

**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-**  
**OVARIOHISTERECTOMIA 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 escore 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
----------	--	----

### Artigo 2

Tabela 1	Demographic data of the bitches with a confirmed diagnosis of USMI enrolled in the study.....	42
Tabela 2	Clinical response data and treatment outcome from patients treated with amitriptyline or estriol during the study.....	43
Tabela 3	Hematologic parameters assessed before and after treatment with amitriptyline and estriol was initiated.....	44
Tabela 4	Serum biochemical parameters assessed before and after treatment with amitriptyline and estriol was initiated.....	45



## 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 estrogênio 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 estrogênio, 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 ovariectomia 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 conseqüente 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 bífidas, 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*.



**Clinical evaluation of the use of amitriptyline and systemic estriol in post-spaying  
canine urinary incontinence treatment**

Luciana de Jesus<sup>a</sup>, Milena C. de Oliveira<sup>b</sup>, Daniela Jardim<sup>a</sup>, Fabíola Peixoto da Silva  
Mello<sup>c</sup>, Stella de Faria Valle<sup>d</sup>, Alan Gomes Pöpl<sup>a,e\*</sup>

<sup>a</sup> Veterinary Sciences Graduation Program, Faculty of Veterinary, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), 9090 Bento Gonçalves Av., Agronomia, Porto Alegre, RS, 91540-000, Brazil .

<sup>b</sup> Faculty of Veterinary, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), 9090 Bento Gonçalves Av., Agronomia, Porto Alegre, RS, 91540-000, Brazil.

<sup>c</sup> Veterinary Clinical Hospital, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), 9090 Bento Gonçalves Av., Agronomia, Porto Alegre, RS, 91540-000, Brazil.

<sup>d</sup> Department of Veterinary Clinical Pathology, Faculty of Veterinary, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), 9090 Bento Gonçalves Av., Agronomia, Porto Alegre, RS, 91540-000, Brazil.

<sup>e</sup> Department of Animal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, 9090 Bento Gonçalves Av., Agronomia, Porto Alegre, RS, 91540-000, Brazil.

\*Corresponding author: Alan G. Pöpl DMV, MSc, DSc, Professor

Professor in Department of Animal Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, 9090 Bento Gonçalves Av., Agronomia, Porto Alegre, RS, 91540-000, Brazil

E-mail: [gomespoppl@hotmail.com](mailto:gomespoppl@hotmail.com)

### 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.

**Keywords:** spaying, urethral sphincter mechanism incompetence, systemic estriol, tricyclic antidepressants

**Abbreviations**

$\alpha$	Alpha
AMT	Amitriptyline
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
BID	<i>Bis in die</i> (twice a day)
CBC	Complete blood count
EST	Estriol
FSH	Follicle-stimulating hormone.
GAGs	Glycosaminoglycans
GnRH	Gonadotrophin-releasing hormone
kg	Kilogram
LH	Luteinizing Hormone
mg	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

## 1. Introduction

Post-spaying urinary incontinence (UI), also known as urethral sphincter mechanism incompetence (USMI) is a resulting condition from the ovariohysterectomy (OSH) procedure in dogs, one of the most common surgeries in small animals' clinic, and that affects about 20% of animals that undergo the procedure<sup>1</sup>. The meantime for occurrence of signs of involuntary loss of urine is of 2.9 years, but there are reports of signs occurring up to 10 years after the procedure<sup>2</sup>. Large breeds are more predisposed to develop this type of incontinence<sup>3,4</sup>, and some authors associate obesity<sup>5</sup> and the animal's age at the time of spaying as risk factors. The causes of USMI are nowadays believed to be multifactorial with a hormonal background, and its origin is no longer attributed to a decrease in estrogen levels only<sup>3,6,7,8,9</sup>. Recent studies have shown a significant role of an increased secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRh) by the hypothalamus, which happens due to a lack of negative feedback in the hypothalamic-hypophyseal-axis derived from the gonadectomy, with a consequent increase in the secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH), as having a more crucial role in the occurrence of urinary incontinence than the estrogen deficiency per se<sup>10,11</sup>. Furthermore, alterations in collagen, prostaglandins (smooth muscle regulators) and glycosaminoglycans (GAGs) (participation in cell support and tissue remodeling) in the bladder of intact and spayed animals have also been demonstrating differences that could contribute to the development of USMI<sup>8,9,12,13,14</sup>.

Available treatments are not yet able to control clinical signs in all patients, and in some cases surgical intervention is required. Regarding drug treatment of the affection, which is the focus of this study, estriol given orally is nowadays used as one of the main medical treatments to control the clinical signs of UI. Along with some relevant side effects (REFERENCE, YEAR), it is important to point that not all female dogs respond

to treatment since estrogen's low concentration is not the only reason for the occurrence of signs<sup>15</sup>. Another option of effective medical treatment includes the use of alpha-adrenergic agonists such as phenylpropanolamine and pseudoephedrine, which are not often used due to adverse side effects and unavailability in many countries. Due to their binding to muscarinic receptors, tricyclic antidepressants (TADs) are able to cause a side effect of urine retention, and thus present as an interesting potential medical treatment for bitches with UI caused by USMI, as well as their use in the treatment of nocturnal enuresis in children<sup>12,16</sup>. The present study has aimed to compare the efficacy of the use of systemic estriol and amitriptyline in the control of USMI clinical signs, as well as to document possible adverse side effects of both treatments.

## **2. Material and methods**

### **2.1 Case selection**

Bitches with a history of post-spaying UI were evaluated to be enrolled in the study. All patients had the diagnosis of UI due to USMI by exclusion of other causes of UI and a previous history of urinary continence before spaying. Patients were clinically evaluated and submitted to complementary exams (CBC, serum biochemistry, urinalysis, and pelvic and abdominal ultrasound evaluation).

All CBCs were performed using automated equipment (ProCyte DX Hematology/Analyzer, Idexx Laboratories, USA) followed by a manual differential count. Serum biochemistry was performed using automatic equipment (Catalyst One, Idexx Laboratories, USA). Urinalysis was performed in three stages: physical (turbidity,

color, and urine gravity), chemical (pH, protein, glucose, ketones, bilirubin) and sedimentoscopy after centrifugation (optical microscopy in 400x magnification). The urine-specific gravity (USG) was determined by refractometry after sample centrifugation. In dogs with > 1+ of proteinuria, a protein to creatinine ratio (UPC) was determined using automatic equipment (CM 200 – Wiener Lab, Argentina).

Urinary bacterial culture and antibiogram were performed only in patients considered to have active urinary sediment (cytologic hematuria, leukocyturia, and/or bacteriuria). Patients identified with sporadic cystitis accordingly with the ISCAID guidelines<sup>17</sup> were treated following bacterial susceptibility profile and included in the study only if UI persisted after urinary tract infection resolution.

Ultrasonographic examinations were performed using either a linear 12–7.5 MHz or a curved 8–5.5 MHz electric array transducer and a My Lab<sup>TM</sup>40 ultrasound system (Esaote, Italy). To examine the entire pelvis and abdomen with emphasis on the lower urinary tract, manual restraint of the dogs in dorsal recumbency, hair clipping of the ventral and ventrolateral abdomen, followed by coupling gel applied to the shaved abdomen, preceded dogs' scan. When indicated, urine sampling for bacterial culture was collected by cystocentesis during ultrasound examination.

Final diagnosis of USMI was considered when patients showed history of urine leakage after spaying and did not present any other significant clinical, laboratorial, or imaging abnormalities that could indicate concomitant diseases. Patients with medullary neurologic lesions, chronic kidney disease, Cushing's syndrome, diabetes mellitus, and those with urinary tract anatomical abnormalities, as well as infection, inflammation, lithiasis, or neoplasia were not included in the study.

## **2.2 Study's design**

Non-blinded randomized clinical trial. Twenty-three patients were initially evaluated; however, two patients were excluded due to diagnosis of Cushing's syndrome, one patient was excluded after showing resolution of UI after diagnosis and treatment of urinary tract infection, and another five patients were excluded due to owners' segment loss. Therefore, fifteen owned bitches that underwent elective spaying surgery and developed post-neutering UI associated to USMI were enrolled and split into two groups: the group amitriptyline (AMT) and the group estriol (EST). The group AMT was treated with an initial dose of compounded amitriptyline 1 mg/kg, PO, q12h. The drug was provided for the owners by the same compounding pharmacy (Vida Animal Farmácia Veterinária LTDA, Porto Alegre, Brazil) certified by the Brazilian Ministry of Agriculture, Livestock, and Food. The group EST was treated with an initial dose of estriol (Incurin®, MSD), 1 mg/dog, PO, q24h.

The first patient had the drug group riffled out, and the second immediately fell into the other group. The third patient had the group riffled out, and the fourth immediately fell into the other group, and so on. One of the patients associated both drugs during the study due to poor control.

All patients were monitored for at least two months and clinically evaluated at the time 0, and after 21 and 60 days of treatment. At day 7, initial response was assessed by telephone in order to determine eventual initial dose adjustments. Monitoring tools included a complete clinical evaluation (anamnesis, physical exam, and blood sampling for complementary exams). An UI grade scale previously developed<sup>4</sup> was used to estimate UI severity and response to the treatment. Animals that scored between 1 and 4 points in the scale of severity were categorized as "little compromise", with a score between 5 and 7, they were classified as "moderate compromise", and those who ranged from 8 to 10

points were animals categorized as "severe compromise." At each time-point blood sampling, complete blood count (CBC) and serum biochemistry (albumin, total plasmatic protein, ALT, ALP, cholesterol, triglycerides, glucose, phosphorus, creatinine, and urea) were performed.

Clinical reviews and laboratorial data were assessed in order to check treatment efficacy and safety from both protocols. After the first seven days on therapy, a dose adjustment in cases of inefficacy or poor response were proposed, being the adjustment of the amitriptyline dose to 2 mg/kg, PO, q12h in the AMT group, or adjustment of the estriol dose to 1 mg/dog, PO, q12h in the EST group. In contrast, when complete efficacy was documented within seven days, a dose reduction was proposed, being reduction of the amitriptyline dose to 1 mg/kg, PO, q24h in the AMT group, or adjustment of the estriol dose to 0.5 mg/dog, PO, q24h in the EST group.

This study was approved by the Ethics Committee on Animal Experimentation of the Universidade Federal do Rio Grande do Sul (n° 36786) and a written consent from animal's owners was obtained before the inclusion of the animals in the study.

### **2.3 Statistical analysis**

Data was analyzed using the software Excel (Windows Microsoft, Redmond, WA) and GraphPad Prism, version 6.0 (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA). Data was evaluated considering normal distribution through the Shapiro-Wilk test. Parametric variables were expressed as mean and standard deviation and compared by the Student's t-test between groups. The Mann-Whitney's test was applied for comparison of the non-parametric variables between groups, which were expressed as median and range. The Wilcoxon matched pairs signed rank test was applied to compare UI score before and



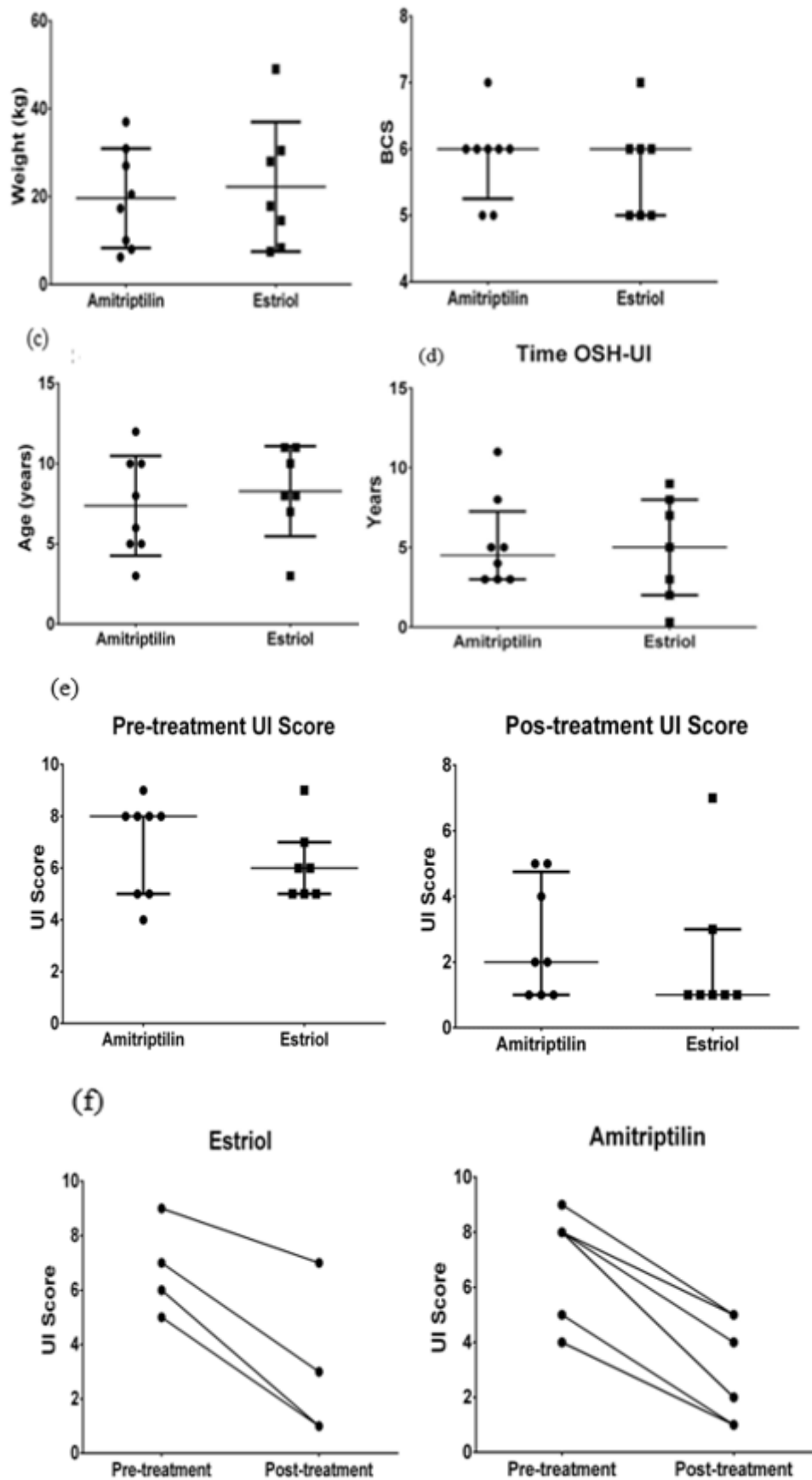
after treatment in each group. CBC and serum biochemistry results within groups (T0, T21 and T60) were compared by repeated measures ANOVA. Significance level was assumed with a P value <0.05.

### 3. Results

Fifteen patients (group AMT n = 8 and group EST n = 7) completed the study period of 60 days, with clinical and laboratory evaluation at around 21 and 60 days. Demographic data, weight, and body condition score (BCS)<sup>18</sup> from the patients included in the study are described in Table 1. Figure 1 shows the boxplot distribution of weight (a) and BCS (b), respectively. Patients in the AMT group had a mean age of  $7.4 \pm 3.1$  years, while the patients in the EST group had a mean age of  $8.3 \pm 2.8$  years ( $P = 0.564$ ), with patient's age profile shown in the boxplot of Figure 1(c). Also, there was no difference in weight [AMT median 18.9 kg (range 6.2 – 37), EST median 17.8 kg (range 7.45 – 49),  $P = 0.845$ ] and BCS [AMT median 6/9 (range 5 – 7), EST median 6/9 (range 5 – 7),  $P = 0.663$ ] between groups. Table 2 summarizes data regarding time from OSH to beginning of UI clinical signs (Figure 1 (d)), time spent from UI manifestation before treatment, and UI scores before and after treatment in each group (Figure 1 (e) (f)).

Figure 1-(a) Weight and body condition score (b) from patients that enrolled in the study for either AMT or EST group; (c) Boxplot distribution of the age profile from patients enrolled in the study for either AMT or EST group; (d) Boxplot distribution of time between OSH and onset of clinical signs of UI; (e) Score of UI before and after treatment for patients enrolled in the study. (f) – Score of UI for patients enrolled in the EST and AMT group showing the efficacy of treatment.

Figure 1 (a)



Patients in both groups had two presential follow-up evaluations after the beginning of treatment in order to conduct physical examination, anamnesis, collect laboratorial exams, and assess side effects and efficacy of each drug. However, seven days into the treatment, though, before the first follow-up appointment, both groups were contacted by telephone and the initial dose was already adjusted based on owner assessment. When owner reported full control, dose was reduced, and when owner reported lack of control, dose was increased.

In the group AMT, two patients (A1, A2) had complete control of incontinence with the initial dose (1 mg/kg, q12h), but when a reduction in the daily dose was attempted (1 mg/kg, q24h), there was UI recurrence. In these cases, restoration of the initial dose promoted complete control again. In contrast, other two patients (A3, A5) who had achieved complete UI control with the initial dose were able to maintain urinary continence with the reduced amitriptyline dose (1 mg/kg, q24h). One patient (A4) had only partial control with the initial dose and needed an increase to 1.5 mg/kg q12h, then presenting complete UI control. Patient A6 had initially been enrolled in the EST group, and only controlled clinical signs at the estriol dose of 2 mg/dog q24h; however, male attraction became a problem in the owner's household, leading the owner to stop estriol treatment. UI relapsed and the bitch was allocated to the group AMT. This patient showed UI poor control with initial dose and only partial control with the higher 2 mg/kg q12h at the end of the study. Patients A7 and A8 also needed to increase the dose to 2 mg/kg q12h, and the control of incontinence was only partial at the end of their follow-up period. Five owners described their animals as sleeping more and being less active as a side effect of the treatment. The overall median UI score of the bitches from the AMT group before treatment was 8/10 (range 4 – 8). Amitriptyline treatment reduced ( $P = 0.007$ ) the UI

score after the follow-up period studied to a median of 2/10 (range 1 – 5) as shown in Table 2.

In group EST, three patients (E1, E5, and E7) achieved complete UI control with 1 mg/dog q24h, but when an attempt at reducing the dose to 0.5 mg/dog q24h was made after 21 days, UI recurred, and the patients went back to the initial dose restoring complete control again. Patient E1's owner reported increased activity of the animal during the period of treatment, with patient being more alert and participating more in the family life. Patients E2 and E4 did not reach complete UI control with 1 mg/dog q24h, so after one week the dose was increased to 2 mg/dog q24h, with full response. Before the end of the study, both patients went back to 1 mg/dog q24h and kept urinary continence achieved with the larger dose. Patient E3 responded poorly to the initial dose; and reached partial response to the dose of 2 mg/dog q24h, which was considered satisfactory by the owner. Patient E6 had no control with 2 mg/dog q24h of estriol after the three first weeks on therapy, so amitriptyline (initially 1 mg/kg, q12h; and later 2 mg/kg, q12h) was associated. However, even under both drugs' maximum doses the control of UI was only partial and not satisfactory according to owner opinion. The overall median UI score of the bitches from the EST group before treatment was 6/10 (range 5 – 9). Estriol treatment reduced ( $P = 0.015$ ) the UI score after the follow-up period studied to a median of 1/10 (range 1 – 7) as shown in Table 2.

There was no difference among the patient's UI scores before ( $P = 0.547$ ) or after ( $P = 0.378$ ) treatment between groups, and both treatment options were able to reduce UI signs or control its completely UI during the follow-up period studied. Tables 3 and 4 show, respectively, CBC and serum biochemistry results from the patients during the study. No significant impact of the treatments was observed neither in the hematological or in the serum biochemistry parameters evaluated.



**Table 1.** Demographic data of the bitches with a confirmed diagnosis of USMI enrolled in the study.

Group	Breed	Weight (kg)	BCS (1-9)	Age (y)
Amitriptyline				
A1	Mongrel	8	6	3
A2	Pointer	30.9	7	5
A3	Mongrel	37	6	10
A4	Beagle	10	6	12
A5	Poodle	6.2	5	10
A6	Doberman	27	5	6
A7	Mongrel	20.5	6	4
A8	Mongrel	17.3	6	4
Estriol				
E1	Mongrel	17.8	6	11
E2	Dachshund	7.45	5	5
E3	Boxer	28	6	10
E4	Mongrel	8.3	5	10
E5	Mongrel	14.5	5	8
E6	Cane Corso	49	6	3
E7	Mongrel	30.5	7	10

**Table. 2** Clinical response data and treatment outcome from patients treated with amitriptyline or estriol during the study.

Group	Time between spaying and signs (y)	Time of ongoing signs before treatment (y)	Score of UI compromise before treatment (1-10)	Score of UI compromise after treatment (1-10)	Side Effects
A1	3	0.33	8	2	
A2	3	1	4	1	
A3	4	4	5	1	
A4	10	2	8	2	Somnolence (A1, A4, A5, A6, A7)
A5	8	0.08	5	1	
A6	5	0.58	9	5	
A7	5	1	8	5	
A8	3	0.08	8	4	
E1	2	0.08	6	1	
E2	2	2	5	1	Increased activity (E1)
E3	7	2	7	3	
E4	9	0.17	5	1	Male attraction (A6)
E5	5	3	5	1	
E6	0.33	2	9	7	
E7	5	0.25	6	1	

**Table 3.** Hematological parameters before and after treatment with amitriptyline and estriol was initiated.

	T0	T21	T60	P-value	Reference
<b>Amitriptyline group</b>					
Erythrocytes (x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	8.05±0.9	7,72±0.8	7.44±1.2	0.224	5.5-8.5
Hemoglobin (g/dL)	18.37±2.1	18.37±2	17.71±3.3	0.358	12-18
Hematocrit (%)	52.12±5.1	50.5±6.21	49.75±9.1	0.319	37-55
Platelets (x10 <sup>3</sup> )	272±54.3	280.6±50	344.2±17	0.483	200-500
Total leukocytes (x10 <sup>3</sup> )	8.64±3.22	8.81±3.06	8.98±3.18	0.867	6-17
Neutrophils (x10 <sup>3</sup> )	5.48±1.96	5.9±2.65	6.03±2.77	0.389	3-11.5
Monocytes (x10 <sup>3</sup> )	0.54±0.32	0.3±0.1	0.41±0.18	0.725	0.15-1.35
Eosinophils (x10 <sup>3</sup> )	0.72±0.9	0.94±0.8	0.79±0.76	0.482	0.10-1.25
Lymphocytes (x10 <sup>3</sup> )	1.62±0.98	1.67±0.86	1.74±0.57	0.771	1-4.8
<b>Estriol group</b>					
Erythrocytes (x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	7,82±1.02	7,40±1.9	7,44±1.08	0.086	5.5-8.5
Hemoglobin (g/dL)	18.17±2	17.4±2.3	17.44±2	0.118	12-18
Hematocrit (%)	54.71±9.6	50±5.59	49.57±5.3	0.164	37-55
Platelets (x10 <sup>3</sup> )	299±51.3	295.8±63	278.2±44	0.763	200-500
Total leukocytes (x10 <sup>3</sup> )	8.99±2.17	9.61±1.61	8.98±2.32	0.464	6-17
Neutrophils (x10 <sup>3</sup> )	5.67±0.95	6.58±1.08	6.07±1.24	0.467	3-11.5
Monocytes (x10 <sup>3</sup> )	0.6±0.27 <sup>a</sup>	0.41±0.1 <sup>a,b</sup>	0.27±0.1 <sup>b</sup>	0.024	0.15-1.35
Eosinophils (x10 <sup>3</sup> )	0.69±0.39	0.86±0.65	0.56±0.36	0.501	0.10-1.25
Lymphocytes (x10 <sup>3</sup> )	1.72±0.63	1.75±0.55	1.92±0.85	0.180	1-4.8

\* Different letters represent significant difference in the Tukey's multiple comparisons test



**Table 4.** Serum biochemical parameters before and after treatment with amitriptyline and estriol was initiated.

	T0	T21	T60	P-value	Reference
<b>Amitriptyline group</b>					
TPP (g/L)	72±4.3	71±10.3	76±9.5	0.318	60-80
Albumin (g/L)	33±2.9	36±7.8	36±8.6	0.783	26-33
ALT (UI/L)	53±18.3	84±98	100±79	0.316	< 102
ALP (UI/L)	213±404	360±821	280±636	0.351	< 156
Creatinine (mg/dL)	0.96±0.3	1.12±0.3	0.98±0.33	0.302	0.5-1.5
Urea (mg/dL)	43±24.1	52±30.4	40±17.3	0.194	21-60
Phosphorus (mg/dL)	4.94±0.87	4.77±1.5	4.31±1.08	0.593	2.6-6.2
Glucose (mg/dL)	92±12	100±14	103±24	0.552	65 -118
Triglycerides (mg/dL)	171±134	260±248	181±153	0.518	32-138
Cholesterol (mg/dL)	220±84.3	275±153	280±214	0.395	135-270
<b>Estriol group</b>					
TPP (g/L)	74±4.02	75±5.1	76±4.7	0.289	60-80
Albumin (g/L)	36±3.1	36±2.3	37±4.7	0.832	26-33
ALT (UI/L)	61±36.1	49±23	86±107	0.572	< 102
ALP (UI/L)	99±64	63±34	205±370	0.463	< 156
Creatinine (mg/dL)	0.98±0.32	1±0.11	0.92±0.13	0.620	0.5-1.5
Urea (mg/dL)	34±12	39±10	33±12	0.496	21-60
Phosphorus (mg/dL)	5.21±4.33	4.52±2.49	3.78±0.71	0.596	2.6-6.2
Glucose (mg/dL)	109±33	103±12	123±51	0.578	65 -118
Triglycerides (mg/dL)	288±504	70±31	96±37	0.185	32-138
Cholesterol (mg/dL)	234±57.6	228±105	188±51	0.473	135-270

#### 4. Discussion

The use of amitriptyline, a tricyclic antidepressant, for treatment of the UI associated with USMI showed to be feasible, effective, and safe when compared with oral estriol administration.

The two patient groups receiving either amitriptyline or estriol in this study contained purebred and mixed-breed dogs, small-sized and large-sized bitches with varying ages, whose UI score before treatment had no significant difference between the groups. The homogenous demographic profile between the groups helped eliminate bias regarding animal size, age, and breed, all of which having already been described in the literature as possible or known risk factors<sup>3,4,5,19,20</sup>, thus allowing for an equivalent interpretation of treatment efficacy between the groups. Patients enrolled in both groups also reported different ages at spaying, with some having been spayed early, before the first estrus, and some at a later moment in life, which also helped eliminate another possible bias in the results since age at spaying, although some contradiction can be found in the literature on the subject, is considered another potential risk factor<sup>2,21</sup>. The mean age between spaying and the occurrence of signs were 5 and 4 years for AMT and EST groups, respectively, which is in accordance with previous studies that show a mean age of 2.9 years between spaying and onset of clinical signs<sup>2</sup>.

Both AMT and EST groups responded to the treatment with similar efficacy and without any pronounced adverse side effects or impacts on the animal's physical examination and laboratory profile. Clinical and laboratory assessment were conducted to document any possible sign of estriol induced bone marrow toxicity in the EST group<sup>12</sup>, as well as any hepatic, kidney, or metabolic alteration due to the use of amitriptyline<sup>22</sup>.

Since no clinical sign or serum biochemical parameter alterations were observed during the treatment period with amitriptyline, the use of this drug was considered safe.

The only biochemical parameter with a statistically significant change over the course of treatment was a decrease in monocyte count in patients treated with estriol when comparing day 1 and day 60 of treatment. Many cell types in the monocyte–macrophage system express estrogen receptors and can therefore be regulated by this hormone through the production of proinflammatory and/or immunosuppressive cytokines and growth factors<sup>23,24</sup>. Since estrogen is able to inhibit expression of some of these factors which are necessary for the activation of the monocyte–macrophage system, treatment with the drug could explain the findings in the animal's blood count<sup>25</sup>; However, this finding was considered to be of no clinical relevance for the patients in the study.

There was no significant difference regarding efficacy between the groups, with animals responding well, partially, and poorly to both drugs used. Success rate found with estriol treatment was of 70%, with five patients out of seven showing total control of signs. This result was similar to that reported in the literature in which about 60% of bitches treated with estriol orally show a good response to treatment<sup>15</sup>. Since UI due to USMI is believed to be a multifactorial affection whose sole cause cannot be explained by low estrogen levels, but also a combination of tissue alterations and hormone levels fluctuation that take place after spaying<sup>3,8,9,11</sup>, it is expected that estriol alone wouldn't be effective in all cases<sup>1,15,26</sup>. In this study, amitriptyline showed a 60% success rate when used isolated, and was able to reduce clinical signs and provide partial control of UI when used isolated or in association with estriol in the remaining cases.

The most commonly reported patient adverse side effects related to amitriptyline treatment were somnolence and apathy, which could be expected due to the nature of tricyclic antidepressants' mechanism of action. The desired effect in this study, urinary

retention, happened due to amitriptyline binding to muscarinic receptors; the drug, however, can also bind to histaminic receptors, causing the sedation that was observed by the owners<sup>27</sup>. As for the estriol group, the most important side effect, which motivated one of the owners to give up treatment and change his female dog to AMP group, was exhibition of male attraction. Estrogen is the hormone involved in the fertile period of bitches' estrous cycle and also for male attraction and male acceptance by the female<sup>28</sup>. Even this problem was not observed with other bitches in the group, it is important to note that the patient that presented male attraction was using the highest dose of estriol and she was the only patient whose household was shared with male intact dogs. Then, it is possible to assume that other bitches might have shown the same side effect under the same circumstances. The other reaction to medication reported, increased activity, could have been due to estrogen's stimulation of alpha-adrenergic receptors that might lead to increased cardiac output and direct and positive impact on the animal's blood circulation<sup>29</sup>.

Both amitriptyline and estriol were significantly able to reduce clinical signs of urinary incontinence and were so able to reduce the overall median UI score with a relatively low incidence of adverse side effects, even at high doses. Some patients, however, did not satisfactorily respond to the highest dose of the medications taken isolated or associated. In the AMT group, a Doberman and two large size mongrel dogs had only partial control of continence, and in the EST group, a Boxer dog had partial control, although considered satisfactory by the owner. Another patient that ended the study with poor control, even after drug association, was a Cane Corso bitch. The fact that all dogs with partial or poor control, regardless of their treatment group, were considered large-sized dogs, is important to point out. Bitches over 20 kg have a higher risk factor to develop USMI, 30% in relation to 10% in small-sized dogs<sup>3,19</sup>. It is possible

that the higher intra-abdominal pressure in larger-sized bitches not only predisposes them to the affection but also makes treatment more challenging. Also, these findings are in accordance with literature when it is expected that some cases will be refractory to medical treatment and might only respond to addressing the problem surgically<sup>30</sup>. Surgical approach of the affection includes a variety of interventions that attempt to increase urethral sphincter resistance, urethral functional length, or to intervene with the intra-abdominal positioning of the bladder, all of which with different rates of success and recurrence of signs<sup>31</sup>.

It is important to point out that two months may have been a brief time to follow-up patients in treatment for UI, and a longer period of monitored treatment could show further impacts of treatment on the clinical and laboratory parameters analyzed here. Up to this moment, we were able to get in touch with patients from the study that are still in treatment, with the longest time being seventeen months, and the shortest time since the end of the study being five months. All patients whose owners were contacted remain continent or partially continent without any owner reported side effects for either group. However, the use of a UI score was adopted in order to lessen subjectivity and offer more precision to the assessment of patients before and after treatment, another limitation of this study is that owner perception of UI can be subjective, and since both the owner and the researcher were aware of the drug being administered in each case, interpretation bias could have had some influence on the results observed here. Another limitation of the study is the non-blinded design, but since the two drugs assessed had different administration schedules, with amitriptyline being administered every 12 hours and estriol once a day, it would not be difficult not to know which drug each patient was being given when dose adjustments became necessary, as well as for the owner it would create different routines that could reveal the group the dog was assigned.

This study has shown that amitriptyline is a safe drug choice for the treatment of UI signs in bitches with USMI. With a similar efficacy, amitriptyline caused less impact on laboratorial parameters than estriol in the course of this study. Treatment options should be discussed with dog owners when medical treatment is being considered, taking into consideration possible side effects of the use of estriol or amitriptyline as well as the likely outcome for large-sized bitches.

## 5. Conclusion

Amitriptyline is a safe drug choice with a good success rate and low incidence of serious side effects that can be considered in the treatment UI signs associated to USMI. Owners should be warned about possible reactions to treatment as well as refractory cases. Future studies that follow a larger group of patients receiving amitriptyline for a longer period could further elucidate the advantages and disadvantages of this drug in relation to others, and thus help the veterinarian make a better decision regarding medical treatment of the affection.

## References

- 1 Arnold S, Arnold P, Hubler M, et al. Urinary incontinence in spayed female dogs: Frequency and breed disposition. *Schweiz Arch fur Tierheilkd* **131**:259–263, 1989.
- 2 Thrusfield MV, Holt PE, Muirhead RH. Acquired urinary incontinence in bitches: Its incidence and relationship to neutering practices. *J Small Anim Pract* **39**:559-566, 1998.
- 3 Byron JK. Micturition Disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1-14, 2015.
- 4 Leupolt B, Barbieri CR, Jesus L, et al. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in bitches five years after ovariohysterectomy. *Arq Bras Med Vet Zootec* **73**:327-334, 2021
- 5 Angioletti A, De Franceso I, Vergottini M, et al. Urinary incontinence after spaying in the bitch: incidence and oestrogen-therapy. *Vet Res Commun* **28**:153-155, 2004.
- 6 Gregory SP, Parkinson TJ, Holt PE. Urethral conformation and position in relation to urinary incontinence in the bitch. *Vet Rec* **131**:167-170, 1992.

- 7 Gregory SP, Holt PE, Parkinson TJ. Vaginal position and length in the bitch: Relationship to spaying and urinary incontinence. *J Small Anim Pract* **40**:180-184, 1999.
- 8 Ponglowhapan S, Church DB, 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* **74**:1450–1466, 2010.
- 9 Ponglowhapan S, Church DB, Khalid M. Effect of the gonadal status and the gender on glycosaminoglycans profile in the lower urinary tract of dogs. *Theriogenology* **76**:1284–1292, 2011.
- 10 Coit VA, Dowell FJ, Evans NP. Neutering Affects mRNA expression levels for the LH- and GnRH- receptors in the canine urinary bladder. *Theriogenology* **71**:239-247, 2009.
- 11 Reichler IM, Hung E, Jochle W, et al. FSH and LH plasma levels in bitches with differences in risk for urinary incontinence. *Theriogenology* **63**:2164-2180, 2005.
- 12 Ross S. Urinary Incontinence: When good dog leaks. *Apostila do Curso EAD da VetMedTeam*, 2013
- 13 Coit VA, Gibson IF, Evans NP, et al. Neutering affects urinary bladder function by different mechanisms in male and female dogs. *Eur J Pharmacol* **584**:153-158, 2008.
- 14 Ponglowhapan S, Church DB, Khalid M. Differences in the proportion of collagen and muscle in the canine lower urinary tract with regard to gonadal status and gender. *Theriogenology* **70**:1516–1524, 2008.
- 15 Mandingers RJ, Nell T. Treatment of bitches with acquired urinary incontinence with Oestriol. *Vet Rec* **149**:764-767, 2001.
- 16 Applegate R, Olin S, Sabatino B. Urethral sphincter mechanism incompetence in dogs: an update. *J Am Anim Hosp Assoc* **54**:22-29, 2018.
- 17 Weesea JS, 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. *Vet J* **247**:8-25, 2019.
- 18 Laflamme DP, Development and validation of a body condition score system for dogs: a clinical tool. *Canine Practice*, **22**:10-15, 1997.
- 19 Byron JK, Taylor KH, Phillips GS, 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. *J Vet Intern Med* **31**:442-448, 2017.
- 20 Holt PE, Thrusfield MV. Association between breed, size, neutering and docking, and acquired urinary incontinence due to incompetence of the urethral sphincter mechanism. *Vet Rec* **133**:177-180, 1993.
- 21 Beauvaus W, Brodbelt DC, Cardwell, JM. The effect of neutering on the risk of urinary incontinence in bitches – a systematic review. *J Small Anim Pract* **53**:198-204, 2012.
- 22 Voican CS, Corruble E, Naveau S, et al. Antidepressant-Induced Liver Injury: A Review for Clinicians. *Am J Psychiatry* **171**:404-415, 2014
- 23 Lang TJ. Estrogen as an immunomodulator. *J Clin Immunol* **113**:224-230, 2004.
- 24 Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, et al. Changes in Proinflammatory Cytokine Activity after Menopause. *Endocr Rev* **23**:90–119, 2002.
- 25 Härkönen PL, Väänänen, HK. Monocyte–Macrophage system as a target for estrogen and selective estrogen receptor modulators. *Ann NY Acad Sci* **1089**:218–227, 2006.
- 26 Byron JK, graves TK, Becker MD, et al. Evaluation of the ratio of collagen type III to collagen type I in periurethral tissues of sexually intact and neutered female dogs. *Am J Vet Res* **71**:697-700, 2010.
- 27 Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* **151**:737–748, 2007.

- 28 Concannon PW. Reproductive cycles of the domestic bitch. *Ani Reprod Sci* **124**:200-210, 2011.
- 29 Magness RR, Rosenfeld CR. Local and systemic estradiol-17 beta: effects on uterine and systemic vasodilation. *Am J Physiol* **256**:E536-E542, 1989.
- 30 Holt P. Urinary incontinence in the bitch due to sphincter mechanism incompetence: prevalence in referred dogs and retrospective analysis of sixty cases. *J Small Anim Pract* **26**:181-190, 1985
- 31 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. *J Vet Intern Med* **34**:1-6, 2020.



## 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