

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

USO DA AMITRIPTILINA NO MANEJO CLÍNICO DE CÁLCULOS URINÁRIOS DE COELHOS DOMÉSTICOS (*Oryctolagus cuniculus*) – RELATO DE CASO

Elenice Beras Dueñas¹, Janaína Varela², Heloísa Orsini¹

¹Universidade do Vale do Paraíba/Faculdade de Ciências da Saúde, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos - SP, Brasil, elenicebd@gmail.com, orsini@univap.br

²Universidade Paulista/UNIP Rod. Pres. Dutra, km 157 - 5 - Limoeiro, 12240-420 São José dos Campos - SP, Brasil, janavarela.medvet@gmail.com

Resumo

A urolitíase é um grande desafio na clínica de lagomorfos, pois pode levar à disfunção renal grave. A presença de urólitos é a principal causa de obstrução do trato urinário nesses animais e vem aumentando nas últimas décadas. O nível de lesão, distúrbios eletrolíticos e comorbidades são variáveis que determinam o tratamento e o prognóstico. A cistostomia é o tratamento de escolha para a extração das pedras, mas depende da sua localização e tamanho. Por esses motivos, o prognóstico da doença costuma ser reservado ou ruim, com altas taxas de complicações pós-operatórias e chances de recidivas. A amitriptilina é um medicamento antidepressivo utilizado em gatos para aliviar a dor e auxiliar na expulsão de cálculos, pois proporciona relaxamento da musculatura lisa do trato urinário. Em lagomorfos, é descrito apenas seu uso experimental no tratamento de desordens humanas. Este trabalho apresenta o relato de um caso de urolitíase vesical em coelho doméstico (*Oryctolagus cuniculus*), cujo tratamento experimental com amitriptilina, resultou em expulsão do cálculo em menos de 24 horas, sendo o primeiro trabalho da literatura a descrever esse achado em coelhos.

Palavras-chave: Lagomorfos. Urolitíase. Amitriptilina. Sistema Urinário.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde. Medicina Veterinária.

Introdução

A urolitíase é uma doença causada pela cristalização de sais minerais na urina. O acúmulo dessas substâncias no sistema urinário é chamado de urólito. Os urólitos são classificados de acordo com a sua composição e localização. Dentre as substâncias, têm-se cálculos de oxalato de cálcio (CaC_2O_4), fosfato de cálcio ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), urato de amônio ($\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{-NH}_4$), cistina ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$), xantina ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2$) e estruvita ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4\text{-6H}_2\text{O}$). Os cálculos podem ser renais, ureterais, vesicais e uretrais, de acordo com o local onde se instalam no aparelho urinário. (PEREIRA, 2021).

Em lagomorfos, os principais tipos de cálculos encontrados são vesicais e uretrais; formados, em sua maioria, por carbonato, fosfato e oxalato de cálcio (PIMENTA *et al.*, 2019). O baixo consumo de água e a administração de dietas com saturação de cálcio são os principais fatores que levam ao quadro de urolitíase (VICENTINI, 2011). Entre os demais fatores que contribuem para a formação de urólitos estão o sedentarismo, visto que a inatividade predispõe ao acúmulo de cálcio na vesícula urinária; a obesidade e a retenção urinária (PROENÇA; MAYER, 2014).

As principais consequências associadas à urolitíase são cólica renal, pielonefrite e hematuria (QUESENBERRY *et al.*, 2012). Os sinais clínicos dependem da localização do urólito e incluem também letargia, perda de peso, anorexia, dor, anúria, poliúria, estrangúria, hematuria, postura curvada, polidipsia, incontinência urinária, diminuição da produção fecal, depressão e pododermatite (PROENÇA; MAYER, 2014).

A gravidade do quadro e a localização dos urólitos determinam a forma de tratamento. Pequenos cálculos uretrais e vesicais podem ser movimentados e expulsos por meio de hidropulsão retrógrada associada a fluidoterapia. Além disso, o manejo clínico dos cálculos inclui hidratação do animal e administração de antibióticos, analgésicos, anti-inflamatórios e dietas com baixo nível de cálcio (RODRIGUES, 2019). Urólitos maiores, que possam levar à insuficiência renal obstrutiva agressiva, por sua vez, demandam realização de cirurgia (QUESENBERRY; PROENÇA; MAYER, 2014; GIROLAMO; SELLERI, 2015).

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

A amitriptilina é uma medicação com propriedades antidepressivas, cujo principal mecanismo de ação é o bloqueio da recaptação de monoaminas (especialmente serotonina e norepinefrina) pela membrana plasmática de neurônios pré-sinápticos. Uma vez que atua também no bloqueio de receptores muscarínicos, histaminérgicos dos tipos 1 e 2 e, menos frequentemente, dopaminérgicos (MORENO et al., 1999), a amitriptilina possui também ações anticolinérgicas, anti-histamínicas, anti-inflamatórias e analgésicas (LITTLE, 2016). Tais ações são, também, frequentemente associadas a efeitos colaterais (MORENO et al., 1999), que incluem, principalmente, alterações cardíacas e da pressão arterial (HUGHES; RADWAN, 1979). Em felinos com insuficiência renal aguda obstrutiva (IRA), descreve-se seu uso, na dose de 1mg/kg por via oral, por 30 dias, promovendo a expulsão de cálculos e o restabelecimento completo da função renal, em tempo não superior a 72 horas, com taxa de sobrevivência de 100% (ACHAR, 2003).

O presente trabalho descreve o caso de uma coelha doméstica, com diagnóstico clínico e ultrassonográfico de cálculo vesical, tratado experimentalmente com amitriptilina, na dose de 2 mg/Kg a cada 24 horas, para expulsão do urólito. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso Animal (CEUA), da Universidade do Vale do Paraíba (Univap), sob nº A18-CEA-2022, para sua execução.

Metodologia

Uma coelha doméstica (*O. cuniculus*), do sexo feminino e raça holandesa anã, de três anos e 1,500 Kg, foi trazida à clínica particular de animais não convencionais, com queixa de polaciúria e hematúria há cinco dias. A história pregressa da paciente incluía dois episódios de formação de cálculos em vesícula urinária. O primeiro cálculo (Figura 1) foi expelido de forma espontânea através da uretra. Possuía dimensões de 15mm x 13mm x 11 mm, pesava 2,5 gramas e tinha superfície irregular, consistência pétrea, coloração bege e forma ovalada. Sua análise laboratorial positivou para carbonato, fosfato, magnésio e cálcio (Tabela 1).

Figura 1 – O primeiro cálculo expelido. Fêmea, 3 anos, com 1,500Kg. São José dos Campos, SP, Brasil.



Fonte: Dra. Janaína Varela

Tabela 1 – Exame químico, análise do primeiro cálculo renal expelido espontaneamente.

EXAME QUÍMICO	ANÁLISE
Carbonato	Positivo
Fosfato	Positivo
Magnésio	Positivo
Urato	Negativo
Oxalato	Negativo
Cálcio	Positivo
Amônio	Negativo
Cistina	Negativo

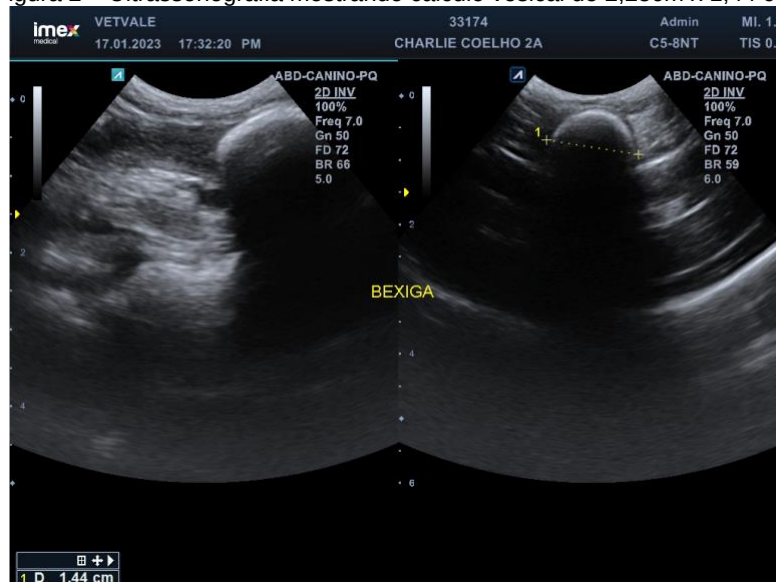
Fonte: VETVALE Análises Laboratório Veterinário, 2022.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

O segundo cálculo foi retirado cirurgicamente, pela técnica de cistostomia. Media, aproximadamente, 1,37cm de diâmetro, tendo 1,96cm em seu maior eixo x 1,16 cm em seu menor eixo.

Em janeiro de 2023, três meses após a retirada cirúrgica do segundo cálculo, frente à presença dos sintomas descritos, solicitou-se ultrassonografia da cavidade abdominal (Figura 2), que revelou a presença de um novo urólito no lúmen vesical, dessa vez, medindo 2,25 cm x 1,44 cm, e associado a sinais sonográficos compatíveis com cistite e pielonefrite. A pelve renal e o ureter direitos mostraram-se também dilatados, sugerindo processo obstrutivo das vias urinárias.

Figura 2 – Ultrassonografia mostrando cálculo vesical de 2,25cm x 1,44 cm.



Fonte: VETVALE Análises Laboratório Veterinário, 2023.

A paciente foi imediatamente submetida ao tratamento com antibióticos, anti-inflamatórios e analgésicos, sendo prescritos enrofloxacina (0,5mg/kg durante 10 dias); Meloxicam (0,3mg/kg durante 3 dias); e dipirona (25mg/kg durante 5 dias).

Paralelamente, obteve-se autorização da tutora, via assinatura de um Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), para participar de um projeto de pesquisa desenvolvido na Universidade do Vale do Paraíba, para avaliação do uso experimental da amitriptilina na resolução de cálculos urinários em lagomorfos. Desta forma, foi prescrita para o animal a administração por via oral de amitriptilina, na dose de 2mg/Kg, a cada 24 horas por três dias; o tratamento de algesia oral foi estipulado com base nos achados experimentais de Saanivara e Matilla (1974).

Durante o período experimental, a fêmea foi monitorada frente à presença de dor, avaliada pelos seguintes sinais clínicos e comportamentais descritos por Fisher e Graham em 2018: mudanças posturais, tensão de músculos abdominais, compressão do abdômen contra o solo, diminuição da atividade de auto-limpeza (*grooming*), piloereção, diminuição do apetite, presença de pálpebras semicerradas, retração ou protrusão orbital, diminuição da frequência e duração a estímulos, ranger de dentes (bruxismo), aumento da profundidade das respirações, dificuldade em encontrar posições de descanso confortáveis, diminuição do peso corporal ao longo do tempo e diminuição da produção fecal ou do tamanho dos *pellets* fecais.

Resultados

Em menos de 24 horas do início do tratamento com amitriptilina, o cálculo foi expelido pelo animal, seguindo o protocolo terapêutico (Figuras 3 e 4). Não houve necessidade de intervenção cirúrgica ou qualquer outra técnica invasiva. Além disso, nenhum dos sinais associados à dor, descritos por Fisher e Graham (2018) foram observados.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Apenas para seguir o protocolo estabelecido, e considerando-se auxiliar na expulsão de cristais remanescentes, o tratamento com amitriptilina foi continuado até completar os três dias previstos no experimento.

Figura 3 – Urólito expelido com o uso do protocolo terapêutico com amitriptilina, instituído nesse estudo.



Fonte: Dra. Janaína Varela, 2023.

Figura 4– Da esquerda para a direita: o primeiro cálculo, expelido espontaneamente; o segundo cálculo, removido por cistostomia; e o terceiro urólito, com 2,25 cm x 1,44 cm expelido com o auxílio da amitriptilina.



Fonte: Dra. Janaína Varela, 2023.

Discussão

Apesar de se tratar de uma medicação fundamentalmente psicotrópica, alguns pesquisadores, como Kachur *et al.* (1988), descrevem que a amitriptilina é capaz de modificar o tônus da musculatura lisa de órgãos ocos e que essa ação poderia auxiliar na expulsão de cálculos urinários. De fato, em seus experimentos, Achar e colaboradores (2003) descrevem que o uso da amitriptilina em felinos é capaz de promover expulsão de cálculos vesicais e que, *in vitro*, a medicação promove relaxamento da musculatura lisa uretral de ratos e ureteral de humanos, sendo utilizada na Medicina Veterinária, para o tratamento da cistite intersticial refratária em felinos (LITTLE, 2016; FENELON, 2017).

Apesar de, em coelhos domésticos, o uso da amitriptilina ser relatado apenas visando a saúde humana, como o estudo de algesia conduzido por Saanivara e Matilla (1974), e o cálculo de sua dose letal, realizado por Hughes e Radwan (1979), o presente estudo demonstrou que a medicação, da mesma forma que em felinos, pode estar associada à eliminação de cálculos vesicais em coelhos, constituindo-se em uma importante alternativa para o tratamento clínico das urolitíase.

Coelhos raramente eliminam os urólitos naturalmente (RODRIGUES, *et al.*, 2019) sendo empregada, em geral, abordagem cirúrgica, com altos níveis de complicações no trans e no pós-operatório, tais como problemas anestésicos, traumas iatrogênicos, ligadura accidental de uretra ou ureteres, ruptura ou perfuração da vesícula urinária, permitindo extravasamento da urina para a cavidade abdominal, peritonite, estase gastrointestinal e aderências (BROWN, 2011; SZABO *et al.*, 2016; TAHAS *et al.*, 2007). Esse achado abre novas possibilidades de tratamento clínico, inclusive com maior segurança para os animais, visto que Achar *et al.* (2003) demonstraram, em seus experimentos com felinos, que a ação da amitriptilina é reversível; sem efeito tóxico permanente. Além disso, a utilização por período curto (três dias) e em quantidade bem aquém da estimada dose letal (HUGHES; RADWAN, 1979), proporcionam maior segurança no medicamento.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

O mecanismo de ação associado à expulsão dos urólitos pelo uso da amitriptilina ainda precisa ser investigado, entretanto, testes realizados por Achar et al.(2003) , apontam ações muito específicas da droga que, inclusive, é capaz de reduzir o tônus uretral mesmo na ausência de pré-contracção, indicando independência de qualquer via particular.

Conclusão

Testamos, pela primeira vez, um protocolo terapêutico, para coelhos domésticos com cálculos urinários, baseado no efeito analgésico e de eliminação de urólitos descrito em felinos, frente ao relaxamento do músculo liso do trato urinário. Observou-se, neste estudo, a eliminação do urólito e o restabelecimento do fluxo urinário em um coelho doméstico em menos de 24h da aplicação da medicação, sugerindo a sua participação no processo de expulsão do cálculo. Esse resultado sugere que a administração terapêutica da amitriptilina em lagomorfos pode ajudar a promover a eliminação de cálculos urinários, entretanto, estudos envolvendo um número maior de animais são necessários para garantir a aplicabilidade deste tratamento clínico.

Referências

ACHAR E., ACHAR R.A., PAIVA T.B., CAMPOS A.H., SCHOR N. Amitriptyline eliminates calculi through urinary tract smooth muscle relaxation. *Kidney Int.* v. 64, n. 4, p. 1356-64. doi: 10.1046/j.1523-1755.00222.x PMID: 12969154. Oct. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12969154/> Acesso em: 08 jun. 2023.

BROWN, C. Urolithiasis and cystotomy in the rabbit. *Lab animal*, Nova York, v. 40, n. 3, p. 283-285, mar. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21326187/> Acesso em: 04 jan. 2023.

Fisher, P.; Graham, J. Rabbits. In: Carpenter, J. W.; Marion, C. J. **Exotic Animal Formulary** **Ormulary**, Fifth Edition ISBN: 978-0-323-44450-7 Copyright 2018, Elsevier Inc. p. 494.

FENELON, M.; QUINQUE E.; ARRIVE, E.; CASTROS, S.; FRICAIN, J. C. Painrelieving effects of clonazepam and amitriptyline in burning mouth syndrome: a retrospective study. **Internacional Journal Oral e Maxillofacial Surgery**, v. 46, n. 11, p. 1505-1511, mai. 2017. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28473243/> Acesso em: 11 nov. 2022.

GIROLAMO, N.; SELLERI, P. Removal of a urethrolith via ovariohysterovaginectomy after endoscopic retropulsion in a rabbit with uterine adenocarcinoma. **Journal of small animal practice**, v. 56, p. 142, fev. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jsap.12322> Acesso em: 11 nov. 2022.

HUGHES, IE; RADWAN, Salwa. A toxicidade relativa de amitriptilina, imipramina, maprotilina e mianserina em coelhos in vivo. **Jornal britânico de farmacologia**, v. 65, n. 2, pág. 331, 1979. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1668613/> Acesso em: 16 nov. 2022.

KACHUR, JAMES F.; ALLBEE, NÓS; GAGINELLA, TS Efeitos anti-histamínicos e antimuscarínicos da amitriptilina no transporte ileal de eletrólitos e na contratilidade muscular in vitro em cobaias. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 245, n. 2, p. 455-459, 1988.

LITTLE, S. E. Trato Urinário Inferior. In: LITTLE. S. E. **O Gato – Medicina Interna**. Rio de Janeiro: Rocca, 1 ed. 2016. Cap. 4, p. 944 – 975.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Braz. J. Psychiatry**, v. 21, supl. 1, maio, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006> Acesso em: 13 nov. 2022.

PEREIRA, A.I.G. *et al.* **Urolitíase felina**: revisão de literatura e relato de 5 casos clínicos. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, Portugal, 2021.

PIMENTA, Y.T.S.; SEGALA, R.D.; PITA, M.C.G.; SALZEDAS, B.A.; LOPES, D.M.; SANTOS, S.O.; CANGUSSU, R.B. Urolitíase em porquinho-da-Índia (*Cavia porcellus*): Relato de Caso. V.13, n3, a286, p.1-9, mar. 2019.

PROENÇA, L.M.; MAYER, J. Prescription Diets for Rabbits. **Veterinary clinics of North America: Exotic animal practice**, Maryland Heights, v. 17, p. 485-502, set. 2014.

QUESENBERRY, K. E.; CARPENTER, J.W. **Ferrets, rabbits, and rodents: clinical medicine and surgery**. 3th ed. Missouri: Elsevier, p. 600. 2012.

RODRIGUES, N.S.; TRENTIM, M.S.; LUNARDELLI, F.; PACHALY, E.M.V.; PACHALY, J.R. Resolução espontânea de urolitíase uretral peniana severa em um coelho - Relato de Caso. Unipar. Encyclopedia Biosfera. p. 11. 2019.

SAAMIVAARA, L., MATTILA, M.J. Comparison of tricyclic antidepressants in rabbits: Antinociception and potentiation of the noradrenaline pressor responses. **Psychopharmacologia**, v. 35, p. 221-236, 1974. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00437751> Acesso em: 16 nov. 2022.

SZABO, Z.; BRADLEY, K.; CAHALANE, A.K. Rabbit Soft Tissue Surgery. **Veterinary clinics of North America: Exotic animal practice**, Maryland Heights, v. 19, p. 159-188, jan. 2016.

TAHAS, S.A.; POPE, J.; DENK, D.; SAUNDERS, R. Diagnostic challenges and surgical treatment of hydroureteronephrosis in a rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). **Veterinary record case reports**, London, p. 1-5, mai. 2017.

VICENTINI, F.C. *et al.* Adjuvant Tamsulosin or Nifedipine After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Renal Stones: A Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. **Urology**, v. 78, n. 5, p. 1016-1021, 2011.

Agradecimentos

À experiente ultrassonografista, M.V. Christiane Isliker, pela disponibilidade e presteza que muito contribuíram para a superação dos desafios desse trabalho.