterinary Research***, v.48, p.684-685, 1987.

POULIOT, J.F.; L'HEUREUX, F.; LIU, Z.; PRICHARD, R.K.; GEORGES, E. Reversal of P-Glycoprotein-Associated Multidrug Resistance by Ivermectin. ***Biochemical Pharmacology***, v. 53, p. 17-25, 1997.

PRESTON, J.M. Adverse reactions to unapproved applications. ***Veterinary Record***, v.112, n.12, p.286, 1983.

PULLIAM, J.D.; SEWARD, R.L.; HENRY, R. T.; STEINBERG, S.A. Investigating ivermectin toxicity in Collies. ***Veterinary Medicine***, v.80, p. 36-40, 1985:

ROBEY, R.W.; ZHAN, Z.; PIEKARZ, R.L., KAYASTHA, G.L.; FOJO, T.; BATES, S.E. Increased MDR1 expression in normal and malignant peripheral blood mononuclear cells obtained from patients receiving depsipeptide (FR901228, FK228, NSC630176). ***Clinical Cancer Research***, v.12, n.5, p. 1547-1555, 2006.

ROULET, A.; PUEL, O.; GESTA, S.; LEPAGE, J.F.; DRAG, M; SOLL, M.; ALVINERIE, M.; PINEAU, T. MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. ***European Journal of Pharmacology***. v.460, p.85-91, 2003.

SAITO, T.; ZHANG Z.J.; TSUZUKI, H.; OHTSUBO, T.; YAMADA, T.; YAMAMOTO, T.; SAITO, H. Expression of P-glycoprotein in inner ear capillary endothelial cells of the guinea pig with special reference to blood–inner ear barrier. ***Brain Research***, v.767, p. 388-392, 1997.

SCHINKEL, A.H. The physiological function of drug-transporting P-glycoproteins. ***Seminars in Cancer Biology***, v.8, p.161–170, 1997.

SCHINKEL, A.H.; SMIT, J.J.; VAN TELLINGEN, O.; BEIJNEN, J.H.; WAGENAAR, E.; VAN DEEMTER, L.; MOL, C.A.; VAN DER VALK, M.A.;

ROBANUS-MAANDAG, E.C.; RIELE, H.P. et al. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. **Cell**, v.77, n. 4, p.491-502, 1994.

SCHINKEL, A.H.; MAYER, U.; WAGENAAR, E.; MOL, C.A.A.M.; DEEMTER, L.V.; SMIT, J. J. M.; VAN DER VALK, M.A.; VOORDOUW, A.C.; SPITS, H.; TELLINGEN, O.V.; ZIJLMANS, J.M.J.M.; FIBBE, W.E.; BORST, P. Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking *mdr1*-type (drug-transporting) P-glycoproteins. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 94, p. 4028–4033, 1997.

SEWARD, R.L. Reactions in dogs given ivermectin. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 183, n. 5, p.493, 1983.

TANABE, M.; IEIRI, I.; NAGATA, N.; INOUE, K.; ITO, S.; KANAMORI, Y.; TAKAHASHI, M.; KURATA, Y.; KIGAWA, J.; HIGUCHI, S.; TERAKAWA, N.; OTSUBO, K. Expression of P-glycoprotein in Human Placenta: Relation to Genetic Polymorphism of the Multidrug Resistance (MDR)-1 Gene. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. v. 297, n.3, p. 1137-1143, 2001.

TRANQUILLI, W. J.; PAUL, A.J.; SEWARD, R.L. Ivermectin plasma concentrations in Collies sensitive to ivermectin-induced toxicosis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 50, p.769-770, 1989.

TURRIZIANI, O.; GIANOTTI, N.; FALASCA, F.; BONI, A.; VESTRI, A.R.; ZOCCOLI, A.; LAZZARIN, A.; ANTONELLI, G. Expression levels of MDR1, MRP1, MRP4, and MRP5 in peripheral blood mononuclear cells from HIV infected patients failing antiretroviral therapy. **Journal of Medical Virology**. v.80, p.766–771, 2008.

UEDA, K.; CARDARELLI C.; GOTTESMAN, M.M.; PASTAN, I. Expression of a full-length Cdna for the human “MDR1” gene confers resistance to colchicine, doxorubicin, and vinblastine. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.84, p. 3004-3008, May 1987.

VAN DER HADEN, S.; CHIERS, K.; DUCATELLE, R. Tissue distribution of p-glycoprotein in cats. **Anatomia Histologia Embryologia**, v. 38, n.6, p.455-460, 2009.

YAS-NATAN, E.; SHAMIR, M.; KLEINBART, S.; AROCH, I. Doramectin toxicity in a collie. **Veterinary Record**, v.153, p.718–720, 2003