

## Principais doenças genéticas em cães da raça Border Collie: uma revisão

Main genetic diseases in dogs of the Border Collie breed: a review

Principales enfermedades genéticas en perros de la raza Border Collie: una revisión

Recebido: 15/11/2022 | Revisado: 22/11/2022 | Aceitado: 23/11/2022 | Publicado: 30/11/2022

**Guilherme Kenji Suguimoto Shirabe<sup>1</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2784-8138>

Universidade Cruzeiro do Sul, Brasil

E-mail: [guilhermekenji03@gmail.com](mailto:guilhermekenji03@gmail.com)

**Eduardo Fernandes Bondan<sup>2</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3887-0023>

Universidade Cruzeiro do Sul, Brasil

E-mail: [ef.bondan@gmail.com](mailto:ef.bondan@gmail.com)

### Resumo

A raça Border Collie apresenta uma alta popularidade no Brasil e possui certa suscetibilidade em expressar doenças genéticas, com distintas manifestações. A presente revisão analisa as principais doenças genéticas em cães da raça Border Collie e que podem afetar ainda outras raças de pastoreio. A pesquisa foi realizada por meio de levantamento bibliográfico e possui como objetivo demonstrar especificações de cada doença, comparativo de incidência de casos no Brasil e em outros países, bem como buscar a conscientização de médicos veterinários e tutores sobre a presença e a possível reprodução dessas enfermidades quando não estudadas. Pode-se concluir que a raridade das doenças genéticas na raça Border Collie é relativa e resulta mais do desconhecimento de tutores e médicos veterinários do que propriamente de sua baixa prevalência. O controle deve ser realizado por meio de testes marcadores genéticos e de imagem, além de planejamento no cruzamento de cães para evitar a homozigose.

**Palavras-chave:** Border Collie; Doenças genéticas; Raça; Testes genéticos.

### Abstract

The Border Collie breed is very popular in Brazil and has certain susceptibilities to express genetic diseases, with different manifestations. This review analyzes the main genetic diseases in Border Collie dogs and that can also affect other herding breeds. The research was carried out through a bibliographic survey and aims to demonstrate specifications of each disease, comparing their incidences in Brazil and other countries, as well as raising awareness among veterinarians and guardians about the presence and possible reproduction of these diseases when not studied. It can be concluded that the rarity of genetic diseases in the Border Collie breed is relative and results more from the lack of knowledge of guardians and veterinarians than from their low prevalence. Control must be carried out through genetic markers and imaging tests, in addition to planning the cross breeding of dogs to avoid homozygosity.

**Keywords:** Border Collie; Genetic diseases; Breed; Genetic tests.

### Resumen

La raza Border Collie es muy popular en Brasil y tiene cierta susceptibilidad para expresar enfermedades genéticas, con diferentes manifestaciones. La presente revisión analiza las principales enfermedades genéticas en perros Border Collie que pueden afectar a otras razas de pastoreo. La investigación se llevó a cabo a través de un levantamiento bibliográfico y tiene como objetivo demostrar las especificaciones de cada enfermedad, la incidencia comparativa de casos en Brasil y en otros países, así como la conciencia de los médicos veterinarios y tutores sobre la presencia y posible reproducción de estas enfermedades cuando no estudiadas. Se puede concluir que la rareza de las enfermedades genéticas en la raza Border Collie es relativa y resulta más del desconocimiento de tutores y veterinarios que de su baja prevalencia. El control debe realizarse a través de marcadores genéticos y pruebas de imagen, además de planificar el cruce de perros para evitar la homocigosidad.

**Palabras clave:** Border Collie; Enfermedades genéticas; Raza; Pruebas genéticas.

---

<sup>1</sup> Curso de Medicina Veterinária, Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo, Brasil

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental, Universidade Paulista, São Paulo, Brasil; Curso de Medicina Veterinária, Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo, Brasil.

## 1. Introdução

Cães da raça Border Collie possuem uma alta incidência de desenvolver doenças genéticas, a maioria delas de herança autossômica recessiva (Alderton, 2017; Anderson, 2018).

Pela importância dessa raça na espécie canina, o presente estudo tem como objetivo analisar as principais doenças genéticas, algumas das quais são testadas no Brasil como a anomalia do olho do Collie (*Collie eye anomaly*, CEA), a mutação de multirresistência a drogas (*multidrug resistance mutation*, mutação de MDR1), a mielopatia degenerativa (*degenerative myelopathy*, DM) e o glaucoma. Outras são testadas fora do país como a surdez do adulto do Border Collie, a má absorção da cobalamina, a miotonia congênita, a síndrome de Raine, a síndrome de neutrófilo preso (*trapped neutrophil syndrome*; TNS) e a lipofuscinose ceróide neuronal (*neuronal ceroid lipofuscinosis*; NCL5) (Wilkinson, 2009).

Algumas ainda não possuem teste genético, como a displasia coxofemoral e a displasia de cotovelo, que são controladas por meio de exames de imagem para minimização da incidência (Bettini *et al.*, 2007; Boss, 2012).

É necessária a conscientização dos médicos veterinários, uma vez que existe um déficit de informação nessa área da genética, bem como a respeito da transmissão de informações corretas para os tutores, com isso prejudicando a raça, aumentando a incidência de casos e levando ao abandono de animais por gastos inesperados (Biol *et al.*, 2017).

Este trabalho foi realizado por meio de pesquisa bibliográfica, consulta em sites especializados e artigos científicos, podendo contribuir para disseminar informações sobre a importância dos testes genéticos e seu impacto na sociedade visando ao melhoramento genético na criação desses cães.

## 2. Metodologia

Para este estudo foi elaborada uma pesquisa de revisão bibliográfica do tipo narrativa, que, de acordo com Rother (2007) traz informações sobre um determinado tema, de modo que o pesquisador possa compreender e argumentar sobre um determinado assunto. O assunto foi estudado de forma científica por meio de pesquisa de apoio, com análise de conteúdo, trazendo uma nova perspectiva sobre as principais doenças genéticas da raça Border Collie. Para a busca dos artigos, foram cruzados os seguintes descritores: Border Collie, doenças genéticas e marcadores genéticos. O levantamento dos artigos foi realizado em sites especializados, livros e revistas científicas nas bases Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Google Acadêmico. O presente estudo, por se tratar de uma revisão bibliográfica, não foi submetido à avaliação de Comitê de Ética e cumpriu os padrões éticos estabelecidos para garantir que a veracidade das informações estejam de acordo com o padrão estabelecido.

## 3. Resultados e Discussão

A raça Border Collie possui origem inglesa associada à fronteira com a Escócia, o que levou ao nome Border (fronteira) e Collie (trabalhador) (Alderton, 2017; Anderson, 2018).

No século XIX, um homem inglês decidiu aperfeiçoar a genética de cães pastores com características desejáveis, selecionando cães que se destacavam no pastoreio, sem qualquer preocupação estética. A raça é, assim, o resultado de mais de um século de seleção (Presberg, 2022).

Embora existisse uma variedade de cães pastores na Grã-Bretanha, em sua grande maioria, eram barulhentos e mordiscavam o rebanho. Em 1873, ocorreu um campeonato de pastoreio no intuito de ajudar a seleção de cães, tendo se destacado um cão chamado Hemp, que conduzia as ovelhas sem latido e mordiscadas, apenas com a intimidação. Hemp era de propriedade de Adam Telfer e acabou por gerar um grande número de descendentes (Anderson, 2018; Presberg, 2022).

Em 1906, ocorreu a padronização da raça, mas diferentemente de outras que priorizavam a estética e o aspecto físico, era avaliado o desempenho no trabalho. A raça Border Collie somente foi registrada em 1915 por suas origens e, em 1995, entrou para o American Kennel Club como cão de exposição (Anderson, 2018).

No desenvolvimento de uma raça são selecionadas características desejáveis como aparência física, aptidão e temperamento, no entanto essas dificilmente são adquiridas sem que genes iguais se encontrem, logo propiciando um aumento de doenças genéticas (Soh *et al.*, 2021).

Toda raça irá apresentar uma consanguinidade mínima e isso irá depender de quantos indivíduos foram usados para sua formação. Desse modo, quanto maior a consanguinidade, maior será a chance de aquisição de problemas genéticos e de saúde (Dool, 2002). Existe estudo envolvendo o cão mais famoso da raça Border Collie e chamado de Wiston Cap (Dool, 2002). O referido animal distribuiu seus genes para os atuais. Antes de 1963, ano que Wiston Cap nasceu, a população da raça era totalmente livre de seus genes; no decorrer dos anos, essa porcentagem foi decaindo e, na atualidade, não se encontra mais qualquer pedigree que não remeta integralmente a esse cão.

O termo cão-chave significa que um cão gerou vários descendentes na população, criando numerosas ninhadas e herdeiros. Dessa forma, tal cão estará presente na maioria dos pedigrees de uma região ou plantel de uma raça. Isso ocorre para a preservação das características desejáveis, porém aumenta a consanguinidade de toda a raça e a probabilidade de aparecimento de genes de doenças. Logo, uma doença rara pode se tornar logo comum em algumas gerações (Dool, 2002).

A maioria das doenças genéticas são recessivas, ou seja, se manifesta em homozigose (Wilkinson, 2009). O animal que possuir apenas uma cópia da mutação não será afetado, pois o gene dominante irá assumir a função. No entanto se o filhote possuir os dois genes recessivos, terá uma probabilidade maior de desenvolver a doença. Por isso, é de extrema importância testar todos os cães para as diversas doenças existentes antes de acasalar (Ács *et al.*, 2020; Soh *et al.*, 2021).

Cães homozigotos dominantes e heterozigotos não desenvolvem problemas, já os homozigotos recessivos podem ter a manifestação da doença. Assim, deve-se fazer a reprodução de cães livres, ou seja, que são homozigotos dominantes com cães heterozigotos ou homozigotos recessivos, principalmente se forem promissores. Não é necessário retirar bons cães da reprodução, pois pode ocorrer o aumento da consanguinidade pelo fato de não se reproduzirem cães que carregam o gene da doença e, por consequência, selecionarem cães com parentesco para adquirir as características, assim ocorrendo também o aumento da incidência de doenças genéticas (Dool, 2002; Soh *et al.*, 2021).

Como o Border Collie tem alta incidência de desenvolver doenças genéticas, torna-se necessário comprar ou cruzar cães que possuem o exame genético realizado. Os testes genéticos não são caros e podem ser realizados no Brasil para doenças como CEA, MDR1, glaucoma e DM, com resultados em cerca de 10 dias. Por tal razão, não há motivos para adquirir um filhote que não tenha exame ou cruzar cães que não tenham realizado o estudo genético (Ács *et al.*, 2020; Soh *et al.*, 2021).

### **3.1 Displasia coxofemural**

É uma doença de herança genética complexa, já que possui muitos genes envolvidos e causa multifatorial, sem existir ainda teste genético específico. A displasia ocorre por uma deformação da articulação coxofemoral acompanhada pelo desenvolvimento de uma cápsula articular flácida. Há uma discrepância na formação dos tecidos ósseo e moles, causando uma alteração na biodinâmica da articulação e acarretando traumas repetitivos, com consequentes alterações ósseas degenerativas (Bettini *et al.*, 2007).

O diagnóstico clínico é realizado pelo histórico clínico, como sinais de dor, alterações no modo de andar, claudicação e relutância a exercícios. O perigo para a reprodução se encontra nos casos assintomáticos.

Diante disso, o exame radiográfico possui grande importância para o diagnóstico definitivo e as alterações são visualizadas entre 12 e 24 meses. O exame deve ser executado aos 24 meses, por ser a idade em que o animal já apresentaria

todas as estruturas definidas. O veterinário responsável irá então analisar, com base na angulação da estrutura, qual grau o cão apresenta (Bettini *et al.*, 2007).

O ideal para a reprodução seria cruzar cães com grau excelente ou médio, embora existam cães de grau severo de muita qualidade e que, eventualmente, podem acasalar. Muito embora o controle radiológico tenha minimizado a incidência da doença, não irá colocar fim a ela. A chance de cruzar dois cães grau A e nascer um cão displásico é de 4%; se cruzar dois cães displásicos tal porcentagem aumenta para 40% (Sommer; Fratocchi, 1998).

Em estudo realizado no Paraná, foram selecionados ao acaso 52 cães da raça Border Collie e, com a realização de exame radiológico, observou-se que 76% desses cães tinham algum grau de displasia e 18% deles a tinham em grau severo. Como seus proprietários não tinham conhecimento da situação, os cães viviam normalmente e acasalavam, gerando filhotes com displasia. O mesmo estudo foi realizado nos Estados Unidos, revelando que 14% dos cães apresentavam algum grau de displasia, uma baixa porcentagem devido ao maior controle dos criadores nesse país (Bettini *et al.*, 2007).

O tratamento da displasia coxofemoral pode ser realizado por meio de numerosas técnicas cirúrgicas, sendo a colocefalectomia uma das principais, com extração do colo e da cabeça femoral com o objetivo de reduzir o atrito entre o acetábulo e o fêmur, estimulando a formação de uma articulação falsa de tecido fibroso (Degregori *et al.*, 2018). Outra técnica muito utilizada nos casos graves é a implantação de prótese no quadril, contribuindo para a diminuição do quadro de dor. Animais que são submetidos a este procedimento necessitam ter os ossos completamente formados para sustentar os implantes; por essa razão, deve ser realizado apenas em cães acima de 2 anos (Ács *et al.*, 2020). Há também tratamentos terapêuticos como a fisioterapia e a acupuntura, que podem ser executadas de forma associada no período pós-cirúrgico ou de forma isolada, assim como o controle do peso ideal para o animal e a escolha de um piso adequado, como o antiderrapante (Quirino, 2014).

### 3.2 Displasia de cotovelo

Essa enfermidade atinge principalmente cães em crescimento, que possuem entre 4-8 meses de vida, período de maior desenvolvimento do animal. É mais comum em machos por apresentarem crescimento mais rápido quando comparado com o das fêmeas (Boss, 2012).

A origem da afecção pode ser a osteocondrose, um distúrbio da ossificação endocondral, ou a incongruência articular. Também existem outros fatores que influenciam a doença, como condições genéticas, nutricionais e ambientais. Possui baixa incidência de casos, mas é recomendada a realização da avaliação do cotovelo, já que existem relatos de cães da raça afetados. A displasia de cotovelo não possui causa genética tão evidente como a displasia coxofemoral, mas ocorre por outros motivos, como salto e, principalmente, osteocondrite dissecante (OCD) (Junior *et al.*, 2009; Boss, 2012).

O termo displasia de cotovelo se correlaciona com enfermidades que estão presentes no desenvolvimento da articulação do cotovelo, como a OCD, a incongruência articular, a fragmentação do processo coronoide medial da ulna (FPCM) e a não-união do processo ancôneo (NUPA), todas resultando em osteoartrose secundária (Junior *et al.*, 2009).

O diagnóstico possui grande importância para evitar a ocorrência da doença degenerativa articular. No histórico clínico, o animal apresenta sinais de claudicação e rigidez após repouso. No exame físico, pode exibir alterações como atrofia muscular, dor, efusão articular, crepitação articular e diminuição da amplitude de movimento. O diagnóstico precoce pode ser realizado por exames ortopédicos e radiográficos de ambos cotovelos, uma vez que a doença é comumente bilateral (Junior *et al.*, 2009).

O tratamento vai depender do caso, da gravidade da lesão, da idade, do peso e do grau de claudicação, com tratamentos apropriados para cada afecção. Pode ser realizado de forma conservativa ou cirúrgica, com o objetivo diminuir a dor e atrasar o desenvolvimento da osteoartrose. O método cirúrgico não é recomendado para animais que apresentam

osteoartrose grave e/ou estabilidade articular, a fim de evitar o risco de desestabilização. Nesses casos, é considerada a artrodese e a administração de analgésicos, um procedimento de fusão articular indicado para cães maduros que apresentam uma incongruência articular leve a moderada e osteoartrose mínima. O tratamento cirúrgico facilita a cicatrização do osso subcondral com a remoção dos fragmentos soltos. É indicado o uso da artroscopia para realizar a extração dos fragmentos e para visualização completa da superfície articular (Ribeiro, 2011). As técnicas de osteotomias são utilizadas para melhorar a congruência articular. É de grande importância que o veterinário esclareça para o proprietário que, por meio da cirurgia, o animal vai apresentar uma melhora na sua condição, mas não o restabelecimento de sua normalidade (Boss, 2012).

O tratamento conservativo é utilizado de forma multifatorial, devendo ser feito com exercícios físicos moderados, perda de peso, suplementação com nutracêuticos, como condroitina e ácido hialurônico, e administração de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) com monitorização, já que podem causar úlceras gastrointestinais. Também é possível realizar fisioterapia com múltiplos objetivos nas doenças articulares, como a redução de dor, a consecução de estabilidade articular e uma melhoria no líquido sinovial. Outros métodos conservativos utilizados são a massagem terapêutica e a acupuntura. Quando os animais não respondem a esses tratamentos, é executado o método de tratamento intra-articular, que tem como base a lavagem com solução salina e, posteriormente, uma infusão de ácido hialurônico intra-articular, devendo ser repetido por 3 vezes, com intervalo de 3-4 semanas a cada ciclo (Boss, 2012).

### 3.3 Doenças genéticas testáveis no Brasil

Há quatro doenças para o Border Collie e raças suscetíveis que são testadas no Brasil: a *Collie eye anomaly* (CEA), a *multidrug resistance mutation* (MDR1), a mielopatia degenerativa (DM) e o glaucoma. Alguns laboratórios fazem o teste com amostra de sangue, outros o fazem com amostra de saliva. O criador que mora no interior pode realizar a telerradiologia, pela qual é feita normalmente a radiografia na cidade e posterior encaminhamento para o médico veterinário, que irá gerar o laudo por via online.

#### 3.3.1 Anomalia do olho do Collie (CEA)

Também chamada de hipoplasia coroidal, é a doença testável mais antiga. A mutação foi identificada pela primeira vez em cães da raça Border Collie, constituindo uma enfermidade que afeta o desenvolvimento da coróide, a qual apoia a retina às estruturas subjacentes e se responsabiliza pelo fornecimento de oxigênio e demais nutrientes (Bedford, 1982; Parker *et al.*, 2007; Palanova, 2015).

A doença possui herança autossômica recessiva e o gene afetado é o NHEJ1 (íntron 4), sendo seu grau influenciado por fatores genéticos e ambientais (Rampazzo *et al.*, 2005; Parker *et al.*, 2007). Um cão que herda duas cópias do gene tem maiores chances de desenvolver a má formação das estruturas dos olhos. Muitas vezes, esse defeito é pequeno e não perceptível, só sendo diagnosticado com exame oftalmológico bem realizado (Rampazzo *et al.*, 2005; Parker *et al.*, 2007). Existem animais com essa má formação que passam a vida inteira sem realizar o teste genético e possuem apenas uma parte da visão, podendo apresentar sinais como errar a bolinha, bater a cabeça, entre outros (Parker *et al.*, 2007). Quatro por cento dos cães que têm dois genes da CEA irão ficar cegos por deslocamento de retina (Rampazzo *et al.*, 2005). Por exemplo, quando o cão não possui um desempenho adequado no pastoreio, o que se acredita ser, a princípio, um problema de temperamento, pode apenas ser o resultado de uma visão inadequada.

Na Suíça, dentre 3500 cães não testados geneticamente, observou-se que 42% dos cães da raça de pelo longo possuíam algum grau de CEA no olho e seus tutores não desconfiavam, já que muitos animais acabavam se adaptando à condição quando leve. Enquanto o pastor de Shetland apresentava 15% de prevalência de CEA, o Border Collie exibia

aproximadamente 0,7%. Embora a CEA não seja uma doença grave, deve ser bem controlada para não ocasionar uma alta proporção de casos (Palanova, 2015).

A forma ideal para diagnosticar a CEA seria uma consulta com o oftalmologista veterinário, o qual irá examinar a parte posterior do olho e visualizar possíveis alterações da coroide, como manchas finas, pálidas e quase transparentes. Em casos críticos, é possível identificar um coloboma, uma má formação da coroide (Parker *et al.*, 2007).

A CEA não possui tratamento, apesar da eficiência da cirurgia para amenizar os sinais da doença nos casos mais graves. Se não houver a possibilidade de realizar o procedimento cirúrgico, é necessário efetuar modificações no estilo de vida, contribuindo para os cães cegos se adaptarem à sua condição. Em casos leves, não é preciso realizar qualquer tratamento e, em cães gravemente afetados, algumas formas de ajudá-los em casa incluiriam a não movimentação de móveis de lugar, o adestramento do cão para compreender comandos verbais e assegurar-se de que estão com coleira e guia em local desconhecido (Palanova, 2015).

### 3.3.2 Mutação de MDR1

Ocorre no gene MDR1 ou ABCB1, com herança codominante, sendo principalmente encontrada em linhagens de pastoreio como Collies, Pastores Australianos e Border Collies, apesar de muitas outras raças serem afetadas (Neff *et al.*, 2004; Gramer *et al.*, 2011).

Localizado no cromossomo 14 de canídeos, o gene MDR1 é responsável pela codificação da glicoproteína P (P-gp), responsável pelo transporte de diversas classes de fármacos em tecidos como intestino delgado, fígado, rins e pelas barreiras hematoencefálica, hematotesticular e placentária, limitando a absorção e promovendo a excreção desses fármacos (Linardi; Natalini, 2006). Assim sendo, o gene MDR1 é também chamado de gene associado à multirresistência às drogas, uma vez que a superexpressão da P-gp provoca resistência às substâncias que transporta (Geyer *et al.*, 2005), enquanto mutações nesse gene promovem a formação de uma P-gp de baixa funcionalidade, ocasionando o acúmulo dessas drogas em tecidos como sistema nervoso central, testículos e fetos, o que determinará sinais que variarão de acordo com a quantidade de P-gp ainda funcionante, com a droga e com a dose utilizada (Linardi; Natalini, 2006). Diferentemente dos humanos, apenas uma mutação foi identificada no gene MDR1 em cães e foi chamada de MDR1 nt230(del4), com formação de uma P-gp afuncional (Mealey *et al.*, 2004).

Os cães com mutação em MDR1 possuem sensibilidade a certas classes de drogas, principalmente ao antiparasitário ivermectina, bem como a alguns medicamentos gastroprotetores e antineoplásicos (Mealey *et al.*, 2001). O Border Collie homocigoto recessivo não consegue biotransformar um grande número de fármacos, incluindo anestésicos, vermífugos, antipulgas e antibióticos (Tabela 1) (Dowling, 2006). Dessa forma, o cão pode vir a óbito ao ser anestesiado ou ao tomar antibióticos como eritromicina, enrofloxacina ou espiramicina para tratamento de infecção (Barbet *et al.*, 2009). A ivermectina, por sua vez, ficou particularmente conhecida quando os antigos fazendeiros medicavam seus cães e alguns faleciam.

Cães homocigotos terão grandes chances de apresentar reação grave ao receberem um dos medicamentos da lista (Tabela 1), já que não conseguirão biotransformá-los, podendo vir a óbito. Se o cão for heterocigoto, provavelmente vai exibir reação leve. O cão livre da mutação MDR1 não irá manifestar qualquer reação, podendo tomar as medicações. O cão com uma cópia da mutação não deve ser medicado e, se necessário, deve receber quantidades muito baixas da droga, em razão da sua sensibilidade. Já o cão que apresenta duas cópias nunca deverá ser medicado com tais fármacos para não desenvolver reações (Mealey *et al.*, 2001; Neff *et al.*, 2004).

Os sintomas e sinais clínicos se manifestam após o cão receber uma determinada droga ou uma dosagem inadequada de alguns fármacos, incluindo prostração, desorientação, sialorreia, êmese, diarreia, midríase, bradicardia, dispnéia, letargia, convulsões e coma (Neff *et al.*, 2004). É recomendado testar se o animal é portador da doença, o que trará menos complicações

do que tratar uma intoxicação. É um dos exames mais importantes na raça para o tutor ou criador, pois, se ocorrer uma emergência, é possível determinar quais medicamentos podem ser administrados (Barbet *et al.*, 2009).

O diagnóstico geralmente é realizado após uma reação adversa que o cão apresentou depois da medicação, no entanto, o teste genético poderia evitar esse primeiro contato (Monobe, 2011).

A profilaxia para animais acometidos por mutação em MDR1 é a não utilização dos medicamentos ou dosagens problemáticas. É necessário o conhecimento da lista de medicamentos que não são recomendados para o animal que apresenta mutação MDR1 e informar o veterinário para indicação no arquivo do animal. Cães que vivem em propriedades rurais e têm tal mutação podem também ser favorecidos ao serem mantidos longe de rebanhos em que a ivermectina é usada como parasiticida de rotina ou se outro antiparasitário é utilizado nas áreas de trabalho (Mealey, 2004).

No Quadro 1, estão listados distintos fármacos (separados de acordo com suas respectivas classes terapêuticas), cuja utilização pode representar risco para cães da raça Border Collie e classificados em 4 categorias - drogas de uso totalmente proibido, drogas com alto probabilidade de intoxicação e aquelas com necessidade de cautela no uso.

Quadro 1 - Fármacos proibidos, com alto potencial de risco de intoxicação para a raça.

Antiparasitários	Pré-anestésicos / analgésicos
<b>Abamectina*</b> <b>Doramectina*</b> <b>Emodepsida*</b> <b>Ivermectina*</b> <b>Milbemicina**</b> <b>Moxidectina**</b> <b>Selamectina**</b> <b>Metronidazol***</b>	Acepromazina*** Buprenorfina*** Butorfanol*** Fentanil*** Morfina***
Antidiarreico	Esteróide
<b>Loperamida*</b>	Estradiol***
Anticonvulsivante	Antiemético
<b>Fenitoína***</b>	Metoclopramida*
Imunossupressores	Antifúngicos
<b>Ciclosporina***</b> <b>Dexametasona***</b>	Cetoconazol*** Itraconazol***
Gastroprotetores	Fármacos com atuação cardíaca
<b>Cimetidina***</b> <b>Domperidona**</b> <b>Ondansetrona***</b> <b>Ranitidina***</b>	Digitoxina*** Digoxina*** Diltiazem*** Quinidina*** Verapamil***
Antibióticos	Antineoplásicos
<b>Enrofloxacina**</b> <b>Eritromicina**</b> <b>Espiramicina**</b> <b>Doxiciclina***</b> <b>Eparfloxacina***</b> <b>Greparfloxacina***</b> <b>Rifampicina***</b>	Dactinomicina*** Doxorubicina*** Etoposídeo*** Mitoxantrona*** Paclitaxel*** Vincristina*** Vimblastina***
<b>Legendas:</b>  * Uso totalmente proibido ** Alto potencial de risco	*** Cautela e doses mínimas

Fonte: Adaptado de IDALEHU (2018).

### 3.3.3 Mielopatia degenerativa

É uma alteração degenerativa gradual da medula espinhal, similar à esclerose lateral amiotrófica humana, também conhecida como doença de Lou Gehrig. Os tratos nervosos responsáveis pelo controle dos membros posteriores começam a ser afetados, logo os sinais clínicos comumente apresentados são atrofia muscular lombar e anormalidades na marcha. A primeira mutação no gene SOD1 foi encontrada no Pembroke Welsh Corgi, possuindo uma herança do tipo recessiva (Awano *et al.*, 2009; Shelton *et al.*, 2012).

Essa doença atinge mais de 100 raças, o que significa que é uma mutação antiga, provavelmente surgida na época em que as raças foram desenvolvidas. A mielopatia raramente ocorre em cães jovens, mas geralmente surge a partir de 6 anos de idade, com manifestação de sintomas. No entanto, em algumas raças se inicia a partir de 10 a 12 anos. Assim, há criadores que

não realizam o teste pelo fato de algumas raças possuírem expectativa média de vida de 12 anos. A doença causa tetraplegia do animal, podendo ocasionar parada respiratória e óbito (Awano *et al.*, 2009; Shelton *et al.*, 2012; Capucchio *et al.*, 2014).

Para efetuar um diagnóstico definitivo é necessária a necropsia com exame histopatológico de medula espinhal. Os médicos veterinários ainda associam testes genéticos com a raça, a idade e outros critérios (Awano *et al.*, 2009; Shelton *et al.*, 2012).

O tratamento para a DM tem como objetivo aumentar o conforto do cão por meio de fisioterapia, medicação e alteração no estilo de vida, pois no início da doença já apresentam idade avançada (Awano *et al.*, 2009; Shelton *et al.*, 2012).

A DM é muito rara nos Estados Unidos e na Europa. Todavia, a importação de um cão portador da mutação para o Brasil acabou por levar à disseminação da doença no país, com aproximadamente 600.000 herdeiros. Dessa forma, o Brasil apresenta hoje alta incidência da doença em cães da raça Border Collie.

### 3.3.4 Goniodisgenesia e glaucoma

Goniodisgenesia é uma anomalia no espaço entre a íris e a córnea do olho, o qual é preenchido pelo humor aquoso, que determina a pressão intraocular e normalmente é drenado para fora do olho a partir de um certo ângulo. É uma mutação com herança recessiva, descrita inicialmente no Border Collie e afetando o gene OLFML3. Causa o fechamento desse ângulo, impedindo que o fluido do olho acesse sua via de saída, o que causa acúmulo desse líquido e aumento da pressão intraocular (Oliver *et al.*, 2019; Pugh *et al.*, 2019).

É comumente encontrada em cães de linhas de exposição e beleza e dificilmente em cães de trabalho e *agility*. Isso provavelmente se deu pelo fato de ter ocorrido a seleção de algum antecedente portador para a linha de exposição. Acredita-se que 27% dos cães Border Collie de todo o mundo tenham uma cópia do gene da doença e 10% dos cães que apresentam essa enfermidade eventualmente podem ficar cegos (Pugh *et al.*, 2019).

Para a doença se manifestar é indispensável a presença das duas cópias do gene, o que é raro, pois muitos criadores testam. O glaucoma é a doença causada pela elevação da pressão intraocular e que provoca lesões no nervo óptico. Diferentemente da CEA, que apresenta a alteração já ao nascimento, no glaucoma, o cão nasce saudável e, em uma determinada idade, geralmente na vida adulta, irá apresentar aumento na pressão intraocular, causando dor, desconforto e sinais neurológicos, como, por exemplo, pressionar a cabeça na parede e cegueira. Se o macho e a fêmea forem saudáveis, porém carregam uma cópia do gene, os filhotes podem herdar ambas as cópias e irão apresentar a doença (Oliver *et al.*, 2019).

O diagnóstico é realizado com um tonômetro para avaliar a pressão intraocular, associado com o exame ocular completo. Os pacientes que apresentam maior risco de manifestação da doença deveriam ser testados anualmente. Caso o diagnóstico seja feito previamente, há possibilidade de diversas formas de tratamento. Nos quadros mais graves, é indicada a intervenção cirúrgica para remoção dos olhos afetados. O tratamento profilático é recomendado para o olho não afetado, com o objetivo de prolongar a saúde e a visão do cão, visto que o glaucoma comumente afeta um olho e, posteriormente, o outro. No caso de não efetuar o tratamento do olho que não está alterado, a doença pode evoluir rapidamente (Oliver *et al.*, 2019; Pugh *et al.*, 2019).

## 3.4 Doenças testadas fora do Brasil

### 3.4.1 Surdez do adulto do Border Collie

É uma doença que causa danos na audição do cão e tem herança autossômica recessiva, com redução gradativa da audição em ambas as orelhas comumente na idade entre 5 a 7 anos (Schmutz, 2014). Sua origem ainda está sob investigação.

Existe apenas um laboratório, localizado nos Estados Unidos, que realiza teste para essa doença. No pastoreio, muitas vezes presume-se que o cão ficou desobediente, embora, na verdade, possa ter havido uma perda auditiva. É uma enfermidade

pouco reportada pelo fato de o cão idoso ter uma tendência a ficar surdo, de forma similar à DM, que se manifesta aos 10 anos. Na Finlândia, observou-se que 35% da população atual de cães da raça Border Collie apresentava uma cópia do gene provavelmente envolvido. Se o cão tiver os dois genes há uma alta probabilidade de ficar surdo. Não é uma doença grave como a DM; entretanto, se houver oportunidade, deve ser testada (Schmutz, 2014).

#### **3.4.2 Má absorção de cobalamina**

Deriva de uma mutação no gene CUBN (éxon 53), relatada primeiramente na raça do Border Collie, com tipo de herança recessiva, e afeta o sistema digestório, gerando má absorção da cobalamina (vitamina B12). Por consequência, os cães não se desenvolvem adequadamente e possuem pouca energia. Importantes processos metabólicos, como a síntese de alguns aminoácidos, dependem da cobalamina (Owczarek-Lipska *et al.*, 2013; Kather *et al.*, 2020).

É um distúrbio que pode não ser identificado pelo tutor ou veterinário, pois o filhote não cresce, fica fraco e pequeno, não se desenvolve e possui o sistema imune prejudicado, resultando no óbito por outras enfermidades. Se receber os genes dos pais irá apresentar uma má absorção e, geralmente, o veterinário não associa com doença genética por ser rara (Owczarek-Lipska *et al.*, 2013).

Para realizar o diagnóstico é necessário realizar um conjunto de exames, incluindo o exame físico, no qual será encontrada baixa frequência cardíaca, e laboratorial, com achado de anemia macrocítica. O tratamento é realizado com injeções de cobalamina regularmente e o tratamento precoce apresenta melhores resultados (Owczarek-Lipska *et al.*, 2013).

#### **3.4.3 Miotonia congênita**

É uma doença muito rara com mutação no gene CLCN1 (éxon 23), descrita pela primeira vez no cão Boiadeiro Australiano e com tipo de herança recessiva. Ocorre quando o músculo do cão sofre uma contração prolongada e não retorna ao estado de relaxamento, impedindo que se movimente normalmente ao realizar exercícios, dentre outras atividades. Normalmente, o aparecimento dos sintomas já se inicia quando filhote (Finnigan *et al.*, 2007).

Para diagnóstico da miotonia, são considerados testes genéticos, os sinais clínicos e a biópsia muscular. Na atualidade, essa doença ainda não possui tratamento, entretanto a fisioterapia é benéfica para o cão (Finnigan *et al.*, 2007).

#### **3.4.4 Síndrome de Raine**

É uma doença que afeta especificamente a raça Border Collie, sendo também conhecida como hipomineralização dentária canina. Possui um tipo de herança autossômica recessiva com mutação c.899C>T no gene FAM20C, responsável pela codificação da proteína FAM20C, que liga o cálcio e fosforila proteínas envolvidas na mineralização óssea. Essa síndrome causa um grave desgaste dentário, que pode ocasionar inflamação na polpa dentária, sendo necessária a exodontia (Hytönen *et al.*, 2016). O diagnóstico é realizado pelo exame físico, no qual são analisados os dentes dos cães afetados, com presença de alterações como degradação dentária relevante, desgaste rente à gengiva dos incisivos inferiores, esmalte com coloração marrom clara opaca, exposição da polpa e dos púlpitos em alguns dentes. Embora não constitua uma doença grave, acaba por afetar a qualidade de vida do animal (Hytönen *et al.*, 2016).

#### **3.4.5 Síndrome do neutrófilo preso (TNS)**

É uma mutação no gene VPS13B (éxon 19) descrita pela primeira vez no Border Collie, com tipo de herança recessiva e alguns casos descritos no Brasil. O TNS apresenta alta mortalidade em filhotes, com grande chance de óbito por infecção nas primeiras semanas de vida. Geralmente é o filhote da ninhada que morre sem motivos aparentes. Os cães afetados

pela TNS apresentam neutrófilos imaturos que nunca se desenvolvem por completo e, conseqüentemente, permanecem retidos na medula óssea em estágios variados (Shearman; Wilton, 2011).

O diagnóstico da doença é feito por meio de genéticos e laboratoriais associados aos sinais clínicos. Alguns tutores buscam atendimento veterinário poucas semanas após o nascimento dos cães acometidos, por problemas de desenvolvimento e infecções recorrentes; outros podem apresentar reações após as primeiras vacinações, que são administradas entre 6 a 8 semanas. Existem cães que só são diagnosticados anos após, depois da realização do tratamento de infecções recorrentes (Hegler *et al.*, 2020).

O tratamento é sintomático e baseado no sistema corporal que apresenta a infecção. Essa doença não possui cura, por isso, para assegurar pelo maior tempo possível a saúde do cão afetado, é necessário reduzir o risco de infecção (Hegler *et al.*, 2020).

#### 3.4.6 Lipofuscinose ceróide neuronal (NCL5)

Essa doença ocorre pela mutação no gene CLN5 (éxon 4), responsável pela síntese de uma proteína essencial para a atividade de outras enzimas lisossomais. Possui herança recessiva e foi descrita primeiramente na raça Border Collie. Como os lisossomos são organelas responsáveis pela digestão intracelular, caso não sejam capazes de digerir as partículas adequadamente, haverá acúmulo de lipopigmentos (lipofuscina) em neurônios e células de outros órgãos, como fígado, baço, miocárdio e rins. O acúmulo desses resíduos provoca alterações neurológicas, que se iniciam na fase jovem a adulta (1 a 2 anos). É uma doença progressiva grave em que o filhote nasce hígido e, após um certo período, apresenta sinais como letargia e convulsões, que levam o cão ao óbito (Studdert; Mitten, 1991; Melville *et al.*, 2005).

Os sinais clínicos apresentados por essa enfermidade são similares aos de outras doenças que afetam o sistema nervoso central; em razão disso, é necessária uma avaliação neurológica bem conduzida para um diagnóstico preciso. O diagnóstico definitivo da NCL5 é realizado por meio de testes genéticos ou com o exame histopatológico post-mortem do tecido nervoso. Exames de imagens, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, assim como punções lombares podem ser realizados para descartar a ocorrência de outras enfermidades. No momento atual, não existe tratamento para a NCL5, muito embora existam pesquisas promissoras de terapia gênica (Katz *et al.*, 2005; Melville *et al.*, 2005).

## 4. Considerações Finais

Pode-se concluir que a raridade das doenças genéticas na raça Border Collie é relativa e resulta mais do desconhecimento de tutores e médicos veterinários do que propriamente de sua baixa prevalência. Se não houver um melhor controle dessas enfermidades, pode ocorrer sua disseminação em massa na região. Tal controle pode ser realizado por meio de testes genéticos, exames laboratoriais e de imagem, bem como pelo planejamento da linhagem, assim possibilitando o melhoramento da raça com cães hígidos. Aprofundar o conhecimento sobre a penetrância genética dessas doenças ou realizar um levantamento de casos no Brasil seria imprescindível para o conhecimento de sua verdadeira prevalência no país.

## Referências

- Ács, V., Köver, G., Farkas, J., Bokor, A. & Nagy, I. (2020). Effects of long-term selection in the Border Collie dog breed: Inbreeding purge of canine hip and elbow dysplasia. *Animals*, 10(10), 1743.
- Alderton D. (2017). *Cães - Como escolher o Companheiro Ideal para Você*. São Paulo: Editora Quarto. 176 p.
- Anderson, D. (2018). *The Complete Guide to Border Collies*. New York, LP Media. 166p.
- Awano, T., Johnson, G. S., Wade, C. M., Katz, M. L., Johnson, G. C., Taylor, J. F., Perloski, M., Biagi, T., Baranowska, I., Long, S., March, P. A., Olby, N. J., Shelton, G. D., Khan, S., O'Brien, D. P., Lindblad-Toh, K. & Coates, J. R. (2009). Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*,

106(8), 2794-2799.

Barbet, J. L., Snook, T., Gay, J. M. & Mealey, K. L. (2009). ABCB1-1 Delta (MDR1-1 Delta) genotype is associated with adverse reactions in dogs treated with milbemycin oxime for generalized demodicosis. *Veterinary Dermatology*, 20(2), 111-114.

Bedford, P. G. (1982). Collie eye anomaly in the Border Collie. *Veterinary Record*, 111(2), 34-35.

Bettini, C. M., Assis, M. M. Q., Monteiro, E. R. & Graciano, T. S. (2007). Incidência de displasia coxofemoral em cães da raça Border Collie. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da Unipar*, 10, 21-25.

Biol, F. M. A., Nunes, J. M. S., Stortti, F. F., Santos, M. S. & Cardoso, J. N. (2017). O melhoramento genético na criação de cães: educação do tutor para uma aquisição bem-sucedida. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária d Zootecnia do CRMV-SP*, 15(3), 67-67.

Boss, M. Z. (2012). Displasia de cotovelo em cães. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Medicina Veterinária), Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 42p.

Capucchio, M. T., Spalenza, V., Biasibetti, E., Bottero, M. T., Rasero, R., Dalmasso, A. & Sacchi, P. (2014). Degenerative myelopathy in German Shepherd Dog: comparison of two molecular assays for the identification of the SOD1:c.118G>A mutation. *Molecular Biology Reports*, 41(2), 665-670.

Degregori, E. B., Pippi, M. da R., Franco, N., Teixeira, L. G., Contesini, E. A. & Serafini, G. M. C. (2018). Uso da técnica de colocefalectomia no tratamento de displasia coxofemoral em canino: relato de caso. *Pubvet*, 12(10), 1-9.

Dool, T. C. V. D. (2002). ISDS Border Collie Database - Statistics from the stud books. <http://www.bcdb.info/article1/WSN1c2.htm>.

Dowling, P. (2006). Pharmacogenetics: It's not just about ivermectin in collies. *Canadian Veterinary Journal*, 47(12), 1165-1168.

Finnigan, D. F., Hanna, W. J. B., Poma, R. & Bendall, A. J. (2007). A novel mutation of the CLCN1 gene associated with myotonia hereditaria in an Australian cattle dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), 458-463.

Geyer, J., Doring, B., Godoy, J. R., Moritz, A. & Petzinger, E. (2005). 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*, 28(1), 95-99.

Gramer, I., Leidolf, R., Döring, B., Klintzsch, S., Krämer, E.-M., Yalcin, E., Petzinger, E. & Geyer, J. (2011). Breed distribution of the nt230(del4) MDR1 mutation in dogs. *Veterinary Journal (London)*, 189(1), 67-71.

Hegler, A. K., Grooters, A. M., Dehghanpir, S. D., Gallaher, R. A. & Gaschen, L. E. (2020). Trapped neutrophil syndrome in a Border Collie. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 56(3), e56304.

Hytönen, M. K., Arumilli, M., Lappalainen, A. K., Owczarek-Lipska, M., Jagannathan, V., Hundi, S., Salmela, E., Venta, P., Sarkiala, E., Jokinen, T., Gorgas, D., Kere, J., Nieminen, P., Drögemüller, C. & Lohi, H. (2016). Molecular characterization of three canine models of human rare bone diseases: Caffey, van den Ende-Gupta, and Raine Syndromes. *PLoS Genetics*, 12(5), 1-20.

IDALEHU (2018). El gen MDR1. <http://idalehucll.com/gen-mdr1/>.

Junior, P. S., Labarthe, N. V., Regina, J., Gonzales, M. & Almeida, O. (2009). Aspectos clínicos e radiográficos da displasia de cotovelo em cães da raça Retriever do Labrador no Rio de Janeiro, RJ. *Acta Veterinária Brasileira*, 3(2), 98-105.

Kather, S., Grützner, N., Kook, P. H., Dengler, F. & Heilmann, R. M. (2020). Review of cobalamin status and disorders of cobalamin metabolism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(1), 13-28.

Katz, M. L., Khan, S., Awano, T., Shahid, S. A., Siakotos, A. N. & Johnson, G. S. (2005). A mutation in the CLN8 gene in English Setter dogs with neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 327(2), 541-547.

Linardi, R. L. & Natalini, C. C. (2006). Multi-drug resistance (MDR1) gene and P-glycoprotein influence on pharmacokinetic and pharmacodynamic of therapeutic drugs. *Ciência Rural*, 36(1), 336-341.

Mealey, K. L., Bentjen, S. A., Gay, J. M. & Cantor, G. H. (2001). Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the mdr1 gene. *Pharmacogenetics*, 11(8), 727-733.

Mealey, K. L. (2004). Therapeutic implications of the MDR-1 gene. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27(5), 257-264.

Melville, S. A., Wilson, C. L., Chiang, C. S., Studdert, V. P., Lingaas, F. & Wilton, A. N. (2005). A mutation in canine CLN5 causes neuronal ceroid lipofuscinosis in Border collie dogs. *Genomics*, 86(3), 287-294.

Monobe, M. (2011). Diagnóstico molecular da alteração mutagênica MDR1 nt 230 (del4) no gene MDR1 em cães. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado de Medicina Veterinária), UNESP, Botucatu. 21p.

Neff, M. W., Robertson, K. R., Wong, A. K., Safra, N., Broman, K. W., Slatkin, M., Mealey, K. L. & Pedersen, N. C. (2004). Breed distribution and history of canine mdr1-1Delta, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the Collie lineage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(32), 11725-11730.

Oliver, J. A. C., Wright, H., Massidda, P. A., Burmeister, L. M. & Mellersh, C. S. (2019). A variant in OLFML3 is associated with pectinate ligament abnormality and primary closed-angle glaucoma in Border Collies from the United Kingdom. *Veterinary Ophthalmology*, 23(1) 25-36.

Owczarek-Lipska, M., Jagannathan, V., Drögemüller, C., Lutz, S., Glanemann, B., Leeb, T. & Kook, P. H. (2013). A frameshift mutation in the cubilin gene (CUBN) in Border Collies with Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective cobalamin malabsorption). *PLoS ONE*, 8(4), 8-13.

- Palanova, A. (2015). Collie eye anomaly. *Veterinari Medicina*, 60(7), 345-350.
- Parker, H. G., Kukekova, A. V., Akey, D. T., Goldstein, O., Kirkness, E. F., Baysac, K. C., Mosher, D. S., Aguirre, G. D., Acland, G. M. & Ostrander, E. A. (2007). Breed relationships facilitate fine-mapping studies: a 7.8-kb deletion cosegregates with Collie eye anomaly across multiple dog breeds. *Genome Research*, 17(11), 1562-1571.
- Pressberg, C. L. (2022). *The History of Working Collie Breeds*. New York, Rowe Publishing.
- Pugh, C. A., Farrell, L. L., Carlisle, A. J., Bush, S. J., Ewing, A., Trejo-Reveles, V., Matika, O., De Kloet, A., Walsh, C., Bishop, S. C., Prendergast, J. G. D., Rainger, J., Schoenebeck, J. J. & Summers, K. M. (2019). Arginine to glutamine variant in olfactomedin like 3 (OLFML3) is a candidate for severe goniodysgenesis and glaucoma in the Border Collie dog breed. *G3: Genes, Genomes, Genetics*, 9(3), 943-954.
- Quirino, A. C. T. (2014). Acupuntura como terapia complementar no tratamento de displasia coxofemoral em cães - relato de caso. *Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública*, 1(2), 141-145.
- Rampazzo, A., D'Angelo, A., Capucchio, M. T., Sereno, S. & Peruccio, C. (2005). Collie eye anomaly in a mixed-breed dog. *Veterinary Ophthalmology*, 8(5), 357-360.
- Ribeiro, A. S. C. (2011). O uso de artroscopia no diagnóstico e tratamento da displasia de cotovelo canino. *Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa*. 164p.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), 5-6.
- Schmutz, S. M. (2014). An analysis of the inheritance pattern of an adult-onset hearing loss in Border Collie dogs. *Canine Genetics and Epidemiology*, 1(6), 1-5.
- Shearman, J. R. & Wilton, A. N. (2011). A canine model of Cohen syndrome: Trapped neutrophil syndrome. *BMC Genomics*, 12, 258.
- Shelton, G. D., Johnson, G. C., O'Brien, D. P., Katz, M. L., Pesayco, J. P., Chang, B. J., Mizisin, A. P. & Coates, J. R. (2012). Degenerative myelopathy associated with a missense mutation in the superoxide dismutase 1 (SOD1) gene progresses to peripheral neuropathy in Pembroke Welsh corgis and boxers. *Journal of the Neurological Sciences*, 318(1-2), 55-64.
- Soh, P. X. Y., Hsu, W. T., Khatkar, M. S. & Williamson, P. (2021). Evaluation of genetic diversity and management of disease in Border Collie dogs. *Scientific Reports*, 11, 6243.
- Sommer, E. L. & Fratocchi, C. L. G. (1998). Displasia coxofemoral canina. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia Do CRMV-SP*, 1(1), 36-43.
- Studdert, V. P. & Mitten, R. W. (1991). Clinical features of ceroid lipofuscinosis in border collie dogs. *Australian Veterinary Journal*, 68(4), 137-140.
- Wilkinson, R. (2009). Discussing inherited medical conditions in Border Collies. *Vet Times*. <https://www.vettimes.co.uk/app/uploads/wp-post-to-pdf-enhanced-cache/1/discussing-inherited-medical-conditions-in-border-collies.pdf>.