



## MUTAÇÃO DO GENE MDR1

### INTRODUÇÃO

O gene MDR1 é responsável pela expressão da glicoproteína P, que é uma proteína transmembrana envolvida no processo de absorção, distribuição e excreção de diversos fármacos no organismo.

Ela funciona como uma bomba de efluxo, realizando o transporte de moléculas do meio intracelular para o meio extracelular. Dessa forma, a glicoproteína P funciona como um mecanismo de proteção, limitando a absorção de determinados metabólitos e promovendo a eliminação destes compostos pela urina ou bile.

A glicoproteína P está presente nos néfrons, hepatócitos, enterócitos, células hematopoiéticas e nos capilares do sistema nervoso central, integrando a barreira hematoencefálica e, portanto, tendo um papel crucial para evitar a neurotoxicidade associada à administração de fármacos.

A mutação do gene MDR1 está associado à mudança da sequência de nucleotídeos pela deleção de 4 pares de bases localizadas no quarto exon, o que resulta em uma alteração estrutural na composição da glicoproteína P, levando à produção de proteínas com função reduzida ou ausente. Isso acarreta na absorção e passagem de metabólitos tóxicos pela barreira hematoencefálica.

Conseqüentemente, animais que possuem a mutação do gene, apresentam quadros de neurotoxicidade associado ao uso de certas medicações, onde os primeiros relatos surgiram na década de 80, com o uso de Ivermectina em algumas linhagens da raça Collie.

Após o aprofundamento de estudos na área, foi observado que outras raças são predispostas à essa mutação e que outros fármacos além da Ivermectina, podem estar envolvidos nos quadros de neurotoxicidade observados. Os substratos susceptíveis à ação da glicoproteína P englobam uma variedade de drogas comumente utilizadas na medicina veterinária, como antiparasitários, anti-inflamatórios, antibióticos, analgésicos, entre outros, citados na Tabela 1.

<b>Analgésicos/sedativos</b>	<b>Antifúngicos</b>
Acepromazina	Cetoconazol
Opióides	Itraconazol
<b>Esteróides</b>	<b>Antiparasitários</b>
Dexametasona	Ivermectina
Estradiol	Milbemicina oxima
Hidrocortisona	Miltefosina
Metilprednisolona	Moxidectina
	Selamectina
<b>Antimicrobianos</b>	<b>Gastrointestinal</b>
Doxiciclina	Cimetidina
Enrofloxacina	Domperidona
Eritromicina	Loperamida
Levofloxacina	Metoclopramida
Metronidazol	Ondansetrona
Rifampicina	Ranitidina
Tetraciclina	
<b>Cardiológicos</b>	<b>Quimioterápicos</b>
Digoxina	Actinomicina D
Diltiazem	Doxorrubicina
Losartan	Docetaxel
Quinidina	Etoposídeo
Verapamil	Mitoxantrona
Talinolol	Paclitaxel
	Vincristina
<b>Imunossupressores</b>	Vinblastina
Ciclosporina	
Tacrolimus	

Tabela 1 - Medicações de risco para cães com mutação do gene MDR1

## PREDISPOSIÇÃO

As raças descritas como predispostas à mutação do gene MDR1 são: Collie, Border Collie, Pastor de Shetland, Pastor australiano, Old English Sheepdog, Pastor alemão, Pastor suíço, Whippet e cães sem raça definida.

Em humanos, a mutação do gene MDR1 foi associada ao aumento da predisposição à certas doenças, como doença intestinal inflamatória, alterações renais, mal de Parkinson, câncer de mama e colite ulcerativa. Em cães, ainda não foram realizados estudos que sugiram qualquer correlação da mutação do gene MDR1 com outras doenças.

## SINAIS CLÍNICOS

Os cães afetados podem apresentar alterações renais, hepáticas e principalmente neurológicas, decorrente da falha da barreira hematoencefálica presente nestes animais. Os principais sinais clínicos observados são: redução no nível de consciência, desorientação, ataxia, midríase, sialorreia, letargia, cegueira, coma e convulsões, podendo evoluir para óbito.

## DIAGNÓSTICO

Atualmente, existe a possibilidade de identificar a mutação para determinar o status genético do paciente em relação ao gene MDR1 e avaliar se ele pode ser susceptível ao desenvolvimento de quadros de neurotoxicidade associado ao uso de determinadas medicações.

O diagnóstico da mutação do MDR1 é realizado por meio de PCR, onde o DNA do fragmento do gene contendo a mutação é amplificado em eletroforese capilar. O exame é realizado a partir de amostra de sangue em EDTA.

De acordo com o resultado do exame, podemos classificar os animais em 3 genótipos:

**-N/N:** negativo ou homozigoto normal. Ausência de alelos mutados para MDR1.

**-MDR1/N:** carreador ou heterozigoto. Presença de um alelo mutado para MDR1.

**-MDR1/MDR1:** positivo ou homozigoto mutante. Presença de dois alelos mutados para MDR1.

Animais que possuam a mutação em 2 alelos, possuem alto risco para o desenvolvimento de sintomas neurológicos com o uso das medicações descritas. Animais com a mutação em 1 dos alelos, possuem risco intermediário para o desenvolvimento de sintomas e animais homozigotos normais estão fora de risco.

O PCR para identificação da mutação do gene MDR1 pode ser utilizado de forma preventiva nas raças consideradas predispostas, ou para auxiliar no diagnóstico de animais com histórico de uso das medicações consideradas de risco, que apresentem sintomas neurológicos.

## TRATAMENTO

Não existe tratamento específico para cães com a mutação que desenvolvem os sinais clínicos após o uso das medicações consideradas de risco. Recomenda-se interromper imediatamente o uso de qualquer medicação que possa estar associada ao quadro. É indicado o tratamento de suporte/sintomático em conjunto com técnicas de reabilitação (ex. fisioterapia). O desenvolvimento de possíveis sequelas é individual de cada animal.

A mutação do gene MDR1 possui transmissão vertical, denotando sua importância na detecção e consequente retirada destes animais da reprodução.

Além disso, sua identificação é de extrema importância para estabelecer protocolos terapêuticos seguros para estes pacientes (através da substituição dos fármacos ou uso de doses inferiores), a fim de evitar o desenvolvimento do quadro de intoxicação. Nos EUA e Alemanha, foi estabelecido como protocolo testar os animais das raças predispostas antes de instituir qualquer protocolo medicamentoso, como triagem terapêutica.

## CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce da mutação do gene MDR1 é recomendado para evitar alterações neurológicas decorrente do uso de medicações em cães com falha na produção da glicoproteína P.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- MONOBE, M. Diagnóstico molecular da alteração mutagênica MDR1 nt 230 (del4) no gene MRD1 em cães. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação de Medicina Veterinária da Universidade Julio de Mesquita Filho - Campus Botucatu, SP. 2011.
- MANGOLIN, L.; FERREIRA, N.; SANTOS, A.; CAMINHAS, M. O papel do gene MDR-1 e a glicoproteína-P na intoxicação por Ivermectina em cães – Revisão. Nucleus Animalium, v.13, n.1, maio 2021.
- PIRES, A.; GERARDI, D.; TISOTTI, T.; SERPA, P.; NATALINI, C. First report of nt230(del4) mutation in the MDR1 gene in German Shepherds in Southern Brazil. Ciência Rural, Santa Maria, v.51, n.10, 2021.
- BEZERRA, D. A glicoproteína P e o gene MRD1. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS. 2011.
- BAJA, K. Farmacocinética do cloridrato de tramadol de liberação prolongada administrado por via oral em cães com a mutação nt230(del4) no gene MDR1. Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia para aquisição do grau de doutora, RS. 2013.



**Pet Care Ibirapuera | Avenida República do Líbano, 270. Tel: 11 4750-1665.**  
**Pet Care Morumbi | Avenida Giovanni Gronchi, 3001. Tel: 11 4750-1923.**  
**Pet Care Pacaembu | Avenida Pacaembu, 1839. Pacaembu. Tel: 11 4750-2433.**  
**Pet Care Tatuapé | Rua Serra do Japi, 965. Tel: 11 4750-2945.**  
**Pet Care Jardins | Alameda Campinas, 1500. Tel: 11 2501-7001.**