

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**INCONTINÊNCIA URINÁRIA PÓS-CASTRACÃO EM CADELAS E O POTENCIAL  
TERAPÊUTICO DA AMITRIPTILINA: RELATO DE CASO**

**Aluna: Luciana de Jesus**

**PORTO ALEGRE**

**2017/2**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**INCONTINÊNCIA URINÁRIA PÓS-CASTRACÃO EM CADELAS E O POTENCIAL  
TERAPÊUTICO DA AMITRIPTILINA: RELATO DE CASO**

**Aluna: Luciana de Jesus**

**Trabalho apresentado à  
Faculdade de Veterinária como  
requisito parcial para a obtenção  
da graduação em Medicina  
Veterinária**

**Orientador: Prof. Alan Gomes Pöpl**

**PORTO ALEGRE**

**2017/2**

*“A ausência da evidência não é evidência da ausência.”*

*(Carl Sagan)*

## RESUMO

A castração de fêmeas caninas é uma cirurgia de rotina na maioria das clínicas veterinárias que visa principalmente a prevenção de algumas doenças bem como o controle populacional da espécie. Tal procedimento não é, entretanto, desprovido de consequências indesejáveis, e a incontinência urinária é uma das sequelas mais significativas que podem acometer as cadelas submetidas à cirurgia.

O mecanismo exato que envolve a incontinência urinária pós-castração ainda não é completamente entendido. Acredita-se que uma deficiência de estrógeno e consequente perda de tônus uretral sejam responsáveis pela ocorrência dos sinais, mas é possível que outros fatores como os níveis de gonadotrofinas e de hormônio liberador de gonadotrofinas estejam implicados no complexo mecanismo que leva à incontinência.

Dentro deste cenário, o tratamento medicamentoso é o preconizado para casos de incontinência de cadelas após a castração. Os fármacos alfa-adrenérgicos e estrogênicos são os mais descritos na literatura. O presente trabalho faz uma revisão sobre os aspectos relacionados com a incontinência pós-castração e relata um caso onde um antidepressivo tricíclico foi utilizado no tratamento.

A cadela atendida em uma clínica particular apresentava sinais de incontinência urinária 5 anos após ter passado pela cirurgia de castração. Ela foi tratada com amitriptilina, e uma vez ajustada a dose houve o controle da micção do animal. Durante o tratamento não foram observados efeitos adversos significativos nos parâmetros bioquímicos e hematológicos da paciente, e a única queixa dos tutores foi que a cadela parecia sonolenta algumas vezes.

A amitriptilina tratou com sucesso os sinais da incontinência pós-castração no caso aqui relatado, e é possível que o uso deste fármaco seja mais uma opção viável na escolha do tratamento mais adequado para cada paciente, que resulte em menos efeitos colaterais. Mais estudos são necessários para determinar a eficácia da amitriptilina no controle da incontinência urinária com relação às outras opções de fármacos disponíveis.

**Palavras-chave:** gonadectomia, incompetência de mecanismo do esfíncter uretral, deficiência de estrógeno, antidepressivos tricíclicos

## ABSTRACT

Spaying of female dogs is a routine surgery in most veterinary practices that aims to prevent some diseases as well as to control the population of strays. Such procedure is not, however, without unwanted consequences, and urinary incontinence is one of the most significant sequelae that may affect bitches that undergo surgery.

The exact mechanism that involves urinary incontinence after spaying is not yet fully understood. It is believed that an estrogen deficiency with a subsequent loss of urethral tonus is responsible for the occurrence of the signs, but it is possible that other factors such as gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone levels play a role in the complex mechanism leading to incontinence.

In view of this scenario, pharmacological treatment is recommended for cases of urinary incontinence in bitches after spaying. Alpha-adrenergic and estrogenic drugs are the most reportedly used choices in literature. The present study offers a literature review on the aspects related to incontinence after spaying and reports a case in which a tricyclic antidepressant was used as treatment.

A female dog was brought to a private clinic presenting with signs of urinary incontinence 5 years after having undergone neutering. The patient was treated with amitriptyline, and once the dose was adjusted accordingly there was control of micturition. During the treatment no significant side effects were observed in either biochemical or hematological parameters of the dog, and the only complaint of the owners was that the dog seemed drowsy at times.

Amitriptyline was able to successfully treat the signs of urinary incontinence after spaying in the case reported here, and it is possible that the use of this drug is another viable option when choosing the proper treatment for each patient, with less side effects. More research is needed to determine the effectiveness of amitriptyline in the control of urinary incontinence in relation to the other pharmacological options available.

**Key words:** spaying, urethral sphincter mechanism incompetence, estrogen deficiency, tricyclic antidepressants

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

$\alpha$	Alfa
ADTs	Antidepressivos tricíclicos
ALT	Alanina transaminase
BID	Duas vezes ao dia
FSH	Hormônio folículo estimulante
GAG	Glicosaminoglicanos
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
IMEU	Incompetência do mecanismo do esfíncter uretral
L	Lombar
LH	Hormônio Luteinizante
mg	Miligramas
mL	Mililitros
ng	Nanograma
pg	Picograma
NMI	Neurônio motor inferior
NMS	Neurônio motor superior
S	Sacral
SNA	Sistema Nervoso Autônomo

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 Histórico.....</b>	<b>9</b>
<b>2.2 Trato Urinário Inferior.....</b>	<b>10</b>
2.2.1 Anatomia.....	10
2.2.2 Fisiologia .....	11
2.2.3 Controle Neurológico da Micção.....	11
<b>2.3 Patogenia da incontinência urinária hormonal.....</b>	<b>13</b>
<b>2.4 O Papel do Estrógeno.....</b>	<b>17</b>
<b>2.5 Outras causas de distúrbios da micção.....</b>	<b>18</b>
2.5.1 Causas Neurogênicas.....	18
2.5.2 Causas Não-Neurogênicas.....	19
<b>2.6 Fatores de risco.....</b>	<b>19</b>
<b>2.7 Sinais Clínicos e Diagnóstico.....</b>	<b>21</b>
<b>2.8 Tratamentos Disponíveis.....</b>	<b>22</b>
<b>2.9 Farmacologia dos antidepressivos tricíclicos.....</b>	<b>24</b>
<b>3. RELATO DE CASO.....</b>	<b>26</b>
<b>4. DISCUSSÃO.....</b>	<b>29</b>
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>33</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>34</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A ovariectomia é um dos procedimentos mais realizados em medicina veterinária. Há diversas razões que fazem da castração um procedimento frequentemente recomendado dentro da rotina de atendimentos. Entre os benefícios da castração de fêmeas, o controle populacional que visa diminuir o número de cães abandonados é um dos mais importantes, mas não o único. Há também a possibilidade de prevenção e tratamento de afecções do trato reprodutivo, a prevenção de neoplasias mamárias quando a castração é feita precocemente, e mesmo o auxílio na prevenção quando feita de modo tardio (LEITÃO *et al.*, 2015), o auxílio na correção de eventuais distúrbios comportamentais, e estudos recentes ainda relacionam a castração de cadelas como fator de proteção contra o desenvolvimento da diabetes mellitus (PÖPPL *et al.*, 2017).

No entanto, por mais benefícios que estejam atrelados à castração de fêmeas, ela não é uma prática isenta de possíveis consequências indesejáveis. Este trabalho trata sobre uma destas consequências, a incontinência urinária pós-castração. Fêmeas acometidas pela incontinência podem ficar mais pré-dispostas a infecções do trato urinário inferior e doenças de pele (GREGORY, 1994), afetando assim sua qualidade de vida e bem-estar. Além dos prejuízos causados à saúde do animal, a incontinência é capaz de causar transtornos na relação entre tutor e cão ao dificultar o manejo do animal, e deve, portanto, ser considerada durante o processo de tomada de decisão ao optar-se pela cirurgia.

No atual cenário da medicina veterinária, estudos sugerem que a incontinência urinária após gonadectomia de cadelas é pouco diagnosticada e, conseqüentemente, tratada dentro da rotina de atendimentos. Dentre as opções medicamentosas de tratamento, agonistas alfa-adrenérgicos e estrógenos são as principais drogas ao alcance do médico veterinário. Até o presente momento, não foi possível encontrar na literatura disponível relatos recentes sobre o emprego de um antidepressivo tricíclico para controle dos sinais clínicos, uma vez que esta classe de medicamentos apresenta a retenção urinária como efeito colateral. Este trabalho inclui um relato de caso no qual o fármaco amitriptilina foi empregado com sucesso como terapia da incontinência urinária pós-castração.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A incontinência urinária é definida pela Sociedade Internacional de Continência como a eliminação involuntária de urina, podendo ocorrer por diferentes etiologias. Dentre as principais causas de incontinência urinária adquirida está aquela que ocorre nas fêmeas caninas após o procedimento de castração.

### 2.1 Histórico

Os primeiros estudos que relacionam o estrógeno com o funcionamento do trato urinário remetem à medicina humana, mais especificamente aos estudos sobre a menopausa da mulher. Este termo, que foi usado pela primeira vez em 1826, se refere a um conjunto de sintomas que mulheres entre 45 e 55 experimentam ao cessar dos ciclos menstruais, tais como sudorese, fogachos, mudanças de humor e no sono, incontinência urinária entre outros (SOUZA *et al.*, 2015).

Devido a existência de um período de latência entre o início da menopausa e o tempo para que os efeitos degenerativos da deficiência de estrógeno se manifestem, foram necessários alguns anos para se compreender a síndrome de deficiência hormonal, mas em 1926 já estavam disponíveis as primeiras preparações comerciais de estrógeno que visavam alívio dos sintomas da menopausa, entre eles a incontinência urinária (REKERS *et al.*, 1992).

Na medicina veterinária, a incontinência em cadelas castradas foi primeiro relatada por Joshua (1965). Na década de 80 há o aparecimento de mais trabalhos científicos relacionando incontinência urinária com a castração de cadelas, como o estudo de Thrusfield (1985). A prevalência de incontinência urinária em cadelas que passaram pela castração é de até 20%, acometendo 30% das fêmeas de grande porte e 10% das de pequeno (ARNOLD *et al.*, 1989).

Os estudos mais atuais, tendo em vista que a fisiopatologia da incontinência urinária hormônio-dependente é mais complexa do que a falta de estrógeno apenas, buscam elucidar o mecanismo envolvido na afecção. As pesquisas se concentram nas mudanças que ocorrem em nível de vasculatura, mudanças estruturais de tecido, receptores e níveis de colágeno, entre outros indicadores, para melhor compreender como a incontinência se estabelece nas fêmeas castradas (BYRON *et al.*, 2017). Além disso, estudos recentes procuram apontar fatores de risco

para que se possa promover um maior esclarecimento do tutor no momento de optar pela castração.

## 2.2 Trato Urinário Inferior

### 2.2.1 Anatomia

O trato urinário inferior é formado pela bexiga e uretra, que são os principais órgãos envolvidos na micção. A bexiga, cujo epitélio de revestimento é do tipo transicional, é um órgão elástico, e seu tamanho varia de acordo com a repleção de urina contida no seu interior. Ela localiza-se sobre os ossos púbicos na cavidade pélvica quando contraída, podendo prolongar-se pela cavidade abdominal quando repleta. Existem três regiões anatômicas na bexiga: o colo (caudal), o corpo e o ápice (vértice cranial). O colo se estende em direção ao óstio uretral e permanece fixo dentro da pelve. A saída dos ureteres e da uretra delimitam a região chamada de trígono vesical. A inervação da bexiga é feita por fibras autônomas dos nervos hipogástrico e pélvico, simpático e parassimpático respectivamente. O nervo pudendo é responsável pelas fibras sensoriais que chegam ao órgão. O principal suprimento sanguíneo para a bexiga é dado pela artéria vaginal, mas ela é também irrigada pelas artérias umbilicais reduzidas (DYCE *et al.*, 2004). Na parede da bexiga há o músculo liso detrusor, que tem inervação parassimpática, e cujas fibras musculares se estendem em muitas direções, sendo desta forma útil para que ocorra uma diminuição uniforme do tamanho do órgão durante o esvaziamento (ROSS, 2013). Segundo Dyce *et al.* (2004), o músculo detrusor, que está disposto em três lâminas, não consegue fechar de modo a formar um esfíncter interno.

A uretra feminina é suspensa pelo ligamento uretropélvico, e na sua porção distal ela é mantida suspensa abaixo do púbis pelos ligamentos suspensório do clitóris e pubovesical. Na cadela, a uretra é curta e se estende do colo da bexiga até o meato uretral externo, abrindo-se em um tubérculo na junção entre vagina e vestibulo. Nos cães, uma parte do reservatório de urina é formada pela parte proximal da uretra (DYCE *et al.*, 2004)

O epitélio da uretra é composto de células escamosas estratificadas, e a medida que se aproxima da bexiga torna-se transicional. Este epitélio está disposto em feixes longitudinais com aberturas de glândulas que mantêm a umidade local. Histologicamente há quatro camadas na uretra: o epitélio, a submucosa, a camada muscular e a camada de tecido conjuntivo

fibroelástico. O esfíncter uretral involuntário é composto por uma camada circular densa de fibras musculares que envolve uma camada de musculatura lisa longitudinal, onde há fibras elásticas, colágeno, a lâmina própria das células e uma rede de capilares. Já o esfíncter de controle voluntário possui fibras musculares estriadas e envolve o terço médio da uretra. A irrigação do órgão provém das artérias vesicais inferiores, vaginal e pudenda interna, e a drenagem é feita pelas veias pudendas internas (TANAGHO, 2008).

### 2.2.2 Fisiologia

A urina, produzida na pelve renal, chega na bexiga através dos ureteres. Ao entrar na bexiga de modo oblíquo, os ureteres formam a válvula uretrovesical, o que evita o refluxo de urina para os ureteres quando a bexiga está distendida e no momento da sua eliminação. Por ser um órgão muscular oco, o tamanho da bexiga varia com sua repleção (REECE, 2015a). Em cães, a capacidade normal da bexiga urinária varia entre 300-500ml (ROSS, 2013).

Ao contrair, as lâminas musculares da bexiga convergem para o colo do órgão, fazendo diminuir a resistência da uretra. O lúmen no colo da bexiga é mantido fechado por uma tensão passiva da musculatura. O epitélio de transição da bexiga permite que o órgão desempenhe sua função em ambas as fases de seu funcionamento, a de enchimento e esvaziamento, uma vez que as células que a revestem acomodam tanto sua distensão no momento de repleção, quanto sua contração ao esvaziar (REECE, 2015a).

A uretra é responsável por conduzir a urina da bexiga até o meio exterior. O esfíncter externo é circundado por músculo esquelético; ele é o limite funcional entre a bexiga e a uretra e sua contração evita o extravazamento de urina. A tensão passiva exercida pelos elementos elásticos da mucosa da bexiga e a contração deste esfíncter externo são o que evitam que a urina seja eliminada durante a fase de enchimento. Quando há o relaxamento do esfíncter e a contração da musculatura da bexiga, a urina é eliminada (REECE, 2015a).

### 2.2.3 Controle Neurológico da Micção

Nos cães, a bexiga urinária é inervada pelo sistema nervoso autônomo (SNA) simpático através do nervo hipogástrico, que tem sua origem na porção lombar da medula, entre os segmentos L1-L3; e pelo nervo pélvico do SNA parassimpático, com origem sacral entre S2-

S3. A inervação somática se dá através do nervo pudendo, que parte do segmento sacral entre S1-S3. A inervação simpática contribui para o relaxamento da bexiga, o fechamento do colo vesical e a inibição do sistema parassimpático, que por sua vez faz a contração da bexiga e relaxamento do esfíncter. A inervação somática mantém tanto o tônus da musculatura no assoalho pélvico como da musculatura estriada periuretral (ROSS, 2013).

O ajuste da musculatura da bexiga e esfíncter é feito de acordo com as informações que ascendem pela medula espinhal. A influência exercida pelo córtex cerebral é predominantemente inibitória, enquanto o tronco cerebral facilita a micção ao coordenar a contração do músculo detrusor e o relaxamento do esfíncter (ROSS, 2013).

A fase de enchimento da bexiga é controlada pelo nervo hipogástrico através do estímulo de receptores beta adrenérgicos na parede da bexiga, que fazem o relaxamento do músculo detrusor, e do estímulo de receptores  $\alpha$ -1 na uretra proximal, que causam contração da parede do órgão. O nervo pudendo também exerce um papel importante na fase de enchimento, pois além de manter o tônus da musculatura do assoalho pélvico ele também estimula a musculatura esquelética do terço distal da uretra, sob controle voluntário, a se contrair. Através dos neurotransmissores noradrenalina e serotonina, o nervo pudendo também mantém contraído o esfíncter uretral (REECE, 2015b).

Ao aproximar-se de sua capacidade de armazenamento, a distensão do músculo detrusor da bexiga vai sinalizar a necessidade de urinar. O trato reticuloespinal pontino é responsável por mediar esta ação, e como resposta ele excita tanto o nervo hipogástrico quanto o nervo pélvico, e exerce efeito inibitório sobre o nervo pudendo (REECE, 2015b).

Na fase de esvaziamento, o controle da micção é dado pelos efeitos do parassimpático através da liberação de acetilcolina e pela ação do nervo pélvico, agindo em receptores muscarínicos tipo 3 e inibindo o estímulo simpático para bexiga e uretra, fazendo com que ocorra relaxamento de ambos. O sinal para que tenha início a fase de esvaziamento é voluntário, e ele ascende ao centro pontino da micção no tronco encefálico onde excita os neurônios sacrais pré-ganglionares responsáveis por fazer a contração do músculo detrusor e o relaxamento do esfíncter uretral (REECE, 2015b).

O reflexo da micção pode ser sobreposto pela ativação voluntária através do estímulo dos neurônios motores pudendos via trato corticoespinal (REECE, 2015b). Desta maneira, por ser o esfíncter externo controlado tanto por reflexo como voluntariamente, cães exercem a marcação de território, e por isso também é possível que tutores treinem seus cães quanto aos hábitos e locais mais adequados de micção.

### 2.3 Patogenia da Incontinência Urinária Pós Castração

A eliminação involuntária de urina é um problema que acomete cerca de 20% das cadelas submetidas à cirurgia de castração (ARNOLD *et al.*, 1989) em relação aos menos de 1% relatados em cadelas inteiras ou em machos inteiros ou não (COIT *et al.*, 2008). O tempo médio entre o procedimento de castração e o aparecimento dos sinais é de 2,9 anos, mas as manifestações da incontinência podem ocorrer até dez anos após o procedimento (THRUSFIELD *et al.*, 1998). O mecanismo exato da incontinência urinária adquirida em cadelas após a castração não está até o momento completamente elucidado. Acredita-se que a deficiência de estrógeno em fêmeas castradas leva à um tipo de incontinência urinária conhecida como “incompetência de mecanismo do esfíncter uretral” (IMEU), que envolve não só a musculatura lisa da uretra, mas também os tecidos de apoio na região, a vasculatura da submucosa e o urotélio. O resultado é um fechamento insuficiente da uretra (BYRON, 2015). Apesar de mais comum em cadelas, a IMEU também pode ocorrer em machos, sendo geralmente pouco responsiva à terapia (ROSS, S.; 2013).

A presença de receptores para estrógeno no trato urinário inferior foi demonstrada por Batra e Iosif (1983), sendo sua presença detectada no trígono vesical, na uretra e no tecido conjuntivo em volta da uretra. Tais achados justificam que ocorram efeitos deletérios sobre o trato urinário inferior de cadelas após a castração com a diminuição do estrógeno circulante.

Além da diminuição de estrógeno, segundo Ross (2013), entre os fatores que podem contribuir para o desenvolvimento da IMEU estão a diminuição do colágeno em estruturas periuretrais devido à idade do cão e um declínio na sensibilidade de receptores adrenérgicos na uretra. No entanto, bexigas com posicionamento anormal, presença de obesidade e anomalias anatômicas em vagina e/ou vestíbulo podem contribuir para o quadro também. Os estudos recentes de Coit *et al.* (2008) e Ponglowhapan; Church e Khalid (2008) mostram, todavia, que com relação à cadelas inteiras, as cadelas castradas apresentam uma maior porcentagem de colágeno na parede da bexiga e conseqüentemente uma menor proporção de músculo liso. Tal afirmação, apesar de divergir de resultados de outros pesquisadores (CHEN *et al.*, 2002; ROSS, 2013) ao afirmar que os níveis de colágeno aumentam em cadelas castradas, poderia explicar a incontinência devido não apenas a uma alteração funcional de perda da força muscular, como também uma alteração do limiar sensorial para estimulação colinérgica, que é o caso em mulheres com incontinência urinária adquirida (CHARLTON *et al.*; 1999).

Na medicina humana, a incontinência urinária por estresse (IUE) é um problema bem estabelecido em mulheres pré e pós menopausa, e suspeita-se que a incontinência urinária pós-castração em cadelas ocorra por um mecanismo de patofisiologia semelhante e complexo que remete à deficiência hormonal em ambas situações (BYRON *et al.*; 2010). Ainda em humanos, sabe-se que hormônios esteroidais como o estrógeno são capazes de afetar a síntese de colágeno, podendo, com a menopausa, diminuir a síntese de colágeno tipo I e causar aumento do colágeno dos tipos III e V, participando assim do mecanismo da incontinência urinária ao diminuir a força de tensão e enfraquecer a musculatura de suporte da bexiga e uretra e a resistência das paredes da vagina (MOALLI *et al.*, 2004). O primeiro estudo que analisou e identificou a presença de colágeno tipo IV no estroma do tecido periuretral de mulheres continentas e com incontinência urinária por estresse é de Goepel *et al.* (2003), e nele foi encontrado uma diminuição na quantidade de colágeno no segundo grupo. Na medicina veterinária, a pesquisa de Augsburg e Oswald (2007) fez uma análise imunohistoquímica da expressão de colágeno e actina na uretra de cadelas inteiras e castradas e não encontrou diferença significativa na expressão dos tipos de colágeno avaliados, indicando que a castração não teria impacto sobre a estrutura do tecido conjuntivo da uretra das cadelas. Este estudo, no entanto, avaliou a uretra de cadelas um ano após a castração, sendo que a literatura aponta que os sinais de incontinência são mais comumente observados, em média, após 2,9 anos do procedimento (ARNOLD *et al.*, 1989). Ainda nesta linha, a pesquisa de Byron *et al.* (2010) não encontrou diferença na relação de colágeno entre cadelas inteiras e castradas, mas não foram avaliados tecido de cadelas castradas incontinentes, e por terem sido avaliadas cadelas jovem e de meia idade, é possível que a não consideração dos efeitos deletérios da idade sobre as fibras de colágeno tenha interferido nos resultados. O fato é que não parece haver um consenso com relação à deposição de fibras de colágeno na bexiga devido ao baixo estímulo estrogênico. Alguns estudos mostram um aumento nesses níveis enquanto outros concluem que há uma significativa redução na quantidade de fibras (DAMBROS *et al.*, 2003).

Ao contrário das divergências encontradas com relação a proporção de colágeno após gonadectomia, o papel hormonal na incontinência urinária pós-castração é amplamente aceito, seja ela causada ou exacerbada por mecanismos hormônio-mediados. Tanto em fêmeas castradas como em mulheres após a menopausa, a deficiência de esteroides gonadais endógenos acaba diminuindo ou eliminando o feedback negativo feito por esses esteroides no eixo hipotálamo-hipófise, e como resultado há uma secreção aumentada de GnRH pelo hipotálamo e conseqüentemente de LH e FSH pela hipófise (COIT *et al.*, 2009).

Reichler *et al.* (2005) afirmam que a elevação constante de LH e FSH após a castração é crucial para a ocorrência de incontinência urinária, desempenhando um papel mais significativo do que a deficiência de estrógeno por si só, uma vez que uma parcela importante das fêmeas castradas não responde ao tratamento de reposição de estrógeno e que a concentração de estrógeno plasmática em cadelas castradas e incontinentes pode ser a mesma ou apenas um pouco mais baixa do que em cadelas continentais inteiras em anestro, como mostrado nos estudos de Nickel (1998) e Richter *et al.* (1985). No entanto, o mesmo estudo de Reichler *et al.* (2005) demonstrou que cadelas castradas incontinentes apresentam um nível de gonadotrofinas significativamente menor do que cadelas castradas continentais, havendo, portanto, a hipótese de que uma baixa produção de GnRH endógeno esteja envolvida na patogenia da incontinência.

O mecanismo que associa o nível de gonadotrofinas plasmáticas com o surgimento da incontinência pós-castração não está elucidado, mas há evidência de que exista uma relação entre ambos, principalmente uma vez que já foi demonstrada por Welle *et al.* (2006) a presença de RNA mensageiro codificando receptores para LH e FSH na bexiga dos cães. Além disso, uma maior expressão de proteína de receptor de LH e FSH, e de receptores de LH foi observada em fêmeas (PONGLOWHAPAN *et al.*, 2007). Coit *et al.* (2009) conseguiram encontrar uma correlação inversa e significativa entre contratilidade da bexiga *in vitro* e a expressão de mRNA para receptores de LH e FSH no órgão, sendo que o grupo de cadelas com incontinência urinária adquirida apresentou os níveis mais altos de expressão de mRNA para ambos receptores e mais baixos níveis de contratilidade da bexiga, sugerindo assim que tais receptores estão implicados em mudanças na estrutura do órgão que pré-dispõem à incontinência.

A castração de cães, independentemente se machos ou fêmeas, está associada com uma menor resposta do músculo detrusor frente à estímulo muscarínico e de campo elétrico *in vitro*, o que pode levar à uma menor força muscular e contratilidade, aumentando a susceptibilidade a incontinência pós-castração. Como os cães machos não são tipicamente susceptíveis a incontinência pós-castração, é provável que diferenças anatômicas entre os sexos tenham efeito protetor nos machos, como o fato de que a uretra tem maior comprimento nos machos e a passagem da mesma pelas estruturas penianas pode favorecer uma maior pressão de fechamento, explicando a baixa prevalência da incontinência em machos castrados (COIT *et al.*, 2008).

As prostaglandinas, que são eicosanoides responsáveis por respostas fisiológicas de inflamação e patológicas de hipersensibilidade, regulam a contração do músculo liso, o diâmetro dos vasos sanguíneos, e mantém homeostase plaquetária, atuando localmente no

tecido onde são produzidas (HARVEY e FERRIER, 2012). Mais recentemente, o estudo de Ponglowhapan; Church e Khalid (2010) avaliou a expressão dos quatro subtipos de receptores de prostaglandinas no trato urinário de cães: EP1 que induz contração da musculatura lisa; EP2 e EP4 que induzem relaxamento, e EP3, um receptor inibitório que também causa relaxamento (USHIKUBI, F.; HIRATA, M.; NARUMIYA, S., 1995), e concluiu que cães inteiros apresentam maior expressão destes receptores e seus mRNAs na uretra proximal comparado com outros locais. Já cães gonatectomizados, além de não apresentarem diferença significativa entre as diferentes regiões do trato urinário com relação à estes receptores de prostaglandina, apresentavam uma menor quantidade com relação aos inteiros, principalmente na uretra proximal, cujo papel é crucial na manutenção da continência através da contração e relaxamento do esfíncter durante as fases de esvaziamento e enchimento, respectivamente. Desta maneira, a pesquisa demonstrou que tanto a presença como o subtipo de receptor de prostaglandina presente no trato urinário inferior de cães varia conforme o gênero e o estado do animal, inteiro ou castrado. Apesar de não ter analisado tecido de cadelas com incontinência urinária, os achados dos pesquisadores indicam que uma participação de receptores para prostaglandina pode estar implicada na ocorrência da doença.

O estudo mais recente sobre patogenia da incontinência por IMEU (PONGLOWHAPAN *et al.*, 2011), avaliou a presença e a distribuição de glicosaminoglicanos (GAGs) no trato urinário inferior de cães machos e fêmeas, inteiros e gonadectomizados, demonstrando que há diferença na composição dos GAGs entre cães castrados e inteiros, e que entre os castrados, as fêmeas têm alterações mais significativas, apresentando uma redução nos níveis totais de GAGs. Os GAGs compõem a matriz extracelular juntamente com fibras proteicas como elastina e colágeno, e além do papel como suporte celular, também atuam na remodelação do tecido (MITRANO *et al.*, 2010). Por ter um papel fundamental no crescimento celular, manutenção e diferenciação da estrutura do epitélio (NATHAN e SPORN, 1991), os GAGs estão envolvidos no processo de regulação da estrutura e manutenção da integridade funcional do trato urinário dos cães (PONGLOWHAPAN *et al.* 2011). Desta forma, Ponglowhapan *et al.* (2011) constataram que a castração, independente do sexo, causa um desequilíbrio endócrino capaz de modificar a composição dos GAGs tanto na bexiga como na uretra dos cães, e uma vez que as diferenças nesta composição foram mais proeminentes nas fêmeas, cujo risco de desenvolver a afecção é maior, os pesquisadores propõem que os GAGs desempenham um papel na patofisiologia da incontinência pós-castração.

A incontinência é, portanto, multifatorial, ocorrendo por mudanças estruturais nos tecidos periuretrais além de haver uma diminuição na responsividade da musculatura a

inervação com conseqüente alteração no tônus da mesma, com prováveis mecanismos hormônio-mediados envolvidos (BYRON, 2015).

## 2.4 O Papel do Estrógeno

O estrógeno é um hormônio esteroide cujo precursor é o colesterol, e assim como os outros hormônios esteroidais ele é muito pouco armazenado nas adrenais, de modo que sua síntese é constante a partir de estímulo (BEHREND, 2015). A produção principal dos estrógenos em mamíferos ocorre nos ovários, na placenta e no córtex da glândula adrenal (REECE, 2015c). Quando agem em receptores nucleares, os estrógenos atuam através de transcrição ou repressão gênica, assim como outros esteroides. Estrógenos atuam em diferentes receptores, como o ER $\alpha$  e ER $\beta$  e seus subtipos. (RANG; DALE, *et al.*, 2007).

De modo geral, a principal função do estrógeno é deflagrar a proliferação celular com conseqüente crescimento dos tecidos envolvidos na reprodução, como endométrio e glândula mamária, sendo também responsável pela receptividade sexual (REECE, 2015c). No entanto, além do seu papel na reprodução, estrógenos também tem ação no sistema circulatório, aumentando o débito cardíaco, o volume sistólico e plasmático, participando assim do processo de vasodilatação (HEESCH *et al.*, 2015). Quanto ao tecido ósseo, cães e gatos cujos ovários foram retirados passam por um período de reabsorção óssea aumentada devido à perda de estrógeno, o que acontece na osteoporose após menopausa em mulheres, não sendo, todavia, um problema de relevância clínica nestas espécies animais (GOFF, 2015a).

Na reprodução, estrógenos podem aumentar ou diminuir a secreção do Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH). Quando o objetivo é induzir a ovulação de um folículo em desenvolvimento, o estrógeno que está sendo produzido pelas células da granulosa no folículo estimula a secreção de GnRH até que seja atingido um pico de Hormônio Luteinizante (LH) e ocorra a ovulação (REECE, 2015c).

Com relação ao trato urinário inferior, estudos já demonstraram o efeito do estrógeno sobre a musculatura da uretra. O estrógeno tem a característica de sensibilizar os receptores  $\alpha$ -1 da uretra proximal, aumentando o tônus de contração da musculatura da uretra (SCHREITER *et al.*, 1976).

Estudos em mulheres mostraram que o estrógeno pode afetar a continência através de quatro mecanismos: aumento da resistência da uretra, elevação do limiar sensorial da bexiga,

aumento da sensibilidade dos receptores alfa-adrenérgicos na musculatura lisa da uretra e relaxamento do músculo detrusor pela ação nos receptores beta 3 (ROBINSON e CARDOZO, 2003; SCHREITER *et al.*, 1976; MATSUBARA *et ali.*; 2002).

## **2.5 Outras causas de distúrbios da micção**

Anormalidades na micção podem ser de origem neurológica ou não, e podem afetar a fase de armazenamento ou esvaziamento da bexiga.

### **2.5.1 Causas Neurogênicas**

As causas de origem neurológica podem ser por lesão em neurônio motor superior (NMS), em neurônio motor inferior (NMI) ou por dissinergia reflexa. Lesões em NMS envolvem lesões na medula espinhal acima da quinta vértebra lombar, ou seja, cranial a S1-S3. Animais acometidos apresentam distensão vesical e a compressão manual da bexiga para esvaziamento é difícil, uma vez que não há a ação inibitória dos eferentes somáticos sobre o nervo pudendo e conseqüentemente o esfíncter uretral está hiperexcitado (WARE, 2006). Estes animais não têm controle voluntário da micção, há tipicamente um grande volume residual de urina na bexiga, o esvaziamento parcial é frequentemente possível e, ao contrário de lesões em NMI, o arco reflexo local está intacto (ROSS, 2013).

Lesões em NMI ocorrem na quinta vértebra lombar ou abaixo dela, onde encontram-se os segmentos medulares S1-S3 e animais acometidos apresentam distensão vesical, e a bexiga é facilmente comprimida manualmente. Se houver comprometimento dos segmentos medulares entre S1-S3 tanto o reflexo perineal como o bulbo-esponjoso estarão ausentes (WARE, 2006). Estes animais também não têm controle voluntário da micção, e a bexiga é parcialmente esvaziada apenas quando a pressão intra-abdominal ou a pressão da própria bexiga são maiores que a pressão de fechamento da uretra (ROSS, 2013).

A dissinergia reflexa é mais comum em cães de grande porte. Ela ocorre quando há uma contração ativa do músculo detrusor, mas não há relaxamento dos esfíncteres uretral interno ou externo. Lesões neurológicas graves da medula espinhal ou gânglios autônomos podem ser a origem deste distúrbio. Animais acometidos conseguem iniciar a micção normalmente, mas o

fluxo de urina sofre uma parada abrupta, podendo ocorrer posterior eliminação intermitente de urina ou sinais de esforço para urinar (WARE, 2006).

Uma afecção rara que pode levar à um quadro de incontinência urinária é a disautonomia, quadro em que há uma degeneração dos neurônios dos gânglios autônomos. Animais afetados sofrem uma disfunção da fase de esvaziamento da bexiga, atonia da bexiga com conseqüente retenção de urina, e incontinência devido à incompetência do esfíncter uretral. A causa de base ainda não é conhecida, mas acredita-se que seja a exposição à uma neurotoxina (BYRON, 2015).

### 2.5.2 Causas não-neurogênicas

Entre as causas onde há alguma anormalidade anatômica, a mais comum é a presença de ureter ectópico. Apesar de ocorrer em ambos os sexos, é mais comum nas fêmeas, e geralmente o diagnóstico ocorre cedo na vida do animal. Em casos de diagnóstico tardio, o paciente geralmente é investigado pela presença concomitante de outra afecção, como infecções recorrentes do trato urinário, ou por outras doenças que causem poliúria. É considerado ectópico o ureter que termina em qualquer outro local que não o trígono vesical. Esta anomalia pode ser tanto uni como bilateral, e sua forma mais comum é quando um dos ureteres atravessa dentro da parede da bexiga e se abre na uretra, podendo haver mais de uma abertura (ROSS, 2013).

Outras causas menos frequentes de anomalias anatômicas que podem culminar com incontinência urinária incluem fístulas uretroretais, uretrovaginais, e a persistência do úraco (ROSS, 2013).

A incontinência ainda pode ocorrer após processos cirúrgicos, como no caso de cães machos que passaram por prostatectomia ou gatos machos após uretostomia perineal. Incontinência paradoxal pode ser observada quando houver obstrução uretral e a pressão da bexiga for maior do que a da uretra (ROSS, 2013).

Animais com infecções do trato urinário, cálculos vesicais ou doenças que causem poliúria podem ter sinais compatíveis com incontinência urinária devido a tenesmo urinário e/ou urgência em urinar.

## 2.6 Fatores de Risco

A incontinência em fêmeas castradas parece afetar cerca de 20% das cadelas e até 30% das cadelas acima de 20Kg, havendo assim um fator de risco envolvido no tamanho do animal, onde há mais chance de ocorrer a incontinência em cães de maior porte (BYRON, 2015; BYRON *et al.*; 2017). Algumas raças já foram implicadas em estudos anteriores como tendo maior representação entre os cães acometidos, sendo elas: Pastor Alemão, Rottweiler, Dobermann, Cão de Pastor Inglês, Boxer, Setter Irlandês, Springer Spaniel Inglês e Weimaraner, (ARNOLD *et al.*, 1989; HOLT *et al.*, 1993).

O tipo de procedimento realizado na castração, no entanto, não parece ter influência na ocorrência ou não da incontinência (ANGIOLETTI *et al.*, 2004), assim como segundo Beauvais *et al.* (2012) nenhum estudo encontrou associação entre incontinência e ocorrência de estro antes da castração.

Holt e Thrusfield (1993) sugeriram que cadelas que passaram pelo procedimento de caudectomia estão mais suscetíveis a desenvolver incontinência por incompetência do esfíncter uretral, no entanto, cadelas inteiras de raças com corte da cauda raramente apresentam este tipo de incontinência, sendo necessário mais estudos que demonstrem esta ligação (DE BLESER *et al.*; 2009).

A obesidade aparece como fator de risco em alguns estudos; segundo Angioletti *et al.*, (2004), cadelas acima do peso no momento da castração apresentam 3.5 vezes mais chance de tornarem-se incontinentes do que as que não tem sobrepeso no momento da cirurgia. Há, no entanto, resultados divergentes em pesquisas recentes. Os dados da pesquisa de Byron *et al.* (2017) não apontam para um maior risco de incontinência em cadelas com um escore de condição corporal maior, porém, por tratar-se de um parâmetro de avaliação subjetiva que nem todos veterinários registram, mais pesquisas são necessárias a partir de dados mais padronizados para se entender o papel da obesidade como fator de risco. É plausível propor que a obesidade atua como fator de risco especialmente por aumentar a pressão intra-abdominal e com isso favorecer manifestações da incompetência de mecanismo do esfíncter uretral.

Há divergência na literatura quanto à presença ou não de influência da idade do animal no momento da castração e o desenvolvimento de incontinência. Algumas pesquisas sugerem que a castração de cadelas antes dos 3 meses de idade pré-dispõe os animais à ocorrência da afecção (THRUSFIELD *et al.*, 1998). Estudos sobre incontinência pós-castração que incluem cadelas castradas a partir de 4 meses de idade ou mais velhas não apontam relação entre a idade ao procedimento e incontinência, uma possível explicação sendo a presença de uma correlação

mais forte entre idade e incontinência quando as cadelas têm entre 6 semanas e 4 a 5 meses de idade (BEAUVAIS *et al.*, 2012).

Contudo, avaliando a literatura disponível na língua inglesa, não há evidências consistentes para corroborar a presença de uma forte relação entre a idade da castração e a ocorrência de incontinência, apesar de concluir que há algum grau de evidência de que quanto mais cedo é feita a castração, mais chances de a incontinência se estabelecer (BEAUVAIS *et al.*, 2012). Segundo Reichler *et al.* (2005), os níveis de LH ou FSH plasmáticos se levados em consideração juntamente com a idade do animal, poderiam prever a chance do desenvolvimento da incontinência urinária em aproximadamente 80%.

Uma vez que o porte do animal tem se mostrado um fator de risco importante, de modo a diminuir a chance da incontinência por IMEU ocorrer, a recomendação para a castração deve levar em conta o peso adulto esperado da cadela. O risco de incontinência em cães de raças pequenas não diminui se a castração é adiada (BYRON *et al.*; 2017), sendo mais apropriado optar pela castração antes do primeiro estro de maneira a reduzir o risco de neoplasia mamária (LEITÃO, 2015). Por outro lado, em cadelas cuja projeção do peso adulto supera os 25Kg, o momento da castração deve ser considerado com cuidado junto ao tutor, principalmente entre as raças mais pré-dispostas, de modo a diminuir os riscos da incontinência (BYRON *et al.*; 2017).

Outros fatores predisponentes que já foram associados com incontinência por IMEU são a presença de bexiga anatomicamente má posicionada na cavidade pélvica, vulva hipoplásica e uretra curta. A presença de algum destes fatores, no entanto, não necessariamente leva à incontinência (BYRON, 2015).

## **2.7 Sinais Clínicos e Diagnóstico**

A incontinência é mais frequentemente diagnosticada em cães de meia idade, de porte médio ou grande, e deve ser diferenciada de micção inapropriada (ROSS, 2013).

Os sinais clínicos de incontinência pós-castração são micção normal com gotejamento de urina, o que ocorre usualmente com o animal deitado, relaxado ou mesmo dormindo. O diagnóstico da incontinência por IMEU é baseado na anamnese, exame físico, ausência de alterações na urinálise e resposta à terapia (WARE, 2006). Por ser uma alteração adquirida, é importante que seja determinado o momento do início dos sinais clínicos (BYRON, 2015).

O padrão ouro no diagnóstico inclui a realização de um perfil de pressão uretral e uma cistometria (ROSS, 2013). No entanto, a presença de incontinência urinária em cadelas castradas que não apresentavam este distúrbio antes do procedimento, e que no momento da avaliação não demonstram sinais clínicos de comorbidades, permite o diagnóstico presuntivo da incontinência por IMEU (BYRON, 2015).

## **2.8 Tratamento da Incontinência Pós-Castração**

As duas classes de medicamentos mais usadas no tratamento da incontinência urinária canina incluem estrógenos e agonistas alfa-adrenérgicos, e o objetivo é aumentar o tônus uretral durante a fase de armazenamento por estimulação ou regulação dos receptores alfa-adrenérgicos (ROSS, 2013). O uso de alfa-adrenérgicos enquanto monoterapia mostra-se eficaz no tratamento da IMEU, mas em casos mais graves a reposição hormonal de estrógeno pode ser associada ao tratamento (WARE, 2006).

O estrógeno é usado no tratamento da incontinência em mulheres após a menopausa e na incontinência pós-castração em cadelas. A submucosa da uretra é altamente vascularizada e estrógeno-dependente, e o estrógeno exerce um efeito trófico tanto sobre essa vasculatura, como sobre a mucosa do trato urogenital e o colágeno circundante. Ao aumentar a expressão de receptores alfa-adrenérgicos na musculatura lisa da uretra, o hormônio aumenta também a sensibilidade do órgão aos agonistas alfa-adrenérgicos, contribuindo largamente para a pressão de fechamento da uretra. De modo semelhante, os agonistas alfa-adrenérgicos agem nos receptores  $\alpha$ -1 da musculatura lisa uretral aumentando o tônus (ROSS, 2013). A recomendação de uso dos estrógenos no tratamento da incontinência pós-castração é a administração por via oral de 0,3mg/Kg de DES (Destilbenol®) uma vez ao dia por três semanas, 0,03mg/Kg de Etinilestradiol (Sesoral®), seguindo o mesmo protocolo, ou ainda 2 mg de Estriol (Incurin®) por dia independente do peso do cão. No caso de recidivas o tratamento pode ser repetido, e cuidados devem ser tomados com relação aos possíveis efeitos colaterais, como anemia aplásica, trombocitopenia e leucopenia (SANTOS, 2004). Logo, é importante que ao optar-se pelo uso de estrógenos o tratamento seja monitorado através de exames de sangue e bioquímicos que avaliem parâmetros hematológicos e função hepática (PLUMB, 2011).

O uso de GnRH como tratamento da incontinência pós-castração já foi relatado na literatura. A remoção dos ovários e a consequente deficiência de estrógeno causa uma elevação

crônica dos hormônios FSH e LH, o que pode, direta ou indiretamente, afetar a função do esfíncter uretral (REICHLER *et al.*; 2003). Com essa justificativa, Reichler *et al.* (2003) usaram preparações de análogos de GnRH em cadelas incontinentes após a castração para regular as gonadotrofinas elevadas. As cadelas do estudo eram refratárias ao tratamento com alfa-adrenérgicos, ou o tratamento com essas drogas era contraindicado. A pesquisa obteve sucesso no tratamento da incontinência com análogos do GnRH como monoterapia ou associado à alfa-adrenérgicos, reduzindo os níveis de LH e FSH circulantes e não observando efeitos colaterais. Todavia, um estudo subsequente também de Reichler *et al.* (2005), avaliou os níveis de FSH e LH em cadelas castradas continentas e incontinentes, e viu que apesar de os níveis destes hormônios serem mais elevados em cadelas castradas do que nas inteiras, as cadelas castradas continentas apresentavam níveis bem mais altos do que aquelas castradas e incontinentes; as quais demonstravam concentrações mais baixas desses hormônios. Este resultado levantou o questionamento de que os baixos níveis de LH e FSH neste último grupo seriam resultado de uma baixa produção de GnRH endógeno, o que poderia explicar o sucesso da terapia com análogos deste hormônio e implicar uma baixa produção de GnRH no mecanismo da incontinência pós-castração.

Nesta mesma linha de raciocínio, uma pesquisa posterior de Reichler *et al.* (2006), constatou que a administração de GnRH diminuiu os níveis de gonadotrofinas circulantes em cadelas castradas, mas não alterou o perfil de fechamento uretral. Entretanto, o tratamento teve efeito significativo na capacidade da bexiga de reter fluído, o que poderia explicar o sucesso da terapêutica e também implicar um menor limiar de volume de armazenamento na patogenia da incontinência pós-castração.

A fenilpropanolamina é uma das drogas com menos efeitos adversos e mais seletiva para receptores  $\alpha$ -1 (ENGLAND *et al.*; 2008), e a mais usada no tratamento da IMEU segundo Byron (2015), entretanto seu uso é banido em território brasileiro de acordo com a legislação vigente (BRASIL, 2000). Outra possibilidade de fármaco alfa-adrenérgico é a pseudoefedrina, mas segundo Byron *et al.* (2007), está é uma droga que não demonstrou ser estatisticamente superior a fenilpropanolamina em termos de variáveis urodinâmicas, além de ter causado mais efeitos colaterais nos pacientes que participaram da pesquisa conduzida pelo grupo.

**Tabela 1.** Principais fármacos usados no tratamento da IMEU.

<i>Agente</i>	<i>Classificação</i>	<i>Dose recomendada no tratamento de cães</i>	<i>Alguns possíveis efeitos adversos</i>
<i>Dietilestilbestrol</i>	estrógeno	0,3 mg/Kg SID por 3 semanas	supressão da medula óssea, mudança de comportamento, atração de machos
<i>Etinilestradiol</i>	estrógeno	0,3 mg/Kg SID por 3 semanas	supressão da medula óssea, mudança de comportamento, atração de machos
<i>Estriol</i>	estrógeno	início com 2 mg dia independente do peso	anorexia, vômito, atração de machos, edema de vulva
<i>Imipramina</i>	Antimuscarínico agonista $\alpha/\beta$	5-15 mg/Kg via oral BID	sedação, sinais gastrointestinais, tremores, constipação
<i>Fenilpropranolamina</i>	Agonista $\alpha$	não disponível no Brasil	irritação, perda de apetite, aumento da pressão arterial

Tabela adaptada de Ross (2013); Santos (2004); Plumb (2011).

O tratamento medicamentoso é a primeira escolha em casos de incontinência por IMEU, mas a intervenção cirúrgica pode ser necessária quando o paciente não tolera ou não responde aos fármacos. Algumas das técnicas utilizadas são colpossuspensão, suspensão vaginal com fita transobturatória e uretropexia; todas com resultados variáveis e baixa eficácia a longo prazo (BYRON, 2015)

## 2.9 Farmacologia dos antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) foram sintetizados pela primeira vez em 1949 como potenciais antipsicóticos, e tem estrutura semelhante aos fenotiazínicos. A amitriptilina

pertence ao grupo de compostos das aminas terciárias, tendo dois grupos metila fixados no átomo básico de nitrogênio (RANG, DALE, *et al.*, 2007).

O mecanismo de ação da amitriptilina está relacionado com a inibição da bomba de membrana que faz a captação da serotonina e norepinefrina nos neurônios serotoninérgicos e adrenérgicos (PLUMB, 2011). A recaptção dessas monoaminas é o principal efeito imediato dos ADTs, e isso ocorre por competição pelo sítio de ligação do transportador de aminas. A síntese, o armazenamento das aminas nas vesículas sinápticas e sua liberação não são afetados de maneira direta, mas é possível que alguns ADTs bloqueiem receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2, aumentando de forma indireta a liberação de transmissor (RANG, DALE, *et al.*, 2007).

A maioria dos ADTs também afeta um ou mais tipos de receptor de neurotransmissor, entre os quais estão os receptores de histamina, de 5-hidroxitriptofano e os colinérgicos muscarínicos. Os efeitos antimuscarínicos não contribuem para a ação como antidepressivo, mas são responsáveis por efeitos colaterais como boca seca, visão embaçada, constipação e retenção urinária (RANG, DALE, *et al.*, 2007).

Os ADTs são metabolizados no fígado, e a maioria gera metabólitos ativos. A inativação se dá pela conjugação dos metabólitos hidroxilados com glicuronídeo e a eliminação ocorre através da urina, sendo que de forma geral a meia vida dos fármacos é longa (RANG, DALE, *et al.*, 2007).

### 3. RELATO DE CASO

Foi atendido em clínica veterinária particular um canino, fêmea, castrada, de 7 anos de idade, 6 Kg, da raça Poodle, com histórico de castração aos 2 anos de idade e queixa de incontinência urinária ocorrendo ocasionalmente, especialmente ao receber os donos, e mais intensamente perceptível enquanto o animal dormia. A paciente tinha no seu histórico uma cirurgia para retirada da vesícula, feita quando o animal tinha 4 anos de idade, devido a queixas de vômitos e lama biliar recorrentes. Desde o procedimento, a alimentação da paciente deixou de ser a dieta comercial e os tutores passaram a ofertar dieta natural. Os tutores não relataram qualquer alteração no aspecto da urina do animal, mas relataram apetite voraz e libido intensa. No exame clínico o animal não apresentou alterações significativas a não ser por uma perda de massa e tônus na musculatura posterior, pelo seco e pele com discreta atrofia e telangiectasia, além de hiperpigmentação mais notadamente na região da virilha. Foram requisitados exames de sangue hemato-bioquímicos, exames de imagem, urinálise com urocultura e dosagem hormonal de estrógenos totais e progesterona. A urinálise evidenciou densidade urinária diminuída (1.022, referência: 1.025-1.045) enquanto a urocultura não apresentou crescimento bacteriano. Dos exames bioquímicos solicitados, os triglicérides e a enzima alanina transaminase (ALT) apresentaram-se fora dos padrões de referência, estando elevados; o hemograma da paciente não apresentou alterações. A Tabela 2 apresenta os resultados de exames laboratoriais da paciente ao longo da evolução do caso clínico.

O exame de imagem mostrou glândulas adrenais assimétricas – hiperplasia unilateral – com contorno irregular, além de hepatomegalia e parênquima hipocogênico e homogêneo, e o exame hormonal constatou a presença de níveis baixos de estradiol e progesterona, compatíveis com o estado castrado do animal (estrógenos totais 0,1 pg/mL, referência: < 1 pg/mL; progesterona 0,16 ng/ml, referência: < 0,5 ng/mL).

Devido aos resultados obtidos nos exames e alguns indicadores do exame clínico, levantou-se a suspeita de que a paciente pudesse estar acometida pelo hiperadrenocorticismismo, também conhecido como síndrome de Cushing, portanto, um teste de supressão por baixa dose de dexametasona foi realizado. A paciente, no entanto, teve resultado negativo para a síndrome de Cushing (cortisol 8 horas após dexametasona 4,3 ng/mL, referência: <10 ng/ml), excluindo assim a forma clássica da doença como possível diagnóstico.

O tratamento prescrito no momento foi o uso de Legalon 90 mg, um fitoterápico, BID, por seis semanas e a recomendação de dieta comercial, inicialmente não acatada pelos tutores.

Dois meses depois, em uma consulta de revisão, novos exames foram solicitados. Os parâmetros do exame de hemograma estavam todos dentro das referências esperadas, mas percebeu-se aumento significativo da enzima ALT e aumento ainda mais acentuado dos triglicerídeos.

Tabela 2. Exames bioquímicos e hematológicos da paciente ao longo do tempo durante o tratamento com Amitriptilina.

	28/11/12	19/01/13	26/01/13	4/05/13	17/01/15	16/06/15	16/03/16	29/04/17	Intervalo de Referência
Dose de Amitriptilina	--	--	0.8mg/Kg BID	0.8mg/Kg BID	0.8mg/Kg SID*	0.8mg/Kg TID	1 mg /Kg TID	2mg/Kg BID	--
Eritrócitos	6.24 milhões /mm <sup>3</sup>	6.68 milhões /mm <sup>3</sup>	--	6.35 milhões /mm <sup>3</sup>	6.58 milhões /mm <sup>3</sup>	5.78 milhões /mm <sup>3</sup>	5.74 milhões /mm <sup>3</sup>	5.94 milhões /mm <sup>3</sup>	5.5 – 8.5
Hemoglobina	15.30 g%	17.60 g%	--	16.50 g%	15.10 g%	14.50 g%	13.50 g%	14.90 g%	12 – 18
Hematócrito	46.00 %	52.00 %	--	46.00 %	44.00 %	43.00 %	41.00 %	45.00 %	37 – 55
Leucócitos totais	7600 mm <sup>3</sup>	7900 mm <sup>3</sup>	--	9000 mm <sup>3</sup>	7000 mm <sup>3</sup>	8500 mm <sup>3</sup>	7400 mm <sup>3</sup>	7800 mm <sup>3</sup>	6000 - 17000
Plaquetas	--	--	--	284.000	316.000	317.000	--	--	200.000–500.000/mm <sup>3</sup>
Albumina	--	4.33	--	2.73	4.00	3.31	4.10	--	2.3 – 3.8 g/dl
ALT	229.00	439.49	109.90	83.30	149.70	83.18	111.10	96.00	21.0 – 102.0 U/l
Fosfatase Alcalina	74	74	--	69	76.36	93.72	76.36	--	20.0 – 156.0 U/l
Triglicerídeos	440.23	1117.00	2089.00	96	157.14	99.81	289.98	196.47	32.0 – 138.0 mg/dl
Colesterol total	--	181.00	--	188.00	211.19	188.98	214.09	173.46	135.0 – 270.0 mg/dl
Creatinina	--	0.76	--	1.02	1.03	0.79	0.80	--	0.5 – 1.6 mg/dl
Uréia	--	25	--	46.15	32.78	35.57	41	--	10.0 – 60.0 mg/dl
Glicose	--	--	120.19	--	110.00	111.33	68	106.44	60.0 – 110.0 mg/dl

\* Redução da dose feita pelos tutores do animal.

Foram solicitados novos exames para confirmar os valores elevados de triglicerídeos antes de optar-se pela terapêutica adequada. Uma vez confirmado o valor elevado no exame bioquímico, a paciente foi diagnosticada com hiperlipidemia primária, e foi instituído o uso de Bezafibrato 2,3 mg/Kg BID, uma droga hipolipemiante, além da dieta comercial com baixo teor de gordura. No momento da consulta de revisão, entretanto, a principal queixa dos tutores era a incontinência urinária do animal e os transtornos que isso estava acarretando na rotina. Com a exclusão de outras comorbidades como a síndrome de Cushing e ausência de outras alterações em exames de sangue, urina, imagem e clínico, a incontinência por IMEU foi diagnosticada. O tratamento para controle da micção estabelecido foi o uso do fármaco Amitriptilina, na dose de 0,8 mg/Kg BID, obtendo-se adequado controle da incontinência urinária.

Os sinais clínicos da incontinência mantiveram-se ausentes pelos próximos meses, mesmo os tutores tendo reduzido o uso da amitriptilina para uma vez ao dia (SID). Dois anos mais tarde, entretanto, os tutores relataram que a incontinência estava novamente presente. Os tutores retomaram o uso BID da medicação, a qual manteve-se sem efeito, sendo então prescrito

um aumento na dose da amitriptilina para 1 mg/Kg TID. Os exames bioquímicos da paciente neste momento não denotaram nenhum indício de efeito adverso do uso da medicação, e o hemograma manteve-se dentro dos parâmetros de referência. Ajustes feitos na dieta do animal com o corte de petiscos e tratamento da hiperlipidemia ocasionaram uma diminuição da enzima ALT em alguns meses (83,18 U/L).

No ano seguinte, novos exames bioquímicos mostram a ausência de efeitos colaterais do tratamento com amitriptilina, sendo as pequenas elevações da ALT e dos triglicerídeos algo esperado pela dislipidemia da paciente. O hemograma novamente não apresentou alteração. A partir do relato dos tutores sobre o retorno dos sinais de incontinência, a dose foi novamente ajustada para 2 mg/Kg TID, tendo mais uma vez controlado as manifestações clínicas da incontinência.

Durante o período do tratamento, a única queixa dos tutores com relação ao uso do fármaco foi que o animal se apresentava mais sonolento algumas vezes. Não houve alteração nos parâmetros bioquímicos ou hematológicos que indicassem um possível efeito colateral do tratamento com o antidepressivo tricíclico, mesmo após 5 anos de uso do fármaco. As alterações vistas nos exames bioquímicos já estavam presentes e mais exacerbadas antes do paciente entrar em tratamento para a dislipidemia primária, e responderam ao início do tratamento com Bezafibrato e dieta comercial, desse modo sendo pouco plausível admitir que a amitriptilina tenha interferido em tais valores. Em contato recente com a tutora, foi informado que devido ao bom controle da incontinência os tutores suspenderam a medicação após redução gradual para SID por alguns dias. Os tutores informaram que a paciente se manteve continente por cerca de seis meses após interrupção da terapia, porém com a recidiva das manifestações clínicas foi retomada a terapia, mais uma vez promovendo sucesso no controle das manifestações.

#### 4. DISCUSSÃO

A eliminação involuntária de urina é um problema que acomete cerca de 20% das cadelas submetidas à cirurgia de castração (ARNOLD *et al.*, 1989) em relação aos menos de 1% relatados em cadelas inteiras ou em machos inteiros ou não (COIT *et al.*, 2008). Além de causar prejuízos para o animal acometido como maior susceptibilidade a afecções cutâneas e do trato urinário inferior (GREGORY, 1994), a incontinência urinária representa um problema significativo no relacionamento entre o cão e seu tutor. Uma vez que causa transtornos no manejo do animal, ela pode gerar sentimento de frustração nos tutores e culminar com o abandono ou mesmo eutanásia do cão. O tempo médio entre o procedimento de castração e o aparecimento dos sinais é de 2,9 anos, mas as manifestações da incontinência podem ocorrer até dez anos após o procedimento (THRUSFIELD *et al.*, 1998). No presente caso, a incontinência se manifestou cinco anos após a cirurgia.

Segundo a literatura, destes cerca de 20% de cadelas castradas que desenvolvem a incontinência, 30% estão entre as raças de grande porte (BYRON, 2015). Além do porte maior e da pré-disposição de algumas raças como Pastor Alemão, Rottweiler e Doberman (ARNOLD *et al.*, 1989), alguns autores associam a obesidade (ANGIOLETTI *et al.*, 2004) e a idade do animal no momento do procedimento como fatores de risco. No caso aqui relatado, é interessante observar que a paciente, uma Poodle de 6 Kg, não faz parte das raças mais frequentemente afetadas, além de não apresentar sobrepeso, outro possível fator de risco associado com a doença. Além disso, a paciente passou pelo procedimento aos dois anos de idade, não estando, portanto, no grupo mais suscetível à ocorrência da afecção segundo Thrusfield (1998), que relata que cadelas antes dos 3 meses de idade são mais pré-dispostas.

No presente relato, os tutores de uma cadela Poodle de sete anos de idade, castrada aos dois anos de vida, queixaram-se que o animal apresentava sinais de incontinência urinária. Após a realização de exames clínicos, laboratoriais e de imagem, ao excluir-se outras possíveis causas de incontinência, foi estabelecido o diagnóstico de incontinência por IMEU. De acordo com a literatura, a presença de incontinência urinária em cadelas castradas nas quais antes do procedimento não existia este sinal clínico, e que não apresentam alterações sugestivas de outras comorbidades no momento da avaliação, é compatível com o diagnóstico presuntivo de incontinência pós-castração (BYRON, 2015).

Nos dias de hoje, a origem da IMEU é atribuída não mais apenas à uma diminuição dos níveis de estrógeno (GREGORY, S.P.; PARKINSON, T.J.; HOLT, P. E., 1992; GREGORY *et*

*al.*, 1999), mas sabe-se que este hormônio desempenha um papel significativo na ocorrência da doença, e por isso tem sido usado no tratamento medicamentoso da incontinência urinária por IMEU como monoterapia ou associado à drogas alfa-adrenérgicas, uma vez que o estrógeno tem a característica de sensibilizar os receptores  $\alpha$ -1 da uretra proximal, aumentando o tônus de contração da musculatura da uretra (SCHREITER *et al.*, 1976). Entretanto, devido aos efeitos colaterais associados com o estrógeno, a droga de escolha para iniciar o tratamento da paciente no caso aqui descrito foi a amitriptilina. Alguns dos efeitos colaterais do tratamento com estrógenos, apesar de menos comuns com as novas drogas disponíveis (estriol), incluem supressão da medula óssea e mudanças de comportamento (ROSS, 2013). Há relatos de que o uso contínuo de estrógeno no tratamento da IMEU pode favorecer à inflamação do coto uterino e potencializar o crescimento bacteriano (SCHOTANUS *et al.*, 2007). Além disso, uma parcela significativa de cadelas castradas incontinentes não responde à terapia com estrógenos (BYRON *et al.*, 2010). De fato, alguns estudos apontam que apenas cerca de 60% das cadelas incontinentes tratadas com estrógenos respondem à terapia (ARNOLD *et al.*, 1989; MANDINGERS e NELL, 2001). Na pesquisa conduzida por Mandingers e Nell (2001), foi observado que das cadelas incontinentes que não responderam ao tratamento com estrógeno, algumas tiveram agravamento dos sinais de incontinência, e que naquelas fazendo uso de uma dosagem alta da droga houveram sinais colaterais como inchaço da vulva e atração de machos.

A escolha da amitriptilina também se baseou no fato de que uma outra opção de uso no tratamento da incontinência pós-castração, a fenilpropanolamina, uma droga alfa-adrenérgica com menos efeitos adversos e mais seletiva para receptores  $\alpha$ -1 (ENGLAND *et al.*; 2008), e a mais usada no tratamento da IMEU segundo Byron (2015), tem seu uso banido em território brasileiro de acordo com a legislação vigente (BRASIL, 2000). Outra possibilidade de fármaco alfa-adrenérgico é a pseudoefedrina, mas segundo Byron *et al.* (2007), está é uma droga que não demonstrou ser estatisticamente superior a fenilpropanolamina em termos de variáveis urodinâmicas, além de ter causado mais efeitos colaterais nos pacientes que participaram da pesquisa conduzida pelo grupo.

O presente relato demonstrou que a amitriptilina foi capaz de controlar os sinais clínicos da doença com uma certa sonolência sendo o único sinal adverso relatado pelos tutores do animal. O acompanhamento do tratamento foi feito através dos parâmetros bioquímicos e hematológicos do animal, que se mantiveram todos dentro dos padrões de referência esperados, com exceção da enzima ALT e dos triglicerídeos, dois parâmetros que já estavam alterados antes do tratamento para a incontinência devido à dislipidemia primária que a cadela apresentava e estava sendo tratada de modo concomitante. Ambos os parâmetros responderam

ao tratamento com dieta comercial e fármaco hipolipemiante, e é pouco provável que o tratamento com amitriptilina tenha interferido nos valores observados, ou que a hiperlipidemia tenha tido algum papel na patogenia da incontinência uma vez que esta não é uma manifestação clínica associada a hiperlipidemia (XENOULIS e STEINER, 2015)

A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico cujo principal mecanismo de ação é inibir a recaptação da norepinefrina e da serotonina, potencializando ou prolongando a atividade neuronal dos neurônios adrenérgicos e serotoninérgicos (PLUMB, 2011), e os efeitos colaterais da droga são os de ação antimuscarínica, que podem promover boca seca, visão embaçada, constipação e retenção urinária (RANG, DALE, *et al.*, 2007). O efeito atropínico que causa aumento da capacidade vesical e tônus do esfíncter, podendo levar a retenção urinária, explica o controle dos sinais clínicos de incontinência da paciente atendida. Além disto, a paciente apresentou manutenção da continência por cerca de seis meses após a retirada do fármaco, o que seria justificado uma vez que a amitriptilina tem uma meia vida longa no organismo (RANG, DALE, *et al.*, 2007). No entanto, é mais provável que a manutenção deste efeito de promoção da continência da paciente tenha ocorrido pela manutenção da sensibilização dos receptores adrenérgicos da paciente mesmo após interrupção da terapia.

Na medicina veterinária, a amitriptilina já tem sido usada no tratamento de distúrbios comportamentais, como gatos que marcam território com urina em spray (OVERALL, 1996), ansiedade de separação em cães (TAKEUCHI *et al.*, 2000), assim como no tratamento da cistite idiopática felina (CHEW *et al.*, 1998). Também já existem relatos do uso de um ADT para controle da incontinência urinária na medicina veterinária. Khanna *et al.* (1975) avaliaram o efeito do uso do ADT imipramina no trato urinário inferior de cadelas e constataram aumento da resistência da pressão uretral, fechamento adequado da uretra, além de um possível aumento na capacidade vesical e conseqüentemente no controle da micção. Ross (2013) cita o mesmo ADT como fármaco passível de ser usado no tratamento da incontinência canina. Reichler *et al.* (2008) também mencionam a imipramina como uma droga que pode beneficiar cães com IMEU e instabilidade do músculo detrusor ou como tratamento pós-operatório da incontinência. É possível dizer que a amitriptilina, por pertencer à mesma classe farmacológica, exerça os mesmos efeitos no trato urinário inferior, tendo assim contribuído para a resolução dos sinais clínicos no caso aqui relatado. Também é possível que o fármaco induza o desenvolvimento de tolerância a medicação, uma vez que foram necessários aumentos progressivos na dose administrada.

A amitriptilina é um fármaco frequentemente empregado na medicina humana como uma das opções de tratamento da enurese noturna, que é a perda involuntária de urina à noite

sem existir uma doença de base, e que acomete principalmente crianças jovens a partir dos cinco anos de idade (GLAZENER e EVANS, 2002). No entanto, é possível que o efeito de controle da micção obtido nestes casos seja também pelo fato de os ADTs afetarem o sono noturno profundo, diminuindo-o, interferindo assim no ciclo do sono (SHATKIN, 2004). Com relação à aplicabilidade da amitriptilina no tratamento de outras síndromes urológicas em humanos, ela também pode ser empregada no tratamento de cistite intersticial (HANNO *et al.*; 1989) e de outros distúrbios de esvaziamento, principalmente quando há sintomas de frequência urinária e/ou dor na região genital, pélvica ou supra púbica. No tratamento destes distúrbios há reincidência dos sintomas se a medicação é suspensa (PRANIKOFF e CONSTANTINO, 1998).

Ainda levando em consideração a medicina humana, no tratamento da IUE em mulheres foi demonstrado que a monoterapia com estrógeno tem pouco efeito no controle dos sinais, mas ao ser combinado com o uso de um fármaco agonista alfa-adrenérgico, o estrógeno consegue melhorar os sinais de incontinência através de ação sinérgica. Os efeitos vasopressores dos estrógenos e agonistas alfa-adrenérgicos, todavia, são um preocupante efeito colateral (ROBINSON e CARDOZO, 2003). É possível que o uso destes fármacos na medicina veterinária seja contraindicado no caso de cadelas incontinentes com alterações cardiocirculatórias, limitando seu uso a pacientes que não sofram ou não apresentem risco de alterações como cardiopatias e ou doenças associadas à hipertensão. Como os estrógenos também tem ação no sistema circulatório, interferindo com o débito cardíaco, o volume sistólico e plasmático (HEESCH *et al.*, 2015), seu uso em pacientes com afecções cardíacas requer cautela. Apesar de existirem relatos de arritmias causadas pelo uso da amitriptilina em altas doses em humanos (RANG, DALE, *et al.*, 2007), não foi possível encontrar relatos dos mesmos efeitos adversos em cães, o que faz dos ADTs uma classe de fármacos potencialmente mais segura para pacientes cardiopatas. Logo, o sucesso do uso da amitriptilina para o controle dos sinais da incontinência sugere que o fármaco é uma opção disponível ao veterinário que deve ser considerada no momento de decidir o tratamento mais adequado para cada paciente.

## 5. CONCLUSÃO

A incontinência urinária tem efeito deletério na qualidade de vida do paciente, e prejudica o relacionamento hoje cada vez mais próximo entre o tutor e seu animal de estimação. O não tratamento dos sinais da incontinência além de impactar negativamente a qualidade de vida da cadela acometida, pode também ser responsável por frustrações na relação com o tutor que culminem em abandono ou, em casos extremos, eutanásia do animal.

Tendo em vista a importância da intervenção medicamentosa nestas situações, a amitriptilina é um antidepressivo tricíclico que se provou eficaz no tratamento da incontinência urinária pós-castração desta paciente. Dessa forma, o fármaco surge como uma opção terapêutica em casos onde outras drogas são contraindicadas, não estão disponíveis ou há limitações de custos por parte dos tutores.

Mais estudos sobre a eficácia da amitriptilina no controle da incontinência urinária são necessários para estabelecer a responsividade e efetividade do tratamento em um número maior de pacientes, bem como o impacto do uso deste fármaco na rotina de atendimentos.

## REFERÊNCIAS

ABRAMS, P.; CARDOZO, L.; FALL, M. *et al.* The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. **Neurology and Urodynamics**, v.21, p.167-178, 2002.

ANGIOLETTI, A.; DE FRANCESCO, I.; VERGOTTINI, M. *et al.* Urinary incontinence after spaying in the bitch: incidence and oestrogen-therapy. **Veterinary Research Communications**, v.28, p.153-155, 2004.

ARNOLD, S.; ARNOLD, P.; HUBLER, M. *et al.* Urinary incontinence in spayed female dogs: Frequency and breed disposition. **Schweiz Arch Tierheilkd**, v.131, n.5, p.259–263, 1989.

AUGSBURGER, H. R.; OSWALD, M. Immunohistochemical analysis of collagen types I, III, IV and  $\alpha$ -actin in the urethra of sexually intact and ovariectomized beagles. **International Urogynecology Journal**, v.18, p.1071-1075, 2007.

BATRA, S.C.; IOSIF, C.S. Female urethra: a target for estrogen action. **British Journal of Urology**, v.129, n.2, p.418-420, 1983.

BEAUVAIS, W.; BRODBELT, D. C.; CARDWELL, J. M. The effect of neutering on the risk of urinary incontinence in bitches – a systematic review. **Journal of Small Animal Practice**, v.53, p.198-204, Abril, 2012.

BEHREND, E.N. Canine Hyperadrenocorticism. *In*: FELDMAN, C. E.; NELSON, R. W. *et al.* **Canine & Feline Endocrinology**. 4. ed. St. Louis, Editora Elsevier, 2015, cap.10, p.377-451.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução no. 96 de 8 de novembro de 2000. Proíbe o uso da Fenilpropanolamina. Diário Oficial [da] União, Poder Executivo, Brasília, DF, 8 nov. 2000. Disponível em [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2000/res0096\\_08\\_11\\_2000.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2000/res0096_08_11_2000.html). Acesso em 11 nov. 2017.

BYRON, J. K. Micturition Disorders. **Veterinary Clinics of North America: Small Animals Practice**, Ohio, p.1-14, 2015.

BYRON, J. K.; GRAVES, T. K.; BECKER, M. D. *et al.* Evaluation of the ratio of collagen type III to collagen type I in periurethral tissues of sexually intact and neutered female dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.71, n.6, p.697-700, 2010.

BYRON, J. K.; MARCH, P. A.; CHEW, D. J. *et al.* Effect of Phenylpropanolamine and Pseudoephedrine on the Urethral Pressure Profile and Continence Scores of Incontinent Female Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, p.47-53, 2007.

BYRON, J. K.; TAYLOR, K. H.; PHILLIPS, G. S.; STAHL, M. S. Urethral Sphincter Mechanism Incompetence in 163 Neutered Female Dogs: Diagnosis, Treatment, and Relationship of Weight and Age at Neuter to Development of Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, p.1-7, 2017.

CHARLTON, R.G.; MORLEY, A.R.; CHAMBERS, P. *et al.* Focal changes in nerve, muscle and connective tissue in normal and unstable human bladder. **British Journal of Urology International**, v.84, p.953-960, 1999.

CHEN, B. H.; WEN, Y.; LI, H. *et al.* Collagen metabolism and turnover in women with stress urinary incontinence and pelvic prolapse. **International Urogynecology Journal**, v.13, p.80-87, 2002.

CHEW, D. J.; BUFFINGTON, C. A.; KENDALL, M. S. *et al.* Amitriptyline treatment for severe recurrent idiopathic cystitis in cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.213, n.9, p.1282–1286, 1998.

CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA. Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524. Neo Química, Anápolis, GO. Bula de remédio.

COIT, V.A.; DOWELL, F.J.; EVANS, N.P. Neutering Affects mRNA expression levels for the LH- and GnRH- receptors in the canine urinary bladder. **Theriogenology**, Reino Unido, v.71, p.239-247, 2009.

COIT, V.A.; GIBSON, I.F.; EVANS, N.P. *et al.* Neutering affects urinary bladder function by different mechanisms in male and female dogs. **European Journal of Pharmacology**, v.584, p.153-158, 2008.

DAMBROS, M.; PALMA, P.C.R.; MANDARIM-DE-LACERDA, C.A. *et al.* The effect of ovariectomy and estradiol replacement on collagen and elastic fibers in the bladder of rats. **International Urogynecology Journal**, v.14, p.108-112, 2003.

DE BLESER, B.; BRODBELT, D. C.; GREGORY, N. G.; MARTINEZ, T.A. The association between acquired urinary sphincter mechanism incompetence in bitches and early spaying: A case-control study. **The Veterinary Journal**, Londres, v.187, p.42-47, 2009.

DE CESASE, T.; FERRARI, S.; ROMAGNOLI, S. Occurrence of urinary incontinence in spayed bitches at the Veterinary Hospital of the Anhembi-Morumbi University, São Paulo, Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v.50, n.3, p.184-187, 2013.

DYCE, K. M.; WENSING, C. J. G.; SACK, W.O. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2004. p.177.

ENGLAND, G.; CONCANNON, P.; SCHAFER-SOMI, S. Reproductive Biology and Medicine of domestic and exotic carnivores. *In*: 6<sup>th</sup> International Synposium on Canine and Feline Reproduction, Abstracts.Vienna, 2008.

GLAZENER, C.M.; EVANS, J.H. Simple behavioural and physical interventions for nocturnal enuresis in children. **Cochrane Database Systematic Reviews**, n.2, 2002.

GOEPEL, C.; HEFLER, L. *et al.* Periurethral connective tissue status of postmenopausal women with genital prolapse with and without stress incontinence. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v.82, p.659-664, Dinamarca, 2003.

GOFF, J. P. Cartilage, Bones and Joints. *In*: REECE, W.O. **Duke's physiology of domestic animals**. 13. ed. Iowa, Estados Unidos. Wiley Blackwell; 2015. Cap. 50, p.593-616. (a)

GOFF, J. P. The Endocrine System. *In*: REECE, W.O. **Duke's physiology of domestic animals**. 13. ed. Iowa, Estados Unidos. Wiley Blackwell; 2015. Cap. 51, p.617-653.

GREGORY, S.P.; PARKINSON, T.J.; HOLT, P. E. Urethral conformation and position in relation to urinary incontinence in the bitch. **Veterinary Record**, v.131, p.167-170, 1992.

GREGORY, S.P. Developments in the understanding of the pathophysiology of urethral sphincter mechanism incompetence in the bitch. **British Veterinary Journal**, v.150, p.135-150, 1994.

GREGORY, S.P.; HOLT, P. E.; PARKINSON, T.J. *et al.* Vaginal position and length in the bitch: Relationship to spaying and urinary incontinence. **Journal of Small Animal Practice**, v.40, p.180-184, 1999.

HANNO, P.M.; BUEHLER, J.; WEIN, A.J. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. **Urologic Clinics of North America**, v.21, p.89–91, 1989.

HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. Metabolismo dos Lipídeos Complexos. *In: Bioquímica Ilustrada*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012, cap.17, p.201-218.

HEESCH, C.M. *et al.* Control Mechanisms of the Circulatory System. *In: REECE, W.O. Duke's physiology of domestic animals*. 13. ed. Iowa, Estados Unidos. Wiley Blackwell; 2015. Cap. 35, p.352-361.

HOLT, P.E., THRUSFIELD, M.V. Association between breed, size, neutering and docking, and acquired urinary incontinence due to incompetence or the urethral sphincter mechanism. **Veterinary Record**, v.133, p.177–180, 1993.

JOSHUA, J. O. The spaying of bitches. **Veterinary Record**, v.77, p.642-646, 1965.

JURADO HERNÁNDEZ, R. *et al.* Incontinencia Urinaria, Soja y Bolas Chinas. **Asociación Española de Enfermería em Urologia**, Sevilla, v.108, p.6-9, 2008.

KHANNA, O.P.; ELKOUSS, G.; HEBER, D. *et al.* Imipramine hydrochloride: pharmacodynamic effects on lower urinary tract of female dogs. **Urology**, v.6, p.49-51, 1975.

KUSTRIZ, M.V.R. Effect os age at the time of spay or castration on long-term health of dogs and cats. *In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7 ed. v2, St Louis: Saunders, 2010, p.1902-1906.

LEITÃO, C. P. **Papel da Ovariohisterectomia Precoce na Prevenção da Neoplasia Mamária na Cadela**. 2015. 58 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade de Lisboa, Lisboa, 2015.

MANDINGERS, R.J.; NELL, T. Treatment of bitches with acquired urinary incontinence with Oestriol. **Veterinary Record**, v.149, p.764-767, 2001.

MATSUBARA, S.; OKADA, H.; SHIRAKAWA, T. *et al.* Estrogen levels influence beta-3-adrenoceptor-mediated relaxation of the female rat detrusor muscle. **Urology**, v.59, p.621–625, 2002.

MITRANO, P. *et al.* Metabolic profile of glycosaminoglycans in bladder and urethra of female rats during and after pregnancy. **International Urogynecology Journal**, v.21, p.241-246, 2010.

- MOALLI, P.A.; TALARICO, L.C.; SUNG, V.W. *et al.* Impact of menopause on collagen subtypes in arcus tendineous fasciae pelvis. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v.190, p.620-627, 2004.
- MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, SP, v.21, p.24-40, Maio 1999.
- NATHAN, C.; SPORN, M. Cytokines in context. **Journal of Cell Biology**, v.113, p.981-986, 1991.
- NICKEL, R.F. **Studies on the function of the urethra and bladder in continent and incontinent female dogs**, Dissertação (Tese de Pós Doutorado). - University Press, Utrecht, 1998.
- OVERALL, K.L. Drug therapy for spraying cats. **Feline Practice**, v.24, p.40-42, 1996.
- PLUMB, D.C. **Veterinary Drug Handbook**. 7 ed. Wisconsin, Estados Unidos. Pharma Vet Inc; 2011.
- PONGLOWHAPAN, S.; CHURCH, D.B.; SCARAMUZZI, R. J *et al.* Luteinizing and follicle-stimulating hormone receptors and their transcribed genes (mRNA) are present in the lower urinary tract of intact male and female dogs. **Theriogenology**, v.67, p.353–366, 2007.
- PONGLOWHAPAN, S.; CHURCH, D.B.; KHALID, M. Differences in the proportion of collagen and muscle in the canine lower urinary tract with regard to gonadal status and gender. **Theriogenology**, v.70, p.1516–1524, 2008.
- PONGLOWHAPAN, S.; CHURCH, D.B.; KHALID, M. Expression of prostaglandin E<sub>2</sub> receptor subtype in the canine lower urinary tract varies according to the gonadal status and gender. **Theriogenology**, v.74, p.1450–1466, 2010.
- PONGLOWHAPAN, S.; CHURCH, D.B.; SCARAMUZZI, R. J *et al.* Effect of the gonadal status and the gender on glycosaminoglycans profile in the lower urinary tract of dogs. **Theriogenology**, v.76, p.1284–1292, 2011.
- PÖPPL, A. G.; CARVALHO, G. L. C.; VIVIAN, I. F.; CORBELLINI, L.G.; GONZÁLEZ, F. H. D. Canine diabetes mellitus risk factors: A matched case-control study. **Research in Veterinary Science**, v.114, p.469-473, Agosto 2017.

PRANIKOFF, K.; CONSTANTINO, G. The use of amitriptyline in patients with urinary frequency and pain. **Urology**, v.51, p.179-181, 1998.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R.J. **Farmacologia**. 6 ed. São Paulo: Elsevier, 2007. Cap 30. p.448

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R.J. **Farmacologia**. 6 ed. São Paulo: Elsevier, 2007. Cap 39.

REECE, W.O. The Renal System: Structures and Function. *In*: REECE, W.O. **Duke's physiology of domestic animals**. 13. ed. Iowa, Estados Unidos. Wiley Blackwell; 2015. Cap. 15, p.157-165. (a)

REECE, W.O. Micturition, Characteristics of Urine, and Renal Clearance. *In*: REECE, W.O. **Duke's physiology of domestic animals**. 13. ed. Iowa, Estados Unidos. Wiley Blackwell; 2015. Cap.19, p.188-192. (b)

REECE, W.O. Female Reproduction in Mammals. *In*: REECE, W.O. **Duke's physiology of domestic animals**. 13. ed. Iowa, Estados Unidos. Wiley Blackwell; 2015. Cap. 53, p.670-693. (c)

REICHLER, I.M.; HUBLER, M.; JOCHLE, W. *et al.* The effect of GnRH analogs on urinary incontinence after ablation of the ovaries in dogs. **Theriogenology**, v.60, p.1207-1216, 2003.

REICHLER, I.M.; HUNG, E.; JOCHLE, W. *et al.* FSH and LH plasma levels in bitches with differences in risk for urinary incontinence. **Theriogenology**, v.63, p.2164-2180, 2005.

REICHLER, I.M.; BARTH, A.; PICHÉ, C. A. *et al.* Urodynamic parameters and plasma LH/FSH in spayed Beagle bitches before and 8 weeks after GnRH depot analogue treatment. **Theriogenology**, v.66, p.2127-2136, 2006.

REICHLER, I.M. *et al.* Urethral sphincter mechanism incompetence in spayed bitches: new insights into the pathophysiology and options for treatment. **European J Comp Animal Practice**, v.18, p.187-191, 2008.

RICHTER, K.P.; LING, G.V. Clinical response and urethral pressure profile changes after phenylpropanolamine in dogs with primary sphincter incompetence. **Journal of the American Veterinay Medical Association**, v.187, p.605-611, 1985.

- ROSS, S. Urinary Incontinence: When good dog leaks. **Apostila do Curso EAD da VetMedTeam**, 2013
- REKERS, H. et al. The menopause, urinary incontinence and other symptoms of the genitourinary tract. **Maturitas**, Irlanda, v.15, p.101-111, 1992.
- ROBINSON, D.; CARDOZO, L. D. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. **Urology**. v.62, p.45-51, Outubro, 2003
- SANTOS, L.C. **Hormônioterapia em pequenos animais**. 2004. 18 f. Seminário apresentado na disciplina de Endocrinologia da Reprodução no programa de pós-graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2004.
- SCHOTANUS, B.A.; DE GIER, J.; VAN DER LUGT, J.J. *et al.* Estrolium treatment in the bitch: a risk for uterine infection? **Reproduction in Domestic Animals**, v.43, p.176-180, 2007.
- SCHREITER, F.; FUCHS, P.; STOCKAMP, K. Estrogenic Sensitivity of  $\alpha$ -Receptors in the Urethra Musculature. **Urologia Internationalis**, v.31, p.13-19, 1976.
- SHATKIN, J.P. Atomoxetine for the Treatment of Pediatric Nocturnal Enuresis. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v.14, p.443-447, 2004.
- SOUZA, J.O. et al. A prevalência de incontinência urinária em mulheres na pós menopausa. **Univap**. São José dos Campos, SP, v.21, n.37, 2015.
- TAKEUCHI, Y.; HOUP, K.A. SCARLETT, J.M. Evaluation of treatments for separation anxiety in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.217, n.3, 2000.
- TANAGHO, E.A. Anatomy of the genitourinary tract. In: Tanagho EA, McAninch JW, eds. *Smith's General Urology*. 17. ed. Nova York: McGraw-Hill; 2008. Cap. 1.
- THRUSFIELD, M.V. Association between urinary incontinence and spaying in bitches. **Veterinary Record**, v.116, p.695, 1985.
- THRUSFIELD, M.V.; HOLT, P. E.; MUIRHEAD, R. H. Acquired urinary incontinence in bitches: Its incidence and relationship to neutering practices. **Journal of Small Animal Practice**, v.39, p.559-566, 1998.
- USHIKUBI, F.; HIRATA, M.; NARUMIYA, S. Molecular biology of prostanoid receptors; an overview. **J Lipid Mediat Cell Signalling**, v.12, p.343-359, 1995.

- VAN KEEP, P. A. The history and rationale of hormone replacement therapy. **Maturitas**, Irlanda, v.12, p.163-170, 1990.
- VOORWALD, F. A; TIOSSO, C. F; TONIOLLO, G. H. Incontinência urinária após gonadectomia em fêmeas caninas. **Ciência Rural**, Santa Maria, RS, v.40, n.3, p.718-726, Março 2010.
- WARE, W.A. Distúrbios do Trato Urinário. *In*: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, Cap.41, p.547-562.
- WELLE, M.M. *et al.* Immunohistochemical localization and quantitative assessment of GnRH-, FSH-, and LH-receptor mRNA Expression in canine skin: a powerful tool to study the pathogenesis of side effects after spaying. **Histochemistry and Cell Biology**, v.126, p.527-535, 2006.
- WHITE, R.A.S.; POMEROY, C.J. Phenylpropanolamine: an  $\alpha$ -adrenergic agent for the management of urinary incontinence in the bitch associated with urethral sphincter mechanism incompetence. **Veterinary Record**, v.125, p.478-480, 1989.
- XENOULIS, P. G; STEINER, J.M. Canine Hyperlipidaemia. **Journal of Small Animal Practice**, v.56, p.595-605, 2015.