

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**EMPREGO DA AMITRIPTILINA EM RELAÇÃO AO ESTRIOL SISTÊMICO  
NO CONTROLE DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA PÓS-  
OVARIOHISTERECTOMIA EM CADELAS**

**PORTO ALEGRE**

**2021**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**EMPREGO DA AMITRIPTILINA EM RELAÇÃO AO ESTRIOL SISTÊMICO**  
**NO CONTROLE DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA PÓS-**  
**OVARIOHISTERCTOMIA EM CADELAS**

**Autor: Luciana de Jesus**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Veterinárias.**

**Orientador: Alan Gomes Pöppl**

**PORTO ALEGRE**

**2021**

**O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001**

**CIP - Catalogação na Publicação**

Jesus, Luciana de  
Emprego da amitriptilina em relação ao estriol sistêmico no controle da incontinência urinária pós-ovariohisterectomia em cadelas / Luciana de Jesus. -- 2021.  
67 f.  
Orientador: Álan Gomes Pöppl.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Incontinência urinária pós-castração em cadelas. 2. Estrógeno. 3. Antidepressivos tricíclicos. I. Pöppl, Álan Gomes, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, em primeiro lugar. Não há como qualquer outro agradecimento ocupar este lugar de destaque como o primeiro de tantos. Sem eles, que me deram a vida e depois deram suas vidas para que eu seguisse firme nas minhas conquistas, não haveria graduação, pós-graduação, e simplesmente não haveria a pessoa que sou hoje. Com meu filho nos braços, hoje eu entendo o tamanho deste amor e devoção, e agradeço também a oportunidade de concluir esse mestrado enquanto vocês me concedem uma ajuda tão essencial para cuidar do meu pequeno.

Te agradeço, meu pequeno Gabriel, por ter me mostrado que a vida é tão maior do que eu imaginava, por me fazer renascer quando tu nasceste, por me fazer descobrir o quão forte eu sou e o quanto eu sou capaz de tudo nesse amor que sinto por ti. Agradeço ao Tiago Zim, meu companheiro, amigo e pai do meu filho, cujo amor e apoio foram e continuam sendo essenciais, me amparando e dando forças quando parece que não consigo mais sozinha. E me lembrando que não, não preciso fazer isso sozinha.

Agradeço à instituição UFRGS por ter sido minha segunda casa durante boa parte da minha vida, primeiro na graduação em teatro, depois na de veterinária, e agora na pós-graduação dessa área tão linda que me roubou o coração, a endocrinologia. Agradeço ao meu orientador, Alan Pöpl, que desde a graduação foi uma inspiração de profissionalismo e que seguirá sempre sendo minha referência dentro da medicina veterinária, me dando forças para ser melhor a cada dia para que também meus pacientes possam ter o melhor de mim. Obrigada pelos ensinamentos, pela amizade, e pela compreensão com o momento que eu estava vivendo durante o mestrado.

Obrigada, minhas queridas colegas de mestrado, Daniela Jardim e Karine Marchioro, por me acolherem na experiência de vocês e me permitirem crescer e trocar conhecimento. Agradeço também às bolsistas do setor por toda a ajuda na prática de atendimentos, vocês fazem uma diferença incrível na qualidade do serviço que prestamos. Em especial, agradeço à Milena de Oliveira, bolsista de iniciação científica que foi meu braço direito na execução deste projeto.

Agradeço imensamente a oportunidade de fazer pesquisa neste país em um momento tão sombrio quanto o que vivemos em relação à ciência. Sou grata à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela possibilidade de me dedicar exclusivamente ao meu projeto.

Que o conhecimento científico prevaleça, como há de ser, e que sejamos fortes para seguir pesquisando e contribuindo para a sociedade como um todo.

## RESUMO

A incontinência urinária (IU) decorrente da incompetência do mecanismo do esfíncter uretral (IMEU) é uma complicação que pode acometer até 20% das cadelas submetidas à cirurgia de castração. Condições multifatoriais como baixas concentrações de estrógenos, altos níveis de LH e FSH, alterações na proporção de colágenos e outros componentes do trato urinário tem sido pesquisados e apontados como possíveis causas da afecção. Os tratamentos disponíveis apresentam diferentes mecanismos de ação, com eficácia e efeitos colaterais distintos. O objetivo deste trabalho foi comparar o desempenho e segurança da amitriptilina em relação ao tratamento com estriol por via oral, considerado o fármaco de eleição no tratamento da IU por IMEU, e também avaliar clínica e laboratorialmente cadelas castradas incontinentes atendidas no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV/UFRGS) no período de dois meses. Para isto, foram avaliadas 15 cadelas com diagnóstico clínico de IU pós-castração, durante um período de 60 dias em um ensaio clínico randomizado não-cego. Todos os pacientes foram incluídos no estudo após uma avaliação clínica composta de anamnese, exame físico, e exames complementares (hemograma, bioquímica sérica, urinálise e ultrassonografia abdominal). O grupo amitriptilina (AMT) foi composto de oito cadelas, as quais receberam a dose inicial de 1 mg/kg a cada 12 horas, ao passo que o grupo estriol (EST) foi composto por sete pacientes tratadas inicialmente com a dose de 1 mg/animal a cada 24 horas. As pacientes foram reavaliadas clinicamente após 7 dias, e posteriormente aos 21 e 60 dias de tratamento (exame clínico, hemograma e bioquímica sérica) para avaliação da segurança, eficácia e eventuais ajustes de dose. Uma escala de grau de incontinência urinária foi utilizada para avaliar a resposta terapêutica. Tanto a amitriptilina como o estriol foram eficazes em controlar os sinais clínicos da IU com poucos ou nenhum efeito adverso, com redução significativa do score de IU das cadelas avaliadas. Durante o período observado, o estriol apresentou uma eficácia plena de 71,4% e a amitriptilina, de 62,5%. Ambas as medicações demonstraram segurança no tratamento medicamentoso da IMEU, com sinais adversos tais quais sonolência (AMT, n = 5) e atração de machos (EST, n = 1). A amitriptilina apresentou resultados que suportam sua indicação no tratamento da IMEU em substituição ao estriol.

**PALAVRAS-CHAVE:** castração, incompetência do mecanismo do esfíncter uretral, antidepressivo tricíclico, estrógenos

## ABSTRACT

Urinary incontinence due to urethral sphincter mechanism incompetence (USMI) is a complication that can affect up to 20% of bitches that undergo spaying surgery. Multifactorial conditions such as low estrogen concentration, high levels of LH and FSH, alterations in the proportion of collagen and other components of the urinary tract have been studied and demonstrated to be the likely cause of the affection. The available treatments present different mechanisms of action, with different efficacy and side effects. The aim of this study was to assess efficacy and safety of amitriptyline when compared to estriol orally, considered the drug of choice in the treatment of urinary incontinence (UI) due to USMI, and also to evaluate patients clinical condition and laboratorial profile in bitches evaluated in the Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS (HCV-UFRGS) during the period of two months. Amitriptyline is a tricyclic antidepressant whose side effect is urinary retention. For this, 15 bitches with clinical diagnosis of post-spaying UI were evaluated during a period of 60 days in a non-blind randomized clinical trial. All patients were enrolled in the study after clinical evaluation consisting of anamnesis, physical examination, complementary exams (hemogram, biochemical parameters, urinalysis, and abdominal ultrasound). The amitriptyline (AMT) group consisted of 8 female dogs, which received the initial dose of 1mg/kg every 12 hours, whereas the estriol (EST) group consisted of 7 female dogs which initially treated with 1mg/animal every 24 hours. Patients underwent clinical evaluation at 7 days, and then at 21 and 60 days of treatment (clinical examination, hemogram and serum biochemical parameters) in order to assess safety and efficacy, as well as adjustments of dose when necessary. A urinary incontinence scale was used to assess the level of incontinence and therapeutic response to treatment. During the period of the study, estriol showed a full effectiveness of 71,4%, and amitriptyline of 62,5%. Both drugs proved safe in the medical treatment of USMI, with adverse effects such as somnolence (AMT, n=5) and male attraction (EST, n=1). Amitriptyline has shown results that support its use and recommendation in the treatment of USMI as a substitute for estriol.

Key-words: spaying, urinary sphincter mechanism incompetence, amitriptyline, estrogen

## LISTA DE TABELAS

### Artigo

Tabela 1	Principais terapias médicas aplicáveis no tratamento da IMEU referenciadas pela literatura consultada.....	21
----------	--	----



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\alpha$	Alfa/Alpha
ADTs	Antidepressivos tricíclicos
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanina aminotransferase/ Alanine aminotransferase
AMT	Amitriptyline
BID	<i>Bis in die</i> (duas vezes ao dia; twice a day)
CBC	Complete blood count
EST	Estriol
FSH	Hormônio folículo estimulante/ Follicle-stimulating hormone
GAGs	Glicosaminoglicanos/ Glycosaminoglycans
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina/ Gonadotrophin-releasing hormone
IMEU	Incompetência do mecanismo do esfíncter uretral
ITU	Infecção do trato urinário
IU	Incontinência urinária
kg	Quilograma/ Kilogram
LH	Hormônio luteinizante/ Luteinizing Hormone
mg	Miligramas/ Miligram
OSH	Ovariohysterectomy
PO	<i>Per os</i> (by mouth)
SID	<i>Semel in die</i> (once a day)
TADs	Tricyclic antidepressants
UI	Urinary incontinence
USMI	Urethral sphincter mechanism incompetence

VO

Via Oral

*“A vida é o que acontece enquanto  
você está ocupado fazendo planos.”*

*John Lennon*

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivos Gerais.....</b>	<b>29</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>29</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>52</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>53</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A incontinência urinária (IU) pós castração, também conhecida como incompetência do mecanismo do esfíncter uretral (IMEU), é caracterizada por acometer cadelas após o procedimento de gonadectomia e por ter uma origem multifatorial, possivelmente hormônio-mediada. Baixas concentrações de estrógeno, altos níveis de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), assim como mudanças estruturais à nível de colágeno, prostaglandinas e glicosaminoglicanos no trato urinárias das fêmeas caninas gonadectomizadas, são achados frequentes após a cirurgia de castração, e estudos têm implicado estas mudanças como responsáveis por um fechamento incompleto do esfíncter urinário que acaba levando à incontinência nesses animais (REICHLER *et al.*, 2005; PONGLOWHAPAN, CHURCH e KHALID, 2010; PONGLOWHAPAN *et al.* 2011).

Cadelas castradas incontinentes ficam mais suscetíveis a infecções do trato urinário (ITU) e dermatites de contato (GREGORY, 1994), impactando a qualidade de vida e bem-estar destes cães, além do potencial efeito deletério no relacionamento do tutor com o seu cão, uma vez que muitas vezes estes animais convivem dentro de casa e, em alguns casos, até mesmo dividem a cama com seus tutores. Deste modo, a incontinência urinária é capaz de prejudicar a qualidade de vida do tutor e, em casos extremos, levar ao abandono do animal.

Uma vez que a cirurgia de castração é um procedimento frequente na prática veterinária de pequenos animais, seja por seus benefícios para a saúde do animal, como diminuição do risco de neoplasias mamárias e afeções do trato reprodutivo (SALAS *et al.* 2015), como para a sociedade—controle populacional de cães errantes,—existe uma prevalência significativa e, por vezes, subdiagnosticada de incontinência urinária pós-castração entre os casos atendidos na rotina clínica.

O objetivo deste trabalho foi identificar casos de IMEU a partir da exclusão de outras causas de incontinência e propor dois tratamentos distintos para estas pacientes: o tratamento de um grupo com um fármaco antidepressivo tricíclico, a amitriptilina, e o tratamento do outro grupo com estriol, considerada atualmente o tratamento padrão ouro para IMEU pós-castração em cadelas.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão bibliográfica desta dissertação será apresentada em forma de artigo científico publicado na revista Veterinária Notícias v.27, nº1, páginas 85-115, 2021 (*Post-neutering urethral sphincter mechanism incompetence in female dogs*, <https://doi.org/10.14393/VTN-v27n1-2021-56462>). O referido artigo foi publicado em língua inglesa, sendo transcrito abaixo a versão em português nas normas da referida revista.

### INCOMPETÊNCIA DO MECANISMO DO ESFÍNCTER URINÁRIO PÓS-CASTRACÃO EM CADELAS – REVISÃO DE LITERATURA POST-NEUTERING URETHRAL SPHINCTER MECHANISM INCOMPETENCE IN BITCHES - A REVIEW

Luciana de Jesus, Milena C. de Oliveira, Alan G. Pöpl

**Resumo:** A castração de fêmeas caninas é uma cirurgia de rotina que visa principalmente a prevenção de doenças e o controle populacional da espécie. Ela não é, todavia, desprovida de consequências indesejáveis, e a incontinência urinária pós-castração é uma das mais significativas. Tratamento medicamentoso é preconizado para estes casos, sendo o emprego dos fármacos  $\alpha$ -adrenérgicos e estrogênicos os mais frequentemente descritos na literatura. Entretanto, o uso de antidepressivos tricíclicos pode ser eficaz no controle dos sinais clínicos da incontinência. O mecanismo exato que envolve esta afecção 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 na patogenia da incontinência urinária pós-castração.  
**Palavras-chave:** gonadectomia, incontinência urinária, deficiência de estrógeno, gonadotrofina, antidepressivos tricíclicos, *Canis lupus familiaris*.

**Abstract:** Female dogs neutering is a routine surgery that aims to prevent diseases as well as to help populational control. Such procedure is not, however, without unwanted consequences, and urinary incontinence is one of the most significant ones. Pharmacological treatment is recommended for these cases, and alpha-adrenergic and estrogenic drugs are being the most often choices reported in literature. Notwithstanding, tricyclic antidepressants are also able to control clinical signs. The exact mechanism involved with this condition is not yet fully understood. It is believed that an estrogen deficiency with a subsequent loss of urethral tonus may trigger clinical signs, but it is possible that other factors such as gonadotropins and gonadotropin-releasing hormone levels may play part of this complex mechanism of the post-neutering urinary incontinence.

**Key words:** spaying, urinary incontinence, estrogen deficiency, gonadotropin, tricyclic antidepressant, *Canis lupus familiaris*.

## 1 INTRODUÇÃO

A ovariohisterectomia é um dos procedimentos mais realizados na medicina veterinária, cujo os benefícios são: controle populacional, prevenção e tratamento de afecções do trato reprodutivo, prevenção de neoplasias mamárias (SALAS et al., 2015), auxílio na correção de eventuais distúrbios comportamentais e, ainda, fator de proteção contra o desenvolvimento do diabetes mellitus (PÖPPL et al., 2017).

No entanto, pode ter consequências indesejáveis, como a incontinência urinária pós-castração, que é definida como a eliminação involuntária de urina (ABRAMS et al., 2002). Fêmeas acometidas podem ficar mais pré-dispostas a infecções do trato urinário inferior e doenças de pele (GREGORY, 1994), afetando assim sua qualidade de vida. Além disso, a incontinência pode prejudicar a relação cão-tutor ao dificultar o manejo do animal e, deve então, ser um ponto a ser considerado quando o tutor decide pela castração.

Atualmente, na medicina veterinária, estudos sugerem que a incontinência urinária após castração é pouco diagnosticada. Como opção de tratamento medicamentoso tem-se agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos e/ou estrógenos (REICHLER e HUBLER, 2014). Há também relatos sobre o emprego de antidepressivos tricíclicos controlando de maneira efetiva os sinais clínicos da afecção, uma vez que esta classe de medicamentos apresenta como efeito colateral a retenção urinária.

## **2 HISTÓRICO**

Os primeiros estudos que relacionam o estrógeno com o funcionamento do trato urinário remetem à medicina. Em 1926 já estavam disponíveis as primeiras preparações comerciais de estrógeno que visavam alívio dos sintomas da menopausa e, dentre eles, da incontinência urinária (REKERS et al., 1992).

Na medicina veterinária, incontinência urinária em cadelas castradas foi relatada há mais de 50 anos (JOSHUA, 1965). Estudos recentes apontam que este evento é mais complexo do que apenas a falta de estrógeno, e focam em mudanças vasculares, estruturais no tecido, alterações de receptores hormonais e distribuição de colágeno uretral (BYRON et al., 2017).

## **3 TRATO URINÁRIO INFERIOR**

### **3.1 ANATOMIA**

Os principais órgãos envolvidos na micção, são bexiga e uretra. A bexiga, cujo epitélio de revestimento é do tipo transicional, é um órgão elástico, e seu tamanho varia de acordo com seu enchimento. Possui três regiões anatômicas: colo, corpo e ápice. O trígono vesical é delimitado pela saída da uretra e entrada dos ureteres. Sua inervação é feita pelo nervo hipogástrico (simpático) e pélvico (parassimpático), o qual inerva tanto a bexiga quanto esfíncter uretral interno. Já o nervo pudendo inerva o esfíncter uretral externo, sendo responsável pela inervação somática da musculatura estriada da uretra (APPLEGATE, OLIN e SABATINO, 2018). Na parede vesical, há o músculo liso detrusor cujas fibras musculares se estendem de forma multidirecional; detalhe anatômico importante para que ocorra a diminuição do tamanho do órgão durante o esvaziamento (ROSS, 2013). O esfíncter uretral involuntário (interno) é composto por uma camada circular densa de fibras musculares que envolve uma camada de musculatura lisa longitudinal, onde há fibras elásticas, colágeno, lâmina própria e uma rede de capilares. Já o esfíncter de controle voluntário (externo) possui fibras musculares estriadas e envolve o terço médio da uretra (TANAGHO, 2008).

A uretra possui quatro camadas histológicas: o epitélio, a submucosa, a camada muscular e a camada de tecido conjuntivo fibroelástico. O epitélio é escamoso na uretra distal e conforme se aproxima da bexiga, torna-se transicional. A uretra das fêmeas 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 (DYCE, WENSING e SACK, 2004).

### 3.2 FISILOGIA DA MICÇÃO

A urina, através dos ureteres, chega à bexiga, que por sua inserção oblíqua, formam uma válvula uretrovesical, a qual evita o refluxo de urina (DYCE, WENSING e SACK, 2004; REECE, 2015a). Ao contrair, suas lâminas musculares 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 (ACIERNO e LABATO, 2019). O epitélio de transição da bexiga permite que o órgão desempenhe sua função de enchimento e esvaziamento (REECE, 2015a). A bexiga mantém-se na fase de enchimento praticamente 99% do tempo, enquanto as diversas fases de esvaziamento ao longo de um dia representam o 1% restante (BYRON, 2015).

A uretra é responsável por conduzir a urina da bexiga até o meio exterior. A contração do esfíncter externo evita o extravasamento de urina. A tensão passiva exercida pelos elementos elásticos da mucosa da bexiga e a contração deste esfíncter evitam que a urina seja eliminada durante a fase de enchimento (BYRON, 2015). A inervação simpática (nervo hipogástrico) contribui para o relaxamento da bexiga, fechamento do colo vesical e inibição do sistema parassimpático (nervo pélvico), que por sua vez faz a contração da bexiga e relaxamento do esfíncter. A inervação somática (nervo pudendo) mantém tanto o tônus da musculatura no assoalho pélvico como da musculatura estriada periuretral (ROSS, 2013; APPLGATE, OLIN e SABATINO, 2018). Quando há o relaxamento do esfíncter e a contração da musculatura da bexiga, a urina é eliminada (REECE, 2015a). O ajuste da musculatura da bexiga e esfíncter é feito com informações que ascendem pela medula. A influência exercida pelo córtex cerebral é predominantemente inibitória, enquanto o tronco cerebral facilita a micção (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 à receptores  $\alpha$ -1 na uretra proximal, que causam contração da parede do órgão (BYRON, 2015). O nervo pudendo tanto mantém o tônus da musculatura do assoalho pélvico, como também estimula a musculatura esquelética do terço distal da uretra, sob controle voluntário, a se contrair. Além disso, através dos neurotransmissores noradrenalina e serotonina, mantém o esfíncter uretral contraído (REECE, 2015b; ACIERNO e LABATO, 2019).

Na fase de esvaziamento, o controle da micção é realizado pelo parassimpático através da liberação de acetilcolina e pela ação do nervo pélvico, também inibindo o estímulo simpático para bexiga e uretra, fazendo que ocorra relaxamento de ambos via inibição dos nervos hipogástrico e pudendo (ACIERNO e LABATO, 2019). Essa fase é sinalizada quando a capacidade vesical é atingida, provocando o estiramento do músculo detrusor, que produz um estímulo limiar aferente que após processado pelo córtex desencadeia o processo de esvaziamento voluntário (BYRON, 2015). O reflexo de micção pode ser sobreposto pela ativação voluntária, dessa maneira, o esfíncter externo pode ser controlado tanto por reflexo quanto voluntariamente, e isso explica tanto o porquê de os cães marcarem território, como também de como os tutores conseguem treinar seus cães a urinar em local adequado (DYCE, WENSING e SACK, 2004; REECE, 2015a; BYRON, 2015).

### 4 PATOGENIA DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA PÓS CASTRAÇÃO

A eliminação involuntária de urina acomete de 3,5 a 20% das cadelas submetidas à ovariectomia (ARNOLD et al., 1989; CESARE, FERRARI e ROMAGNOLI,



2013; FORSEE et al., 2013; APPLGATE, OLIN e SABATINO, 2018) em relação a menos de 1% em cadelas inteiras, ou em machos, independente se castrados ou não (COIT et al., 2008). O tempo médio entre a castração e o aparecimento dos sinais é de 2,9 anos, mas as manifestações da incontinência podem ocorrer desde meses até dez anos após o procedimento (THRUSFIELD, HOLT e MUIRHEAD, 1998). O mecanismo exato da incontinência urinária adquirida em cadelas pós-castração não está completamente elucidado. Acredita-se que a deficiência de estrógeno em fêmeas castradas leva à incontinência urinária conhecida como “incompetência do mecanismo do esfíncter uretral” (IMEU), a qual envolve não só a musculatura lisa da uretra, como também a vasculatura da submucosa e o urotélio, culminando em fechamento insuficiente da uretra (REICHLER e HUBLER, 2014; BYRON, 2015). Apesar de menos frequente, a IMEU pode também ocorrer em machos (ROSS, 2013).

A presença de receptores para estrógeno no trato urinário inferior foi demonstrada (BATRA e IOSIF, 1983), sendo detectada no trígono vesical, na uretra e no tecido conjuntivo à sua volta, achados que justificam os efeitos deletérios sobre o trato urinário de cadelas após castração com a diminuição do estrógeno circulante.

Além disso, a diminuição de colágeno em estruturas periuretrais, devido a idade do cão e declínio na sensibilidade de receptores adrenérgicos na uretra, também são fatores que podem contribuir para IMEU (ROSS, 2013). Bexigas com posicionamento anormal, obesidade e anomalias anatômicas em vagina ou vestibulo, também podem contribuir para o quadro. Alguns estudos apontam que cadelas castradas apresentam maior porcentagem de colágeno na parede da bexiga e conseqüente menor proporção de músculo liso em relação às cadelas inteiras. (COIT et al., 2008; PONGLOWHAPAN, CHURCH e KHALID, 2008). No entanto, apesar da divergência de outros estudos que afirmam que os níveis de colágeno aumentam em cadelas castradas (CHEN et al., 2002; ROSS, 2013), a incontinência poderia ser explicada não apenas como uma perda da força muscular, mas como também uma alteração do limiar sensorial para estimulação colinérgica, assim como descrito em mulheres com incontinência urinária adquirida (CHARLTON et al., 1999).

Na medicina, a incontinência urinária por estresse (IUE), ocorre em mulheres pré e pós- menopausa e suspeita-se que a incontinência urinária pós-castração em cadelas ocorra por um mecanismo semelhante, ou seja, deficiência hormonal, em ambas situações (BYRON et al., 2010). Em humanos, a menopausa pode diminuir a síntese de colágeno tipo I, ocorrendo depleção da força de tensão da musculatura de suporte à bexiga e uretra, e resistência das paredes da vagina, contribuindo para incontinência (MOALLI et al., 2004). Na medicina veterinária, um estudo analisou a expressão de colágeno e actina na uretra de cadelas inteiras e castradas por imunohistoquímica e não encontrou diferença significativa na expressão dos tipos de colágeno avaliados; e embora esse estudo tenha avaliado cadelas após um ano de castração, a literatura aponta como o aparecimento de incontinência a idade média de 2,9 anos pós-castração (ARNOLD et al., 1989; AUGSBURGER e OSWALD, 2007).

Nessa linha, outro estudo não encontrou diferença na relação de colágeno entre cadelas inteiras e castradas, embora, o tecido de cadelas incontinentes não foi avaliado. A pesquisa avaliou apenas cadelas jovens e de meia idade, logo, a ausência dos efeitos deletérios da idade sobre as fibras colágenas talvez tenha interferido nos resultados (BYRON et al., 2010). Contudo, não parece haver consenso em relação à deposição de colágeno na bexiga devido ao baixo estímulo estrogênico em cadelas.

Ao contrário das divergências sobre o colágeno, o papel hormonal na incontinência urinária pós-castração é amplamente aceito. Tanto em fêmeas castradas

como em mulheres após a menopausa, a deficiência de esteroides gonadais acaba diminuindo ou eliminando o *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipófise, e como resultado há secreção aumentada de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) pelo hipotálamo e conseqüentemente de LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo estimulante) pela hipófise (COIT, DOWELL e EVANS, 2009).

A elevação constante de LH e FSH pós-castração pode ser crucial para a ocorrência de incontinência urinária, desempenhando um papel mais significativo do que a deficiência de estrógeno *per se* (REICHLER et al., 2005), uma vez que uma parcela importante das fêmeas castradas não respondem ao tratamento de reposição de estrógeno, como também não há diferença importante na concentração de estrógeno entre cadelas castradas e incontinentes e cadelas continentas e inteiras em anestro (RICHTER e LING, 1985; NICKEL, 1998). No entanto, estudos demonstram que cadelas castradas incontinentes apresentam concentrações de gonadotrofinas menores do que cadelas castradas continentas, havendo, portanto, a hipótese de que uma baixa produção de GnRH endógeno esteja envolvida na patogenia da incontinência (REICHLER et al., 2005). Embora esse mecanismo não esteja elucidado, já foi demonstrado que a presença de RNAm (RNA mensageiro) codificando receptores de LH e FSH, foram mais expressos em bexiga e uretra de cadelas em anestro em relação à machos inteiros (WELLE et al., 2006; PONGLOWHAPAN et al., 2007). Uma correlação inversa entre contratilidade da bexiga *in vitro* e a expressão de RNAm para receptores de LH e FSH no órgão já foi observada em estudo (COIT, DOWELL e EVANS, 2009), sendo que as cadelas com incontinência urinária adquirida, apresentaram níveis mais altos da expressão de RNAm para ambos receptores e níveis baixos de contratilidade da bexiga, sugerindo que tais receptores possam estar envolvidos na patogenia.

A castração de cães está associada com uma menor resposta do músculo detrusor, o que pode levar à menor força de contratilidade, aumentando a susceptibilidade à incontinência pós-castração. A baixa prevalência de incontinência em cães machos castrados pode ser explicada pelo maior tamanho da uretra e a passagem da mesma pelas estruturas penianas que favorecem maior pressão de fechamento (COIT et al., 2008). Contudo, o fato de IMEU ser eventualmente relatada em machos (PALERME et al., 2017), reforça a hipótese de que a elevação crônica de gonadotrofinas poder ser mais relevante na patogenia desta condição do que a queda de estrógenos *per se*.

As prostaglandinas que atuam na inflamação também regulam a contração do músculo liso (HARVEY e FERRIER, 2012). Um estudo avaliou a expressão dos quatro subtipos de receptores de prostaglandinas no trato urinário de cães: EP1 (contração de músculo liso) EP2, EP3 e EP4 (relaxamento de músculo liso) (USHIKUBI, HIRATA e NARUMIYA, 1995). Comparando cães inteiros com castrados, verificou-se que os primeiros apresentam maior expressão destes receptores na uretra proximal comparado com os castrados, concluindo que tanto a presença quanto o subtipo de receptor variam conforme o estado gonadal do animal. Apesar de tecidos de cadelas incontinentes não terem sido analisados, diferenças na expressão de receptores de prostaglandinas podem estar relacionados com incontinência urinária (PONGLOWHAPAN, CHURCH e KHALID, 2010),

Outro estudo, avaliou que há diferença na presença de glicosaminoglicanos (GAGs) no trato urinário inferior de cães machos e fêmeas, inteiros e castrados, demonstrando que dentre os castrados, as fêmeas têm redução significativa na composição de GAGs (PONGLOWHAPAN, CHURCH e KHALID, 2011). Os GAGs compõem a matriz extracelular juntamente com elastina e colágeno, atuando no suporte celular e na remodelação do tecido; estão também envolvidos no crescimento celular,

manutenção e diferenciação do epitélio, assim como na manutenção da integridade funcional do trato urinário (NATHAN, SPORN, 1991; MITRANO et al., 2010; PONGLOWHAPAN, CHURCH, e KHALID, 2011). Tendo isso em vista, nota-se que a castração, independente do sexo, é capaz de modificar a composição dos GAGs na bexiga e na uretra de cães, e uma vez que as diferenças nesta composição são mais proeminentes nas fêmeas, sugere-se que os GAGs possam também integrar os fatores relacionados à incontinência pós-castração (PONGLOWHAPAN, CHURCH e KHALID, 2011).

Conclui-se, portanto, que a incontinência seja multifatorial e ocasionada por mudanças nos tecidos periuretrais, diminuição da responsividade da musculatura e por prováveis mecanismos hormônios-mediados (REICHLER e HUBLER, 2014; BYRON, 2015).

## **5 O PAPEL DO ESTRÓGENO**

A principal função do estrógeno é deflagrar a proliferação celular com consequente crescimento dos tecidos envolvidos na reprodução, tais como epitélio vaginal, endométrio e glândula mamária. Além disso está envolvido na modulação de GnRH e na ovulação. O estrógeno também é responsável pela receptividade sexual (GOFF, 2015; HEESCH, KLINE e HASSER, 2015; REECE, 2015c).

Em relação ao sistema urinário, estudos já demonstraram que o estrógeno sensibiliza os receptores da uretra proximal, aumentando seu tônus de contração (SCHREITER, FUCHS e STOCKAMP, 1976). Em mulheres, estudos indicam que o estrógeno está relacionado ao aumento da resistência da uretra, elevação do limiar sensorial da bexiga, aumento da sensibilidade dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos na musculatura lisa da uretra e relaxamento do músculo detrusor pela ação nos receptores beta-3 (SCHREITER, FUCHS e STOCKAMP, 1976; ROBINSON e CARDOZO, 2003; MATSUBARA et al., 2002).

## **6 DIFERÊNCIAS DE INCONTINÊNCIA URINÁRIA**

Dentre os distúrbios da micção existem uma ampla variedade de alterações que podem desencadear a incontinência urinária. Didaticamente podem ser divididas em causas neurológicas e não neurológicas (WARE, 2006; ROSS, 2013; BYRON, 2015), sendo essa última um dos principais diferenciais para IMEU.

Entre as causas não neurogênicas têm-se anormalidades anatômicas. Podem ocorrer em ambos os sexos, sendo mais comum em fêmeas e os sinais aparecem já no início da vida do animal. Quando o aparecimento é tardio, investiga-se a presença de outras afecções concomitantes. Dentre as anormalidades anatômicas, o ureter ectópico é o mais comum (BARTGES e CALLENS, 2015). É considerado ectópico o ureter que termina em qualquer outro local que não o trígono vesical, pode ser uni ou bilateral, e sua forma mais comum é quando um dos ureteres percorrem a parede da bexiga e se desembocam na uretra (ROSS, 2013; NÖEL, CLAEYS e HAMAIDE, 2017). Outras causas menos frequentes de anomalias anatômicas incluem fístulas uretroretais, fístulas uretrovaginais, uretras reduzidas, vaginas bifidas, e persistência do úraco (ROSS, 2013; BARTGES e CALLENS, 2015; CALLARD et al., 2016). A aplicação da técnica de vaginoscopia e uretrocistoscopia é extremamente útil na investigação destas anormalidades (MORGAN e FORMAN, 2015).

## **7 FATORES GERAIS DE RISCO PARA IMEU**

A prevalência de incontinência em fêmeas castradas é de 3 a 20% (ACIERNO e LABATO, 2019), sendo que em cadelas com peso superior a 20 kg a prevalência chega

aos 30%, caracterizando o porte do animal como um importante fator de risco (BYRON, 2015; BYRON et al., 2017). As raças com maior prevalência são: Pastor Alemão, Rottweiler, Dobermann, Pastor Inglês, Boxer, Setter Irlandês, Springer Spaniel Inglês e Weimaraner (ARNOLD et al., 1989; HOLT e THRUSFIELD, 1993). Em um estudo de fatores de risco para incontinência urinária pós-castração em cadelas castradas realizado no sul do Brasil, as raças Rottweiler, Labrador e Pitbull foram classificadas como raças com maior risco (LEUPOLT et al., 2020<sup>1</sup>).

O tipo de procedimento realizado na castração não parece ter influência na ocorrência de incontinência (ANGIOLETTI et al., 2004). Um estudo que comparou a ocorrência de IMEU em fêmeas submetidas a ovariectomia laparoscópica ou ovariectomia vídeo-assistida demonstrou que a técnica empregada não teve impacto na posterior ocorrência de IMEU. No entanto, a ocorrência prévia de infecções do trato urinário e/ou de urolitíases é considerada um fator de risco relevante (CORRIVEAU et al., 2017).

Já foi sugerido que cadelas que passaram pelo procedimento de caudectomia estariam mais suscetíveis a desenvolver IMEU (HOLT e THRUSFIELD, 1993). No entanto, cadelas inteiras de raças com corte da cauda raramente apresentam este tipo de incontinência, sendo que esta relação entre corte de cauda e incontinência não é amplamente aceita (DE BLESER et al., 2009).

Um estudo demonstrou que cadelas com sobrepeso, no momento da castração, têm 3,5 vezes maior risco de ter incontinência do que as cadelas eutróficas (ANGIOLETTI et al., 2004). Mesmo que outro estudo não tenha identificado o sobrepeso como fator de risco para incontinência em cadelas (BYRON et al., 2017), é plausível que a obesidade seja realmente um fator de risco, uma vez que o acúmulo de gordura intra-abdominal representa uma alteração estrutural e pode alterar as pressões intra-abdominal e/ou uretral favorecendo e/ou agravando a IMEU (APPLEGATE, OLIN e SABATINO, 2018; PEGRAM et al., 2019).

Quanto a idade do animal, há divergência. Alguns estudos sugeriram que a castração de cadelas antes dos 3 meses de idade as predispõe à ocorrência da afecção (THRUSFIELD, HOLT e MUIRHEAD, 1998). Entretanto, estudos que incluem cadelas castradas a partir de 4 meses de idade ou mais velhas não apontam relação entre idade da castração e ocorrência de incontinência. Após diversas revisões, autores concluíram que parece realmente haver uma fraca relação entre esses fatores e que há, portanto, evidências de que quanto mais cedo for realizada a castração, maior chance de incontinência futura (BEAUVAIS, BRODBELT e CARDWELL, 2012). Foi até proposto que os níveis de LH ou FSH plasmáticos junto à idade do animal, poderiam prever a chance do desenvolvimento da incontinência urinária em aproximadamente 80% (REICHLER et al., 2005). Contudo, um grande estudo caso-controle recente realizado no Reino Unido também demonstrou ausência de relação entre idade à castração e ocorrência de IMEU (PEGRAM et al., 2019). No entanto, os mesmos autores apontaram que o risco de IMEU após a castração está associado ao envelhecimento e ganho de peso.

Apesar disso, mesmo diante de evidências populacionais que apontam que a castração em si seja o principal fator de risco para IMEU, e não a idade à castração (PEGRAM et al., 2019), sugere-se que a idade recomendada para a castração de cadela de grande porte leve em consideração seu peso adulto esperado (BYRON et al., 2017). Assim, em cadelas cuja projeção do peso adulto supera os 25kg, principalmente em raças

---

<sup>1</sup> LEUPOLT, B.; BARBIERI, C. R.; JESUS L.; PÖPPL, A. G. Prevalence and Risk Factors for Urinary Incontinence in Bitches Five Years After Ovariectomy. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Ahead of print.

predispostas, deve-se pensar em castração mais tardia, quando a cadela já terá manifestado puberdade (BYRON et al., 2017), enquanto que nas fêmeas de pequeno porte não se vê prejuízos em se optar pela castração antes do primeiro estro (SALAS et al., 2015). Um estudo realizado com cães da raça Pastor Alemão apontou que 7% das fêmeas castradas antes de um ano de idade desenvolveram IMEU, contra nenhum caso em fêmeas não castradas, o que sugere que para esta raça, adiar a castração reduziu o risco de incontinência (HART et al., 2016).

Alguns fatores como bexiga intrapélvica, uretra curta e vulva hipoplásica também já foram associados com incontinência por IMEU (VOORWALD, TIOSO e TONIOLLO, 2010; APPLGATE, OLIN e SABATINO, 2018).

## **8 SINAIS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO**

De maneira geral, a incontinência urinária é mais frequente em cães de meia idade, de porte médio ou grande, e deve ser diferenciada de micção inapropriada, polaciúria e poliúria (ROSS, 2013; APPLGATE, OLIN e SABATINO, 2018). Os sinais clínicos de incontinência são: micção normal com gotejamento de urina, ocorrendo geralmente com o animal deitado ou relaxado/dormindo, podendo ocorrer em estação em casos mais graves. O diagnóstico da incontinência por IMEU é baseado na anamnese, exame físico, ausência de alterações na urinálise, exclusão de causas de polaciúria (urolitíases, cistites, neoplasias vesicais) e de poliúria/polidipsia, associado a resposta satisfatória à terapia (WARE, 2006). Por ser uma alteração adquirida, é importante que seja determinado o momento do início dos sinais clínicos e como se deu a evolução da manifestação (BYRON, 2015). O padrão ouro no diagnóstico inclui a realização de perfil de pressão uretral e cistometria (ROSS, 2013). No entanto, cadelas que apresentam incontinência pós-castração e que não demonstram outras comorbidades relacionadas ao trato podem ser diagnosticadas presuntivamente com IMEU (BYRON, 2015).

## **9 TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA PÓS-CASTRAÇÃO**

Os medicamentos mais utilizados no tratamento de incontinência são: estrógenos e agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos (ROSS, 2013; APPLGATE, OLIN e SABATINO, 2018). O uso de  $\alpha$ -adrenérgicos enquanto monoterapia mostra-se eficaz no tratamento da IMEU, mas em casos mais graves a reposição hormonal de estrógenos pode ser associada ao tratamento (WARE, 2006; APPLGATE, OLIN e SABATINO, 2018).

Estrógenos são usados tanto na incontinência de mulheres pós-menopausa quanto na incontinência de cadelas pós-castração, pois exercem um efeito trófico tanto na vasculatura quanto na mucosa do trato urogenital, e também sobre o colágeno circundante. Isso se dá por essas estruturas serem estrógeno-dependentes. Ao aumentar a expressão de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos na musculatura lisa da uretra, o hormônio aumenta também a sensibilidade do órgão aos agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, contribuindo largamente para a pressão de fechamento da uretra. De modo semelhante, os agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos agem nos receptores da musculatura lisa uretral aumentando seu tônus (ROSS, 2013).

O estrógeno dietilestilbestrol (DES) apresenta posologia de 0,1 a 0,3 mg/kg, via oral a cada 24 horas por três a cinco dias, seguido de uma dose semanal de no máximo 1 mg por cão. Embora seja bastante difundido, o tratamento com DES não tem sido mais indicado para terapia da IMEU devido aos potenciais complicações de carcinogênese e mielosupressão (APPLGATE, OLIN e SABATINO, 2018). Outra opção seria o uso do etinilestradiol 0,03 mg/kg, via oral seguindo o mesmo protocolo do DES, ou ainda 1 mg de estriol, via oral a cada 24 horas, independente do peso do cão por uma a duas semanas. No caso de recidivas o tratamento com DES ou etinilestradiol pode ser repetido, e

cuidados devem ser tomados com relação aos possíveis efeitos adversos, tais como anemia aplásica, trombocitopenia e leucopenia (ZAYED, ESCH e McCONNEL, 1998).

Nos casos de inefetividade do tratamento com etinilestradiol a dose pode ser aumentada para 2 a 3 mg/dia. Em contrapartida, se houver resposta após período inicial de uso pode-se testar a redução da dose para 0,5 mg/dia, ou até mesmo para 0,25 mg/dia ou 0,5 mg em dias alternados (APPLEGATE, OLIN e SABATINO, 2018). Logo, é importante que ao optar-se pelo uso de estrógenos o tratamento seja monitorado por meio de exames que avaliem parâmetros hematológicos e a função hepática (PLUMB, 2011).

O Estriol, medicação aprovada nos EUA e na Europa, é a forma mais recomendada de estrógeno quando esta for a opção terapêutica para uso em cães com IMEU (APPLEGATE, OLIN e SABATINO, 2018). Apesar de ser considerado seguro, o estriol pode causar efeitos adversos de manifestações de cio, edema vulvar e eventual corrimento vaginal serosanguinolento. Destaca-se que o objetivo da terapia é encontrar a menor dose associada à manutenção da continência da paciente (ACIERNO e LABATO, 2019). Na experiência do autor (A.G.P), também podem ser usados cremes de uso vaginal a base de estriol que estão disponíveis no mercado humano, e que podem ser aplicadas de 2-3x por semana como alternativa à administração da medicação oral. Faz-se importante informar que, mesmo diante de várias vantagens, na opinião de alguns autores, as complicações associadas ao uso dos estrógenos superam os benefícios do emprego destas medicações (APPLEGATE, OLIN e SABATINO, 2018).

Há relatos do uso de GnRH no tratamento de incontinência pós-castração. Foi realizado um estudo onde análogos do GnRH foram usados em cadelas incontinentes. A pesquisa obteve sucesso no tratamento da incontinência tanto como monoterapia, quanto associada à  $\alpha$ -adrenérgicos, reduzindo os níveis de LH e FSH circulantes e sem ocorrência de efeitos adversos (REICHLER et al., 2003). Um estudo posterior do mesmo grupo avaliou os níveis de FSH e LH em cadelas castradas continentas e incontinentes, e documentou que apesar das concentrações séricas destes hormônios gonadotróficos serem mais elevados em cadelas castradas do que em inteiras, as cadelas castradas continentas apresentavam concentrações mais elevadas do que aquelas castradas e incontinentes (REICHLER et al., 2005). Este resultado levantou a hipótese de que os baixos níveis de LH e FSH neste último grupo seriam resultado de uma baixa produção de GnRH endógeno, justificando não só o sucesso da terapia com análogos deste hormônio, mas também sugerindo uma baixa produção de GnRH como um mecanismo da incontinência pós-castração. Um terceiro estudo subsequente dos mesmos autores constatou que apesar do GnRH diminuir os níveis de gonadotrofinas circulantes em cadelas castradas, não alterou o fechamento uretral, embora o tratamento tenha tido efeito significativo na capacidade da bexiga em reter urina (REICHLER et al., 2006). Apesar do uso de análogos do GnRH apresentar um custo elevado, ele foi eficaz em somente 75% dos casos, em relação aos 90% de sucesso no tratamento da IMEU com fenilpropanolamina (REICHLER et al., 2003; REICHLER et al., 2006). No entanto, a utilização em conjunto de simpaticomiméticos e agonistas do GnRH controlaram 100% dos casos. (REICHLER et al., 2003).

Dentre os simpaticomiméticos, a mais utilizada no tratamento da IMEU no mundo é a fenilpropanolamina, um fármaco seletivo para os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, com potencial de assim causar menos efeitos adversos (BYRON, 2015). Entretanto, seu uso é proibido no Brasil devido a seus efeitos adversos em humanos, como risco de infarto agudo do miocárdio (BRASIL, 2000). A fenilpropanolamina também está sujeita à controles de autoridades em diversos outros países devido ao seu potencial uso na fabricação de substâncias ilícitas (ACIERNO e LABATO, 2019). A pseudoefedrina seria

outra opção; embora não demonstre superioridade à fenilpropanolamina em relação as variáveis urodinâmicas e esteja mais associada a efeitos adversos com risco de toxicidade (BYRON et al., 2007). Dessa forma, apesar de efetivas, as drogas simpaticomiméticas apresentam efeitos adversos frequentes nos cães, tais como aumento da pressão ocular, hiperglicemia, ansiedade, irritabilidade, vômitos, anorexia, taquicardia e hipertensão (ACIERNO e LABATO, 2019), tornando essa classe ilegível a muitos pacientes, como por exemplo, animais diabéticos, hipertensos ou com glaucoma. As posologias destas medicações encontram-se na Tabela 1.

Outra opção medicamentosa, pouco explorada em medicina veterinária, é o emprego de antidepressivos tricíclicos como a imipramina e a amitriptilina. Estas medicações são utilizadas em humanos no tratamento de enurese noturna por apresentarem como efeito colateral a retenção urinária. Seu mecanismo de ação envolve efeitos anticolinérgicos e  $\alpha$ -adrenérgicos, com menos efeitos adversos quando comparados aos agonistas adrenérgicos. Esses fármacos geralmente são utilizados na clínica de pequenos animais no tratamento de distúrbios comportamentais, cistite idiopática e da cataplexia, bem como adjuvantes no tratamento de prurido e eventualmente no tratamento de dor crônica (PLUMB, 2011).

**Tabela 1.** Principais terapias médicas aplicáveis no tratamento da IMEU referenciadas pela literatura consultada.

Classe medicamentosa	Fármaco	Dose recomendada	Adversos
Estrógenos	Dietilestilbestrol	0,1-0,3 mg/kg via oral a cada 24h por 3-5 dias seguidos (máximo 1mg/cão/semana)	Mielosupressão, Mudança de comportamento, atração de machos
	Etinilestradiol	0,03mg/kg via oral a cada 24h por 3-5 dias seguidos (máximo 1mg/cão/semana)	
	Estriol	1 mg/cão via oral a cada 24h ajustar conforme efeito (0,25 – 3 mg/cão/dia)	Anorexia, vômito, atração de machos, edema de vulva
Agonistas GnRH	Leuprolide	11,25 mg Implante SC	Dor no local do implante e manifestações de estro
	Deslorelina	5 mg Implante SC	
Simpaticomiméticos	Fenilpropanolamina	2 mg/kg via oral a cada 12h	Ansiedade, irritação, vômito,

	Pseudoefedrina	1,5 mg/kg via oral a cada 8-12h	anorexia, taquicardia, hipertensão
Antidepressivos tricíclicos	Imipramina	5-15 mg/kg via oral a cada 12h	Sedação, sinais gastrointestinais, tremores, constipação
	Amitriptilina	1-2 mg/kg via oral a cada 24h ajustar conforme efeito	

Em nossa experiência na terapia da IMEU após castração com amitriptilina, temos iniciado com 1 mg/kg a cada 12 horas e obtido sucesso em mais de 60% dos casos. Casos não responsivos após duas semanas podem ter a dose reajustada para 2 mg/kg a cada 12 horas, ou ainda ajustadas para 1 mg/kg a cada 8 horas. Contudo, se ineficaz, sugere-se optar por outro tratamento. Observou-se que alguns pacientes respondem à dose inicial de 1 mg/kg a cada 12 horas, conseguem manter a continência com uso de 1 mg/kg a cada 24h e, nos casos em que a terapia foi descontinuada, os pacientes mantiveram-se continentemente por dias ou semanas sem medicação, reincidindo a incontinência após certo período. Não foram observados sinais adversos de sedação, agitação, hipertensão, constipação e nem alterações hematológicas, de função hepática ou renal com uso dos antidepressivos tricíclicos a longo prazo<sup>2</sup>. Os resultados parciais de um ensaio clínico randomizado comparando a eficácia da amitriptilina (1 mg/kg a cada 12 horas) e estriol (1 mg/cão a cada 24h) para o tratamento de cadelas com IMEU vêm demonstrando equieficácia entre os tratamentos apesar de diferenças em relação ao comportamento das pacientes entre os grupos. Os tutores das cadelas no grupo amitriptilina referiram temperamento mais calmo após início do tratamento, ao passo que os tutores do grupo estriol relataram aumento do nível de atividade, e eventual atração de machos (OLIVEIRA e PÖPPL, 2020<sup>3</sup>).

O tratamento medicamentoso é a primeira escolha em casos de incontinência por IMEU, mas quando o paciente não responde ou tolera o tratamento, pode-se realizar intervenção cirúrgica. Algumas das técnicas cirúrgicas utilizadas são: colpossuspensão, suspensão vaginal com fita transobturatória e uretropexia; todas com resultados variáveis e eficácia questionável a longo prazo (GRAND, BUREAU e MONNET, 2013; MARTINOLI, NELISSEN e WHITE, 2014; REICHLER e HUBLER, 2014; BYRON, 2015; DESCHAMPS e ROUX, 2015). Uma alternativa cirúrgica que parece promissora é a aplicação de esfíncter uretral artificial hidráulico (HAUS), o qual quando testado, foi considerado eficaz para o tratamento de IMEU associada à baixo grau de complicação (MORGAN et al., 2018). A colpossuspensão foi considerada por muitos anos como o tratamento de eleição para IMEU até o surgimento dos esfíncteres uretrais artificiais. Estudos prospectivos vêm objetivando comparar ambas técnicas para determinar qual mais eficaz (OWEN, 2016).

Outra terapia alternativa é o emprego de injeções de colágeno ou outro agente indutor de volume na submucosa uretral, que aumentam a extensão das fibras musculares,

<sup>2</sup> Dados não publicados.

<sup>3</sup> OLIVEIRA, M. C.; PÖPPL, A. G. Efeito da amitriptilina em relação ao estriol sistêmico no controle da incontinência urinária pós-castração em cadelas. In: Salão de Iniciação Científica da UFRGS, 32., 2020, Porto Alegre. *Anais XXXII SIC*. Porto Alegre: UFRGS, 2020.



e conseqüentemente a capacidade de oclusão das mesmas, melhorando a continência (APPLEGATE, OLIN e SABATINO, 2018). Talvez futuramente, a terapia celular, com aplicação de células precursoras do músculo esquelético injetada no local do esfíncter uretral possa ser uma opção eficaz (WILLIAMS et al., 2015).

## 10 CONCLUSÃO

Não tratar a incontinência urinária, além de impactar negativamente a qualidade de vida da cadela acometida, também traz prejuízo à relação tutor-cão, cada vez mais próxima, podendo causar frustrações que culminam em abandono ou até mesmo, eutanásia do animal. Contudo, é importante se ter consciência de todos os diferenciais de incontinência urinária, bem como das opções terapêuticas, lembrando sempre que essas não são isentas de efeitos adversos, além dos custos envolvidos com manutenção e monitoramento das mesmas. Mais pesquisas são necessárias tanto para o entendimento da patofisiologia da afecção, quanto para que se possa investigar tratamento mais eficazes. Além disso, julga-se importante esclarecer junto aos tutores os fatores de risco para incontinência urinária ao optar-se pela castração eletivas de fêmeas.

## REFERÊNCIAS

ABRAMS, P.; CARDOZO, L.; FALL, M.; GRIFFITHS, D.; ROSIER, P.; ULMSTEN, U.; VAN KERREBROECK, P.; VICTOR, A.; WEIN, A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. **Neurourology and Urodynamics**, v. 21, n. 2, p. 167-178, 2002. <https://doi.org/10.1002/nau.10052>

ACIERNO, M. J.; LABATO, M. A. Canine incontinence. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 49, n. 2, p. 125-140, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.11.003>

ANGIOLETTI, A.; DE FRANCESCO, I.; VERGOTTINI, M.; BATTOCCHIO, M. L. Urinary incontinence after spaying in the bitch: incidence and oestrogen-therapy. **Veterinary Research Communications**, v. 28, n. 1, p. 153-155, 2004. <https://doi.org/10.1023/B:VERC.0000045394.31433.9e>

APPLEGATE, R.; OLIN, S.; SABATINO, B. Urethral sphincter mechanism incompetence in dogs: an update. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 54, n. 1, p. 22-29, 2018. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6524>

ARNOLD, S.; ARNOLD, P.; HUBLER, M.; CASAL, M.; RÜSCH, P. 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, n. 9, p. 1071-1075, 2007. <https://doi.org/10.1007/s00192-006-0272-x>

BARTGES, J. W.; CALLENS, A. J. Congenital diseases of the lower urinary tract. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 45, n. 4, p. 703-719, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.02.004>

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. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)52129-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)52129-1)

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, n. 4, p. 198-204, Abril 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01176.x>

BEHREND, E.N. Canine Hyperadrenocorticism. In: FELDMAN, C. E.; NELSON, R. W.; REUSCH, C.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C, BEHREND, E. **Canine & Feline Endocrinology**. 4. ed. St. Louis, Editora Elsevier, 2015, cap.10, p. 377-451. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4456-5.00010-9>

BRASIL. 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. 2019.

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**, v. 31, n. 2, p. 442-448, 2017. <https://doi.org/10.1111/jvim.14678>

BYRON, J. K. Micturition Disorders. **Veterinary Clinics of North America: Small Animals Practice**, v. 45, n. 4, p. 1-14, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.02.006>

BYRON, J. K.; GRAVES, T. K.; BECKER, M. D.; COSMAN, J. F.; LONG, E. M. 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. <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.6.697>

BYRON, J. K.; MARCH, P. A.; CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S.P. Effect of Phenylpropanolamine and Pseudoephedrine on the Urethral Pressure Profile and Continence Scores of Incontinent Female Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 1, p. 47-53, 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb02927.x>

CALLARD, J.; McLOUGHLIN, M. A.; BYRON, J. K.; CHEW, D. J. Urinary Incontinence in Juvenile Female Soft-Coated Wheaten Terriers: Hospital Prevalence and Anatomic Urogenital Anomalies. **Journal of the American Hospital Association**, v. 52, n. 1, p. 27-35, 2016. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6220>

CESARE, T. D.; FERRARI, S.; ROMAGNOLI, S. Ocorrência de incontinência urinária em cadelas castradas no Hospital Veterinário da Universidade Anhembi-Morumbi, São Paulo, Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 50, n. 3, p. 184-187, 2013.

CHARLTON, R. G.; MORLEY, A. R.; CHAMBERS, P.; GILLESPIE, J. I. Focal changes in nerve, muscle and connective tissue in normal and unstable human bladder. **British Journal of Urology International**, v. 84, n. 9, p. 953-960, 1999. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00360.x>

CHEN, B. H.; WEN, Y.; LI, H.; POLAN, M.L. Collagen metabolism and turnover in women with stress urinary incontinence and pelvic prolapse. **International Urogynecology Journal**, v. 13, n. 2, p. 80-87, 2002. <https://doi.org/10.1007/s001920200020>

COIT, V. A.; GIBSON, I. F.; EVANS, N. P.; DOWELL, F. J. Neutering affects urinary bladder function by different mechanisms in male and female dogs. **European Journal of Pharmacology**, v. 584, n. 1, p. 153-158, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.02.037>

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**, v. 71, n. 2, p. 239-247, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.06.093>

CORRIVEAU, K. M.; GIUFFRIDA, M. A.; MAYHEW, P. D.; RUNG, J. J. Outcome of laparoscopic ovariectomy and laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs: 278 cases (2003-2013). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 251, n. 4, p. 443-450, 2017. <https://doi.org/10.2460/javma.251.4.443>

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**, v. 187, n. 1, p. 42-47, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.11.004>

DESCHAMPS, J. Y.; ROUX, F. A. Transobturator vaginal tape for treatment of urinary incontinence in spayed bitches. **Journal of the American Hospital Association**, v. 51, n. 2, p. 85-96, 2015. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6215>

DYCE, K. M.; WENSING, C. J. G.; SACK, W. O. O Aparelho Urogenital. In: DYCE, K. M.; WENSING, C. J. G.; SACK, W.O. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2004. 164-207 p.

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

GRAND, J. G.; BUREAU, S.; MONNET, E. Effects of urinary bladder retroflexion and surgical technique on postoperative complication rates and long-term outcome in dogs with perineal hernia: 41 cases (2002-2009). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 10, p.1442-1447, 2013. <https://doi.org/10.2460/javma.243.10.1442>

GREGORY, S. P. Developments in the understanding of the pathophysiology of urethral sphincter mechanism incompetence in the bitch. **British Veterinary Journal**, v. 150, n. 2, p. 135-150, 1994. [https://doi.org/10.1016/S0007-1935\(05\)80222-2](https://doi.org/10.1016/S0007-1935(05)80222-2)

HART, B. L.; HART, L. A.; THIGPEN, A. P.; WILLITS, N.H. Neutering of German Shepherd Dogs: associated joint disorders, cancers and urinary incontinence. **Veterinary Medicine and Science**, v. 2, n. 3, p. 191-199, 2016. <https://doi.org/10.1002/vms3.34>

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.; KLINE, D. D.; HASSER, E. M Control Mechanisms of the Circulatory System. In: REECE, W.O. **Duke's physiology of domestic animals**. 13. ed. Iowa: 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 of the urethral sphincter mechanism. **Veterinary Record**, v. 133, n. 8, p. 177-180, 1993. <https://doi.org/10.1136/vr.133.8.177>

JOSHUA, J. O. The spaying of bitches. **Veterinary Record**, v. 77, n. 23, p. 642-646, 1965.

MARTINOLI, S.; NELISSEN, P.; WHITE, R. A. The outcome of combined urethropexy and colposuspension for management of bitches with urinary incontinence associated with urethral

sphincter mechanism incompetence. **Veterinary Surgery**, v. 43, n. 1, p. 52-57, 2014. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2013.12084.x>

MATSUBARA, S.; OKADA, H.; SHIRAKAWA, T.; GOTOH, A.; KUNO, T.; KAMIDONO, S. Estrogen levels influence beta-3-adrenoceptor-mediated relaxation of the female rat detrusor muscle. **Urology**, v. 59, n. 4, p. 621–625, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01583-7](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01583-7)

MITRANO, P.; NOGUEIRA, M. D.; FELDNER JR, P. C.; CASTRO, R. A.; SARTORI, M. G.F.; NADER, H. B.; GIRÃO, M. J. B. C. Metabolic profile of glycosaminoglycans in bladder and urethra of female rats during and after pregnancy. **International Urogynecology Journal**, v. 21, n. 2, p. 241-246, 2010. <https://doi.org/10.1007/s00192-009-1001-z>

MOALLI, P. A.; TALARICO, L. C.; SUNG, V. W.; KLINGENSMITH, W. L.; SHAND, S. H.; MEYN, L. A.; WATKINS, S. C. Impact of menopause on collagen subtypes in arcus tendineous fasciae pelvis. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 190, n. 3, p. 620-627, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.08.040>

MORGAN, M.; FORMAN, M. Cystoscopy in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 45, n. 4, p. 665-701, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.02.010>

MORGAN, K.; MILNER, H.R.; TIKEKAR, A.; SMITH, H.L.; COOMER, A. R. Long term use of hydraulic artificial urethral sphincters in nine dogs from New Zealand with urethral sphincter mechanism incompetence. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 66, n. 4, p. 205-209, 2018. <https://doi.org/10.1080/00480169.2018.1464975>

NATHAN, C.; SPORN, M. Cytokines in context. **Journal of Cell Biology**, v. 113, n. 5, p. 981-986, 1991. <https://doi.org/10.1083/jcb.113.5.981>

NICKEL, R. F. Studies on the function of the urethra and bladder in continent and incontinent female dogs. **The Veterinary Quarterly**, v. 20, n. 1, p. 102-103, 1998. <https://doi.org/10.1080/01652176.1998.10807445>

NÖEL, S. M.; CLAEYS, S.; HAMAIDE, A. J. Surgical management of ectopic ureters in dogs Clinical outcome and prognostic factors for long-term continence. **Veterinary Surgery**, v. 46, n. 5, p. 631-641, 2017. <https://doi.org/10.1111/vsu.12654>

OWEN, L. Urinary incontinence in dogs. **Veterinary Record**, v. 179, n. 10, p. 260, 2016. <https://doi.org/10.1136/vr.i4832>

PALERME, J. S.; MAZEPA, A.; HUTCHINS, R. G.; ZIGLIOLI, V.; VADEN, S. L. Clinical Response and Side Effects Associated with Testosterone Cypionate for Urinary Incontinence in Male Dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 53, n. 5, p. 285-290, 2017. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6588>

PEGRAM, C.; O'NEILL, D. G.; CHURCH, D. B.; HALL, J.; OWEN, L.; BRODBELT, D. C. Spaying and urinary incontinence in bitches under UK primary veterinary care: a case–control study. **Journal of Small Animal Practice**, v. 60, n. 7, p. 395–403, 2019. <https://doi.org/10.1111/jsap.13014>

PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. 7 ed. Wisconsin: Pharma VetInc, 2011. p. 67-69; 398-399; 744-746.

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, n. 8, p. 1450–1466, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.06.017>

PONGLOWHAPAN, S.; CHURCH, D. B.; KHALID, M. Effect of the gonadal status and the gender on glycosaminoglycans profile in the lower urinary tract of dogs. **Theriogenology**, v. 76, n. 7, p. 1284–1292, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.05.035>

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, n. 9, p. 1516–1524, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.06.099>

PONGLOWHAPAN, S.; CHURCH, D. B.; SCARAMUZZI, R.J.; KHALID, M. 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, n. 2, p. 353–366, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.08.007>

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. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.08.003>

REECE, W. O. The Renal System: Structures and Function. *In*: REECE, W.O. **Duke's physiology of domestic animals**. 13. ed. Iowa: 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: 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: Wiley Blackwell, 2015. Cap. 53, p. 670-693. (c)

REICHLER, I. M.; HUBLER, M. Urinary incontinence in the bitch: an update. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 49, n. 2, p. 75-80, 2014. <https://doi.org/10.1111/rda.12298>

REICHLER, I. M.; HUNG, E.; JÖCHLE, W.; PICHÉ, C. A.; ROOS, M.; HUBLER, M.; ARNOLD, S. FSH and LH plasma levels in bitches with differences in risk for urinary incontinence. **Theriogenology**, v. 63, n. 8, p. 2164-2180, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2004.09.047>

REICHLER, I. M.; HUBLER, M.; JÖCHLE, W.; TRIGG, T. E.; PICHÉ, C. A.; ARNOLD, S. The effect of GnRH analogs on urinary incontinence after ablation of the ovaries in dogs. **Theriogenology**, v. 60, n. 7, p. 1207-1216, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(02\)01368-7](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(02)01368-7)

REICHLER, I. M.; BARTH, A.; PICHÉ, C. A.; JÖCHLE, W.; ROOS, M.; HUBLER, M.; ARNOLD, S. Urodynamic parameters and plasma LH/FSH in spayed Beagle bitches before and 8 weeks after GnRH depot analogue treatment. **Theriogenology**, v. 66, n. 9, p. 2127-2136, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.06.009>

REKERS, H.; DROGENDIJK, A. C.; VALKENBURG, H. A.; RIPHAGEN, F. The menopause, urinary incontinence and other symptoms of the genito-urinary tract. **Maturitas**, v. 15, n. 2, p. 101-111, 1992. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(92\)90244-X](https://doi.org/10.1016/0378-5122(92)90244-X)

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 Veterinary Medical Association**, v. 187, n. 6, p. 605-611, 1985.

ROBINSON, D.; CARDOZO, L. D. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. **Urology**. v. 62, n. 4 suppl 1, p. 45-51, Outubro, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(03\)00676-9](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(03)00676-9)

ROSS, S. **Urinary Incontinence**: when good dog leaks. Apostila do curso de aperfeiçoamento à distância. MedVetTeam, 2013.

SALAS, Y.; MÁRQUEZ, A.; DIAZ, D.; ROMERO, L. Epidemiological Study of Mammary Tumors in Female Dogs Diagnosed during the Period 2002-2012: A Growing Animal Health Problem. **Plos One**, v. 10, n. 5, p. 1-15, Maio 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127381>

SCHREITER, F.; FUCHS, P.; STOCKAMP, K. Estrogenic Sensitivity of  $\alpha$ -Receptors in the Urethra Musculature. **Urologia Internationalis**, v. 31, n. 1-2, p. 13-19, 1976. <https://doi.org/10.1159/000280026>

TANAGHO, E.A. Anatomy of the genitourinary tract. In: TANAGHO, E. A, MCANINCH, J.W, eds. **Smith's General Urology**. 17. ed. Nova York: McGraw-Hill, 2008. Cap. 1, p. 1-16. DOI: 10.1036/0071457372

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, n. 12, p.559-566, 1998. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1998.tb03709.x>

USHIKUBI, F.; HIRATA, M.; NARUMIYA, S. Molecular biology of prostanoid receptors; an overview. **Journal of Lipid Mediators Cell Signalling**, v. 12, n. 2-3, p. 343-359, 1995. [https://doi.org/10.1016/0929-7855\(95\)00022-I](https://doi.org/10.1016/0929-7855(95)00022-I)

VOORWALDI, F. A.; TIOSSO, C. F.; TONIOLLO, G. H. Incontinência urinária após gonadectomia em fêmeas caninas. *Ciência Rural*, v. 40, n. 3, p. 718-726, 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.; REICHLER, I. M.; BARTH, A.; FORSTER, U.; SATTLER, U.; ARNOLD, S. 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, n. 5, p. 527-535, 2006. <https://doi.org/10.1007/s00418-006-0189-y>

WILLIAMS, J. K.; ECKMAN, D.; DEAN, A.; MORADI, M.; ALLICKSON, J.; CLINE, J.M.; YOO, J. J.; ATALA, A. The dose-effect safety of skeletal muscle precursor cell therapy in a dog model of intrinsic urinary sphincter deficiency. **Stem Cells Translational Medicine**, v. 4, n. 3, p.286-294, 2015. <https://doi.org/10.5966/sctm.2014-0114>

ZAYED, I.; ESCH, E.V.; McCONNEL, R.F. Systemic and Histopathologic Changes in Beagle Dogs After Chronic Daily Oral Administration of Synthetic (Ethinyl Estradiol) or Natural (Estradiol) Estrogens, with Special Reference to the Kidney and Thyroid. **Toxicologic Pathology**, v. 26, n. 6, p. 730-741, 1998. <https://doi.org/10.1177/019262339802600603>

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Comparar a eficácia do tratamento da IU pós-castração por IMEU com amitriptilina e com estriol por via oral em cadelas castradas incontinentes atendidas no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV/UFRGS).

#### **3.2 Objetivos Específicos**

Determinar a eficácia do tratamento com amitriptilina e com estriol nas cadelas incontinentes.

Avaliar o impacto de ambos os tratamentos sobre parâmetros clínicos hematológicos e bioquímicos séricos (albumina, proteínas plasmáticas totais, alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), creatinina, ureia, fósforo, glicose, triglicerídeos, colesterol total e frutossamina) durante o período de dois meses.

Caracterizar eventuais efeitos colaterais e/ou adversos secundários às medicações em uso.

#### **4 MATERIAIS E MÉTODOS, RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os materiais e métodos, resultados e discussão do presente trabalho serão apresentados em forma de artigo científico formatado nas normas da revista *Topics in Companion Animal Medicine*.



## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incontinência urinária pós-castração em cadelas é uma afecção recorrente, mesmo que não frequentemente diagnosticada, na clínica de pequenos animais, tendo impacto direto na qualidade de vida do tutor e bem-estar do seu cão. As opções de tratamento medicamentoso no Brasil são um tanto quanto limitadas pela baixa disponibilidade de alfa agonistas adrenérgicos de menor efeito colateral, fazendo com que o estriol seja geralmente a primeira escolha de medicação. Este estudo demonstrou que a amitriptilina também é uma eficaz opção para o tratamento da UI por IMEU, com poucos e brandos efeitos adversos, podendo ser utilizada isoladamente ou associada a outro fármaco de mesmo objetivo. Sabe-se que alguns pacientes, principalmente os de grande porte, poderão ser refratários ao tratamento medicamentoso. Este estudo, no entanto, oferece mais uma opção disponível ao clínico e ao paciente antes de optar-se por um tratamento invasivo como a cirurgia. Mais estudos que pesquisem outras drogas ou vias de administração, e que acompanhem um maior número de cadelas incontinentes e por mais tempo, poderão ampliar a gama de opções medicamentosas, assim como auxiliar ainda mais a tomada de decisão sobre qual fármaco utilizar no caso específico de cada paciente, visando possíveis efeitos adversos e custo-benefício de cada medicação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.

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. **Neurourology and Urodynamics**, v.21, n.2, p.167-178, 2002.

ACIERNO, M. J.; LABATO, M. A. Canine incontinence. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 49, n. 2, p. 125–140, 2019.

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, n. 1, p. 153-155, 2004.

APPLEGATE, R.; OLIN, S.; SABATINO, B. Urethral sphincter mechanism incompetence in dogs: an update. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 54, n. 1, p. 22-29, 2018.

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, n. 9, p. 1071-1075, 2007.

BARTGES, J. W.; CALLENS, A. J. Congenital diseases of the lower urinary tract. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 45, n. 4, p. 703-719, 2015.

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, n. 4, p. 198-204, 2012.

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

BRASIL. 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://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2000/res0096\\_08\\_11\\_2000.html](http://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2000/res0096_08_11_2000.html).

Acesso em: 11 nov. 2019.

BYRON, J. K.; TAYLOR, K. H.; PHILLIPS. *et al.* 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**, v. 31, n. 2, p. 442-448, 2017.

BYRON, J. K. Micturition Disorders. **Veterinary Clinics of North America: Small Animals Practice**, v. 45, n. 4, 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, n. 1, p. 47-53, 2007.

CALLARD, J.; McLOUGHLIN, M. A.; BYRON, J. K. *et al.* Urinary Incontinence in Juvenile Female Soft-Coated Wheaten Terriers: Hospital Prevalence and Anatomic Urogenital Anomalies. **Journal of the American Hospital Association**, v. 52, n. 1, p. 27-35, 2016.

CESARE, T. D.; FERRARI, S.; ROMAGNOLI, S. Ocorrência de incontinência urinária em cadelas castradas no Hospital Veterinário da Universidade Anhembi-Morumbi, São Paulo, Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 50, n. 3, p. 184-187, 2013.

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, n. 9, p. 953-960, 1999

CHEN, B. H.; WEN, Y.; LI, H.; POLAN, M.L. Collagen metabolism and turnover in women with stress urinary incontinence and pelvic prolapse. **International Urogynecology Journal**, v. 13, n. 2, p. 80-87, 2002.

CHEN, H.; SHIPOV, A.; SEGEV, G. Evaluation of cross-linked gelatin as a bulking agent for the management of urinary sphincter mechanism incompetence in female dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, p.1-6, 2020.

CONCANNON, P. W. Reproductive cycles of the domestic bitch. **Animal Reproduction Science**, v.124, p.200-210, 2011.

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, n. 1, p. 153-158, 2008.

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**, v. 71, n. 2, p. 239-247, 2009.

CORRIVEAU, K. M.; GIUFFRIDA, M. A.; MAYHEW, P. D. *et al.* Outcome of laparoscopic ovariectomy and laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs: 278 cases (2003-2013). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 251, n. 4, p. 443-450, 2017.

DE BLESER, B.; BRODBELT, D. C.; GREGORY, N. G. *et al.* The association between acquired urinary sphincter mechanism incompetence in bitches and early spaying: A case-control study. **The Veterinary Journal**, v. 187, n. 1, p. 42-47, 2009.

DESCHAMPS, J. Y.; ROUX, F. A. Transobturator vaginal tape for treatment of urinary incontinence in spayed bitches. **Journal of the American Hospital Association**, v. 51, n. 2, p. 85-96, 2015.

DYCE, K. M.; WENSING, C. J. G.; SACK, W. O. O Aparelho Urogenital. In: DYCE, K. M.; WENSING, C. J. G.; SACK, W.O. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2004. p.164-207

GILLMAN, P.K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. **British journal of pharmacology**, v.151(6), p.737–748, 2007.

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

GRAND, J. G.; BUREAU, S.; MONNET, E. Effects of urinary bladder retroflexion and surgical technique on postoperative complication rates and long-term outcome in dogs with perineal hernia: 41 cases (2002-2009). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 10, p.1442-1447, 2013.

GREGORY, S. P. Developments in the understanding of the pathophysiology of urethral sphincter mechanism incompetence in the bitch. **British Veterinary Journal**, v. 150, n. 2, p. 135-150, 1994.

HÄRKÖNEN, P. L.; VÄÄNÄNEN, H.K. Monocyte–Macrophage system as a target for estrogen and selective estrogen receptor modulators. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1089, p.218–227, 2006.

HART, B. L.; HART, L. A.; THIGPEN, A. P. *et al.* Neutering of German Shepherd Dogs: associated joint disorders, cancers and urinary incontinence. **Veterinary Medicine and Science**, v. 2, n. 3, p. 191-199, 2016.

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.; KLINE, D. D.; HASSER, E. M Control Mechanisms of the Circulatory System. In: REECE, W.O. **Duke's physiology of domestic animals**. 13. ed. Iowa: 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 of the urethral sphincter mechanism. **Veterinary Record**, v. 133, n. 8, p. 177-180, 1993.

HOLT, P. Urinary incontinence in the bitch due to sphincter mechanism incompetence: prevalence in referred dogs and retrospective analysis of sixty cases. **Journal of Small Animal Practice**. v,26, p181-190, 1985

JOSHUA, J. O. The spaying of bitches. **Veterinary Record**, v. 77, n. 23, p. 642-646, 1965.

LAFLAMME, D. P. Development and validation of a body condition score system for dogs: a clinical tool. **Canine Practice**, Santa Barbara, v. 22, n. 3, p. 10-15, 1997.

MAGNESS, R.R; ROSENFELD, C.R. Local and systemic estradiol-17 beta: effects on uterine and systemic vasodilation. **American Journal of Physiology**, v.256, p.E536-E542, 1989.

MARTINOLI, S.; NELISSEN, P.; WHITE, R. A. The outcome of combined urethropexy and colposuspension for management of bitches with urinary incontinence associated with urethral sphincter mechanism incompetence. **Veterinary Surgery**, v. 43, n. 1, p. 52-57, 2014.

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, n. 4, p. 621-625, 2002.

MITRANO, P.; NOGUEIRA, M. D.; FELDNER JR, P. C. *et al.* Metabolic profile of glycosaminoglycans in bladder and urethra of female rats during and after pregnancy. **International Urogynecology Journal**, v. 21, n. 2, 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, n. 3, p. 620-627, 2004.

MORGAN, M.; FORMAN, M. Cystoscopy in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 45, n. 4, p. 665-701, 2015.

MORGAN, K.; MILNER, H.R.; TIKEKAR, A. *et al.* Long term use of hydraulic artificial urethral sphincters in nine dogs from New Zealand with urethral sphincter mechanism incompetence. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 66, n. 4, p. 205-209, 2018.

NATHAN, C.; SPORN, M. Cytokines in context. **Journal of Cell Biology**, v. 113, n. 5, p. 981-986, 1991.

NICKEL, R. F. Studies on the function of the urethra and bladder in continent and incontinent female dogs. **The Veterinary Quarterly**, v. 20, n. 1, p. 102-103, 1998.

NÖEL, S. M.; CLAEYS, S.; HAMAIDE, A. J. Surgical management of ectopic ureters in dogs. Clinical outcome and prognostic factors for long-term continence. **Veterinary Surgery**, v. 46, n. 5, p. 631-641, 2017.

OWEN, L. Urinary incontinence in dogs. **Veterinary Record**, v. 179, n. 10, p. 260, 2016.

PALERME, J. S.; MAZEPA, A.; HUTCHINS, R. G. *et al.* Clinical Response and Side Effects Associated with Testosterone Cypionate for Urinary Incontinence in Male Dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 53, n. 5, p. 285-290, 2017.

PEGRAM, C.; O'NEILL, D. G.; CHURCH, D. B. *et al.* Spaying and urinary incontinence in bitches under UK primary veterinary care: a case-control study. **Journal of Small Animal Practice**, v. 60, n. 7, p. 395-403, 2019.

PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. 7 ed. Wisconsin: Pharma VetInc, 2011. p. 67-69; 398-399; 744-746.

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, n. 8, p. 1450-1466, 2010.

PONGLOWHAPAN, S.; CHURCH, D. B.; KHALID, M. Effect of the gonadal status and the gender on glycosaminoglycans profile in the lower urinary tract of dogs. **Theriogenology**, v. 76, n. 7, p. 1284-1292, 2011.

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, n. 9, p. 1516-1524, 2008.

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, n. 2, p. 353-366, 2007.

PÖPPL, A. G.; CARVALHO, G. L. C.; VIVIAN, I. F.; CORBELLINI, L. G. *et al.* Canine diabetes mellitus risk factors: A matched case-control study. **Research in Veterinary Science**, v. 114, p. 469-473, Agosto 2017.

REECE, W. O. The Renal System: Structures and Function. *In*: REECE, W.O. **Duke's physiology of domestic animals**. 13. ed. Iowa: 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: 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: Wiley Blackwell, 2015. Cap. 53, p. 670-693. (c)

REICHLER, I. M.; HUBLER, M. Urinary incontinence in the bitch: an update. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 49, n. 2, p. 75-80, 2014.

REICHLER, I. M.; HUNG, E.; JÖCHLE, W. *et al.* FSH and LH plasma levels in bitches with differences in risk for urinary incontinence. **Theriogenology**, v. 63, n. 8, p. 2164-2180, 2005.

REICHLER, I. M.; HUBLER, M.; JÖCHLE, W. *et al.* The effect of GnRH analogs on urinary incontinence after ablation of the ovaries in dogs. **Theriogenology**, v. 60, n. 7, p. 1207-1216, 2003.

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, n. 9, p. 2127-2136, 2006.

REKERS, H.; DROGENDIJK, A. C.; VALKENBURG, H. A. *et al.* The menopause, urinary incontinence and other symptoms of the genito-urinary tract. **Maturitas**, v. 15, n. 2, p. 101-111, 1992

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 Veterinary Medical Association**, v. 187, n. 6, p. 605-611, 1985.

ROBINSON, D.; CARDOZO, L. D. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. **Urology**, v. 62, n. 4 suppl 1, p. 45-51, Outubro, 2003.

ROSS, S. **Urinary Incontinence**: when good dog leaks. Apostila do curso de aperfeiçoamento à distância. MedVetTeam, 2013.

SALAS, Y.; MÁRQUEZ, A.; DIAZ, D. *et al.* Epidemiological Study of Mammary Tumors in Female Dogs Diagnosed during the Period 2002-2012: A Growing Animal Health Problem. **Plos One**, v. 10, n. 5, p. 1-15, Maio 2015.

SCHREITER, F.; FUCHS, P.; STOCKAMP, K. Estrogenic Sensitivity of  $\alpha$ -Receptors in the Urethra Musculature. **Urologia Internationalis**, v. 31, n. 1-2, p. 13-19, 1976.

TANAGHO, E.A. Anatomy of the genitourinary tract. In: TANAGHO, E. A, MCANINCH, J.W, eds. **Smith's General Urology**. 17. ed. Nova York: McGraw-Hill, 2008. Cap. 1, p. 1-16. DOI: 10.1036/0071457372

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, n. 12, p.559-566, 1998.

USHIKUBI, F.; HIRATA, M.; NARUMIYA, S. Molecular biology of prostanoid receptors; an overview. **Journal of Lipid Mediators Cell Signalling**, v. 12, n. 2-3, p. 343-359, 1995.

VOORWALDI, F. A.; TIOSSO, C. F.; TONIOLLO, G. H. Incontinência urinária após gonadectomia em fêmeas caninas. *Ciência Rural*, v. 40, n. 3, p. 718-726, 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.; REICHLER, I. M.; BARTH, A. *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, n. 5, p. 527-535, 2006.

WESEEA, J. S.; BLONDEAUB, J.; BOOTHED, D.; *et al.* International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. **The Veterinary Journal**, v.247, p.8-25, 2019.

WILLIAMS, J. K.; ECKMAN, D.; DEAN, A. *et al.* The dose-effect safety of skeletal muscle precursor cell therapy in a dog model of intrinsic urinary sphincter deficiency. **Stem Cells Translational Medicine**, v. 4, n. 3, p.286-294, 2015.

ZAYED, I.; ESCH, E.V.; McCONNEL, R.F. Systemic and Histopathologic Changes in Beagle Dogs After Chronic Daily Oral Administration of Synthetic (Ethinyl Estradiol) or Natural (Estradiol) Estrogens, with Special Reference to the Kidney and Thyroid. **Toxicologic Pathology**, v. 26, n. 6, p. 730-741, 1998.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**HOSPITAL DE CLÍNICAS VETERINÁRIAS**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado(a) contribuir voluntariamente para uma pesquisa através da participação do seu cão. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, caso dê seu consentimento, assine ao final deste documento. Uma das vias do mesmo é sua e a outra é do pesquisador responsável. Na sua cópia consta o telefone e endereço institucional da pesquisadora principal, de modo que você poderá tirar suas dúvidas sobre o projeto e a participação do seu cão em qualquer momento durante o curso da pesquisa. Em caso de recusa ou desistência você não será penalizado(a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) pelo telefone (51) 3308 – 3738 ou pelo e-mail ceua@propesq.ufrgs.br.

**INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

Título do projeto: Avaliação do efeito do uso de fármacos estrogênicos de uso sistêmico e de antidepressivos tricíclicos no controle da incontinência urinária pós-castração em cadelas.

Pesquisadores responsáveis: M.V. Alan Gomes Pöpl – Prof. Dr. Departamento de Medicina Animal e Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. M.V. Luciana de Jesus – Aluna de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Endereço: Av. Bento Gonçalves, 9090 – Agronomia, Porto Alegre/RS CEP: 91540-000  
Telefone: 51 989457474 E-mail: lucianadjesus.vet@gmail.com

Seu cão está sendo convidado para participar do projeto de mestrado intitulado "**Avaliação do emprego da amitriptilina em relação ao estriol sistêmico no controle da incontinência urinária pós-castração em cadelas**". A participação não é obrigatória, e a qualquer momento você pode retirar seu consentimento e interromper a participação

do cão na pesquisa sem quaisquer prejuízos na sua relação com a pesquisadora ou com a instituição de ensino. O objetivo do projeto é determinar a eficácia de dois diferentes tipos de tratamentos para a incontinência pós-castração em cadelas. São eles: o uso de estriol por via oral (Incurin) e o uso de um antidepressivo tricíclico (Amitriptilina).

A incontinência após castração é mais comum em fêmeas de médio a grande porte, e se desenvolve em média, de três a cinco anos após o procedimento de ovariectomia. Os sinais clínicos são o gotejamento de urina principalmente quando animal está em repouso ou dormindo, e o diagnóstico é feito pela exclusão de outras causas de incontinência urinária, como doenças infecciosas do trato urinário inferior, doença renal crônica, problemas anatômicos, déficits neurológicos e doenças hormonais.

Quando não é tratada, a incontinência urinária pode levar à infecções bacterianas recorrentes da bexiga urinária, dermatite pelo contato da pele com a urina, desconforto do animal, além de prejudicar a relação tutor-animal. O tratamento de eleição tem sido o uso de fármacos para reposição de estrógenos, uma vez que se acredita que a deficiência deste hormônio seja uma das causas envolvidas no desenvolvimento da doença. A deficiência de estrógeno, entretanto, não é a única causa da incontinência pós-castração. Estudos mais recentes têm demonstrado uma causa multifatorial para o surgimento da condição. Desta maneira, fármacos diferentes como os antidepressivos tricíclicos têm sido pesquisados como alternativas para o tratamento mais tradicional com estrógeno.

Apesar do tratamento com estrógenos e amitriptilina ser considerado bastante seguro, seu cão será monitorado através de exames de sangue simples durante o tratamento, permitindo que qualquer indicativo de sinal adverso seja prontamente reconhecido e controlado através da suspensão do medicamento e tratamento de suporte adequado, não sendo portanto um risco para a saúde do seu cão a participação no projeto.

O tratamento da incontinência urinária permite uma melhora na qualidade de vida do seu cão e na saúde dele, uma vez que diminui o risco de infecções urinárias recorrentes e dermatite pelo contato frequente com a urina, além de proporcionar mais conforto ao cão e praticidade no manejo do mesmo e uma melhora geral da relação tutor-animal.

Após a consulta diagnóstica e uma vez estabelecido o tratamento, o cão será reavaliado em 21, e novamente em 60 dias após o começo do tratamento. Tanto na consulta diagnóstica como nas reavaliações, o paciente será avaliado clínica e laboratorialmente com isenção de alguns custos (consulta e parâmetros bioquímicos). Serão realizados exames de urina, sangue e imagem para o diagnóstico. Uma vez parte

do projeto, serão repetidos hemograma, parâmetros bioquímicos e consulta em 21 e 60 dias, sendo o tutor responsável apenas pelo valor do hemograma e os demais exames, assim como o tratamento, isentos de custo.

### CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_,  
CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, tutor do canino da raça  
\_\_\_\_\_, sexo feminino, idade \_\_\_\_\_ denominado de  
\_\_\_\_\_, ficha HCV \_\_\_\_\_,  
concordo em ceder meu animal para participar do projeto “**Avaliação do emprego da amitriptilina em relação ao estriol sistêmico no controle da incontinência urinária pós-castração em cadelas**”, bem como o registro fotográfico do mesmo. Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios da participação do meu cão e que fui devidamente informado e esclarecido pela pesquisadora LUCIANA DE JESUS sobre a pesquisa e os procedimentos nela envolvidos. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção do acompanhamento do meu animal.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura Tutor

\_\_\_\_\_  
Assinatura Pesquisadora