

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA UNIPROFISSIONAL EM MEDICINA VETERINÁRIA

LUCAS BRAGA PIMENTA

**APLICAÇÃO INTRAVESICAL DE AMICACINA E SOLUÇÃO OZONIZADA EM
ANIMAL COM CISTITE FIBRINONECRÓTICA TRANSMURAL SEVERA**

Uberlândia – MG
2020

**Assunto de interesse: Aplicação intravesical de amicacina e
solução ozonizada em animal com cistite fibrinonecrótica transmural
severa**

Lucas Braga Pimenta

Relatório apresentado à
coordenação da residência
médica da Universidade Federal
de Uberlândia – UFU, como
requisito final à obtenção do título
da especialização lato sensu de
clínica Cirúrgica em Animais de
Companhia.

**Orientadora: Profa.
Dra. Aracelle Elisane Alves –
FAMEV UFU.**

UBERLÂNDIA – M.G.

Fevereiro/2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me presenteado com esse amor incondicional pelos animais e por sempre estar presente em minha vida iluminando meu caminho e me amparando nos momentos difíceis, nunca deixando minha fé se abalar.

Agradeço por cada anjo de quatro patas que já passou pela minha vida, me ensinando muito e me impulsionando a ser cada dia melhor.

Agradeço aos meus pais, que me mostram a cada dia o verdadeiro sentido da vida e que sempre me apoiam em todas as decisões visando o meu bem. Eles, junto com meu irmão que amo tanto, são meus bens maiores, a minha base.

Agradeço a minhas famílias Braga e Pimenta, que são excepcionais e que possuem uma união fora do comum.

Agradeço aos meus tutores dessa residência, Prof. Francisco e Profa. Aracelle que tanto me ensinaram e me tutoraram nessa importante jornada.

Agradeço a todos funcionários do HVET-UFU pela excepcional convivência nestes dois anos.

Por último e não menos importante, agradeço aos residentes, companheiros de luta, que foram essências e com eles tudo se tornou mais fácil e leve, que se tornaram amigos que levarei para sempre.

Muito obrigado por tudo.

RESUMO: A cistite é a doença mais comum do trato urinário inferior. Seu diagnóstico baseia-se nos sinais clínicos e exames laboratoriais de urina. Devido ao uso indiscriminado de antibióticos para o seu tratamento, o índice de resistência tem aumentado, foram buscadas novas formas de tratamento como ozonioterapia e uso de antibióticos tópicos. Este relato de caso tem como objetivo descrever um caso de cistite fibrinonecrótica em um cão tratado com soro ozonizado e amicacina aplicados de forma tópica intravesical. Este tratamento revelou grande eficácia, já que o caso foi resolvido com sucesso e sem apresentar recidivas.

PALAVRAS CHAVE: trato urinário; ozonioterapia; resistência bacteriana.

ABSTRACT: Cystitis is the most common disease of the lower urinary tract. The diagnosis is based on clinical signs and laboratory tests of urine. Due to the indiscriminate use of antibiotics destined to the treatment, the resistance index has increased, new forms of treatment have been sought, such as ozone therapy and the use of topical antibiotics. The aim of this report is to describe a case of fibrinonecrotic cystitis in a dog treated with ozonized serum and solution of amikacin applied on the intravesical lumen. This treatment proved to be highly effective, since the case was resolved successfully and without recurrence.

KEY WORDS: urinary tract; ozone therapy; bacterial resistance.

1. Introdução

A infecção do trato urinário inferior normalmente se deve de forma majoritária a bactérias e fungos, e em menor frequência aos vírus. A cistite é a doença mais comum do trato inferior de caninos e quando há falha dos mecanismos de defesa contra os microrganismos de alta virulência, ocorre a persistência destes que se agregam e formam biofilmes (RIBEIRO et al., 2017; KOGIKA, 2015). Esta patologia quando tratada de forma ineficaz pode se espalhar para o parênquima renal gerando um quadro de pielonefrite com alta morbidade e possível morte (TORRES e COOKE, 2014).

A cistite ocorre com maior frequência em cães, e há maior predisposição em fêmeas. O trato urinário inferior dos carnívoros é normalmente isento de bactérias devido a fatores como eliminação constante e acidez da urina, secreção mucosa de mucina e de imunoglobulinas (IgA). Os fatores mais comuns que levam a colonização bacteriana são a retenção urinária, traumas, micção incompleta e uretra curta em fêmeas (KOGIKA, 2015; SERAKIDES e SILVA, 2016).

Quando as bactérias atingem a lâmina própria da mucosa vesical, causam danos vascular e inflamação. Os tipos de cistites agudas que ocorrem com frequência são a hemorrágica, fibrinopurulenta, necrosante ou ulcerativa, acarretando normalmente em mais de um tipo de forma simultânea (CONFER e PANCIERA, 1998).

Quando há maior gravidade na inflamação, a cistite pode ser fibrinosa ou diftérica, com espessamento de parede, incrustações amarelo-escuras, friáveis e grande parte da mucosa se torna necrótica com áreas ulceradas (SERAKIDES e SILVA, 2016).

Os sinais clínicos dependem do patógeno e da resposta do hospedeiro. O diagnóstico baseia-se nos sinais clínicos e exames complementares como urinálise e urocultura principalmente (KOGIKA., 2015). Normalmente o tratamento baseia-se em antibioticoterapia, no entanto, seu uso indiscriminado gera além de uma melhora parcial ou transitória, um quadro de resistência bacteriana (KOGIKA, 2015; BENFORT et al., 2013)

O tratamento convencional da cistite bacteriana, baseado na antibioticoterapia sem prévio diagnóstico, se torna dispendioso financeiramente pela elevada quantidade de fármacos e longo tempo usados podendo levar a insuficiência renal crônica em médio prazo. Em estudos realizados por Benfort et al., (2013); Mutti, (2018), novas formas de tratamento foram buscadas, dentre elas, o ozônio se destaca devido apresentar redução do número de leucócitos e mastócitos, efeito anti-inflamatório e por apresentar efeitos colaterais mínimos, baixo custo e fácil uso (BAYRAK et al., 2014).

O uso tópico ozônio tópico no tratamento da cistite se mostrou superior ao parenteral (endovenoso) com melhora significativa da microcirculação na mucosa vesical. (NEIMARK et al., 2014). A aplicação de ozônio intravesical se mostrou benéfica para o tratamento da cistite bacteriana, intersticial, radiação, e inibição de células cancerígenas, além de sua ação antioxidante (TEKE et al., 2017).

Em humanos, relatos sugerem que a Gentamicina possui em sua maioria uma absorção mínima sistêmica que não gera efeitos colaterais significativos. Quando usada de forma tópica intravesical, corresponde a uma boa opção para infecções do trato urinário inferior causada por bactérias multirresistentes (STALENHOEF et al., 2019; ABRAMS et al., 2017). Em cães, o mesmo se repete com uso da Amicacina e Gentamicina, devido ao potencial impermeável da vesícula urinaria, se tornando um

importante e potencial alternativa na medicina veterinária (TORRES e COOKE, 2014; WAN et al., 1994).

Sendo assim, o objetivo deste relato é descrever um caso de cistite fibrinonecrótica em cão, tratado com aplicação de amicacina e ozônio de forma intravesical.

2. Descrição do caso

Um cão macho, sem raça definida, de 3 anos de idade e 7,2 kg de peso corpóreo, foi atendido pelo setor de clínica cirúrgica do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HVET-UFU). O animal apresentava suspeita de ingestão de corpo estranho, com histórico de hipertermia, hematúria, disúria, tenesmo e abdômen abaulado.

No exame físico, observou-se parâmetros dentro da normalidade para a espécie, porém o animal encontrava-se apático, com abdômen rígido e abaulado e vesícula urinária repleta. Foram solicitados exames laboratoriais (hemograma e dosagem sérica de creatinina) e ultrassonografia abdominal. No hemograma foi evidenciado trombocitopenia, leucócitos normais, porém com aumento de bastonetes, estruturas sugestivas de mórula de *Ehrlichia sp.* e nível sérico de creatinina aumentada (2,4 mg/dL, sendo 1,5 mg/dL o máximo aceito para a espécie). No exame ultrassonográfico, foi observado vesícula urinária repleta, com depósitos de cristais e estrutura sugestiva de coágulo medindo aproximadamente 1,2 cm (Figura 2 B), porção cranial de uretra dilatada (aproximadamente 0,9 cm) e próstata com padrão heterogêneo podendo indicar possível neoplasia. Os rins apresentavam dimensões aumentadas com suspeita de nefrite aguda e início de hidronefrose bilateral. Não foram observadas alterações compatíveis com corpo estranho, descartando-se a

suspeita inicial. *A priori* foi prescrito tratamento para a erlichiose com Doxiciclina (7,5mg/kg, BID, durante 28 dias).

Em decorrência dos resultados anteriores, foi solicitado o exame de urinálise e indicada a realização de laparotomia exploratória para melhor investigação das obstruções recorrentes. O exame de urinálise demonstrou grande quantidade de muco, bactérias, hemácias e albumina indicando um quadro de cistite bacteriana. Durante o procedimento cirúrgico foi realizada cistotomia, lavagem da vesícula urinária com 500ml de solução Ringer com Lactato e realizada omentalização da próstata devido à presença de cisto prostático.

Nos retornos foi observado sinais clínicos de hematúria, disúria, e foram solicitados novos exames de hemograma, urinálise, cultura e antibiograma da urina. A urinálise demonstrou presença de piócitos (campo cheio), hemácias (campo cheio), muco (+++) e albumina (+++), presença de bactérias (++) e no hemograma foi observado leucocitose com neutrofilia. Na cultura e antibiograma constatou-se o crescimento de colônias de *Staphylococcus spp.* que foram sensíveis para os antibióticos Amoxicilina + Clavulanato de Potássio, Amicacina e Nitrofurantoína.

Houve melhora durante período de aproximadamente 3 semanas e após este período o animal apresentou sinais clínicos frequentes de obstrução, que quando havia sondagem e desobstrução, notava-se conteúdo mucopurulento e presença de sangue saindo de região uretral. Foi indicado a realização de uretrocistografia retrógrada e constatou-se pontos de estenose uretral ao longo de todo seu trajeto (Figura 2 A).

O exame ultrassonográfico demonstrou presença de estrutura amorfa sombreada, aderida a mucosa vesical de aproximadamente 3 cm de largura e 2 cm de comprimento (Figura 2 C). Foi indicado a realização de um segundo procedimento

cirúrgico, no qual foram verificados importantes alterações na vesícula urinária, que se apresentava espessa, com mucosa de coloração amarelo-acinzentada entremeada com áreas de aspecto necrótico e pontos avermelhados na serosa (Figura 1 A, B). Desta maneira foi realizada uma cistectomia parcial com retirada de fragmento e envio da amostra para análise histopatológica. Por fim, foi realizada uma uretostomia em região perineal, devido as obstruções uretrais em região pré-escrotal e escrotal, para auxílio de micção, além de nova cultura e antibiograma (Figura 1 C).

Após a cirurgia, foram realizadas repetidas lavagens vesicais com 500 ml de NaCl 0,9% ozonizado na concentração de 60 mg/L e insuflação de 40ml de gás ozonizado na concentração de 60mg/L. Após resultado de cultura e antibiograma, o qual se mostrou sensível apenas para Amicacina, foi instituído a lavagem intravesical com 0,52ml de Amicacina (50mg/mL) diluída em Ringer Lactato e 0,52mL de Amicacina via endovenosa (15mg/kg, SID). As lavagens intravesicais foram realizadas diariamente, na qual durante a semana eram realizadas com solução e gás ozonizados e amicacina tópica, e apenas com solução fisiológica nos finais de semana.

Sete dias após procedimento cirúrgico, o laudo histopatológico foi emitido com o diagnóstico de Cistite Fibrino-Necrótica Transmural Severa. Segundo observação do responsável técnico que emitiu o laudo, é um quadro no qual é verificado com maior frequência em casos de cistite seguidos de obstruções uretrais. Durante as lavagens, houve despreendimento de placas amareladas (Figura 1 D), a qual suspeitava-se ser descamação da mucosa espessa amarelo-acinzentada observada no procedimento cirúrgico, o qual persistiu durante 14 dias, e exames ultrassonográficos seriados (Figura 2 C, D).

No hemograma pós-operatório, foi observado leucocitose com desvio a esquerda e hemogramas sequenciados foram realizados para monitoração da leucocitose (quadro 1). A urinálise também demonstrou sinais de infecção e inflamação. Exames de bioquímico para monitoração da função renal foram realizados devido ao uso de amicacina e sua ação nefrotóxica.

Após aproximadamente 35 dias da terapia citada, foi observada a normalização do número de leucócitos e ausência dos sinais clínicos anteriores sem sucessivas obstruções urinárias. Foram realizados exames ultrassonográficos após o segundo procedimento cirúrgico, e foi verificado que a estrutura anteriormente aderida na bexiga, não estava mais presente (Figura 2 D).

Quadro 1 – Resultados obtidos nos exames de hemograma e bioquímico do paciente antes do primeiro procedimento cirúrgico (12/3), entre primeiro e segundo procedimento cirúrgico, (16/5) e após segundo procedimento cirúrgico (3/6, 24/6, 15/7).

Datas	12/3	16/5	3/6	24/6	15/7	Valores de Referência para a espécie canina*
Leucócitos (U/L)	10800	20000	60100	49500	16600	6000-17000
Segmentados (U/L)	7452	16600	52287	38115	11952	3000-11500
Bastonetes (mg/dL)	1188	400	00	1980	00	0-560
Ht (%)	50,8	39	36,3	31,5	38,6	37-55
Creatinina (mg/dL)	2,4	0,62	0,53	0,62	0,51	0,5-1,5

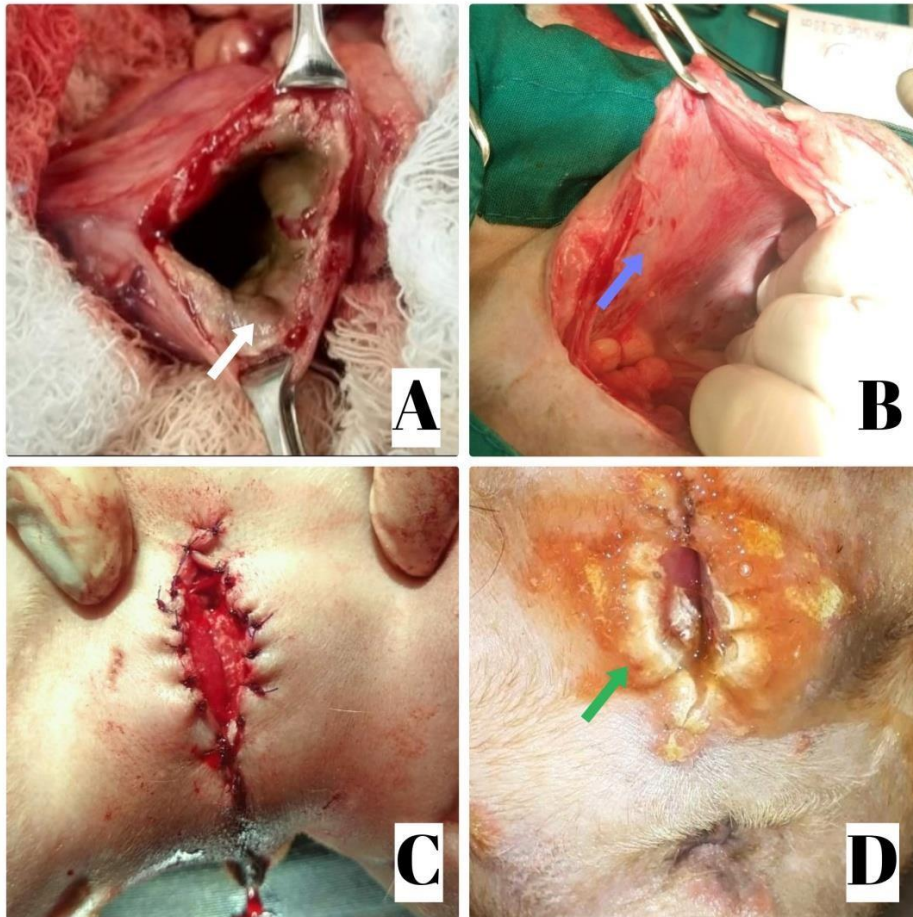


Figura 1 - A – Placa amarelo-acinzentada aderida a mucosa vesical (seta branca). B – Pontos avermelhados em peritônio indicando possível início de peritonite (seta azul). C – Aspecto final de uretostomia perineal. D – Placas amareladas desprendidas de região de uretostomia perineal após segunda cirurgia (seta verde). Fonte: Setor de Clínica Cirúrgica do Hospital Veterinário - UFU

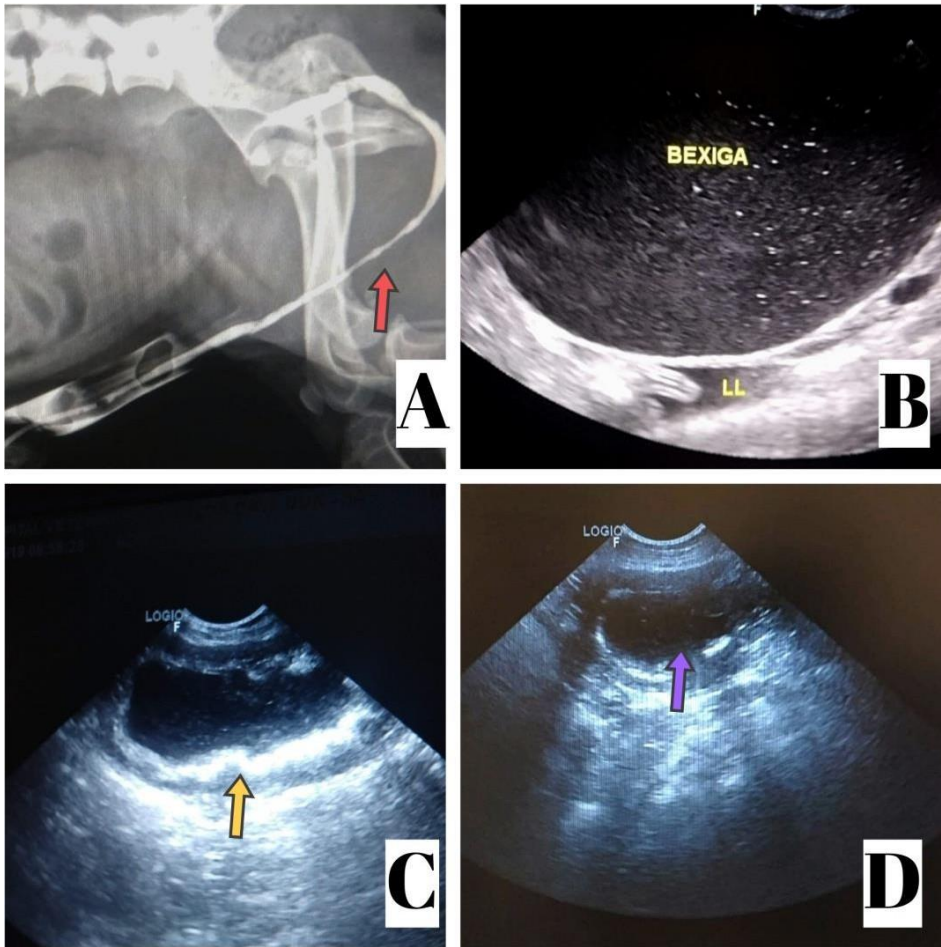


Figura 2 - A – Uretrocistografia retrógrada com pontos de estenose (seta vermelha). B – Exame ultrassonográfico antes do primeiro procedimento cirúrgico, presença de grandes cristais e líquido livre (LL). C – Exame ultrassonográfico entre primeira e segunda cirurgia indicando grande placa aderida a mucosa vesical (seta amarela). D – Exame ultrassonográfico com 25 dias pós segundo procedimento cirúrgico indicando ausência da placa anteriormente vista (seta roxa). Fonte: Setor de Diagnóstico por Imagem do Clínica Cirúrgica do Hospital Veterinário da UFU.

3. Discussão

Os corpos estranhos são mais frequentes em cães e causam sintomas como vômitos, letargia, dor abdominal, entre outros e o diagnóstico baseia-se em exames ultrassonográficos, radiográficos contrastados e endoscopia (CARVALHO et al., 2016). Os sinais clínicos rotineiros que o animal apresentava como disúria e hematúria sugeriram um quadro de possível infecções do trato urinário (ITU) (KOGIKA, 2015). A dosagem sérica de creatina estava elevada, e normalmente este resultado, sugere

alguma patologia associada, que neste presente caso era a possivelmente a presença de estrutura sugestiva de mórula de *Ehrlichia sp*, na qual pode gerar uma nefrite devido a agregação de imunocomplexos. Além disto, a presença de cristais na vesícula urinária, de cortical renal hiperecoica e início de possível hidronefrose bilateral, contribuíram para um possível quadro de doença do trato urinário inferior, na qual a cistite estava se tornando ascendente em região renal. Para confirmação, a urinálise solicitada indicou a presença de piúria, hematúria, bacteriúria e proteinúria, o que confirmou o diagnóstico (VASCONCELLOS, 2016).

Na maioria das vezes, há a necessidade do início do tratamento da ITU antes dos resultados dos testes de cultura, isto colabora cada vez mais com o aumento de resistência dos agentes bacterianos ou antimicrobianos, neste cenário, a urocultura e antibiograma se mostram de suma importância o correto tratamento da ITU (FERREIRA et al., 2014; VASCONCELLOS, 2016). Em estudo realizado com urocultura de 120 animais, detectou *Escherichia coli* em 27,7% das amostras, *Staphylococcus spp.* em 19,7%, *Proteus mirabilis* em 16,4% e *Streptococcus spp.* com 11,6% (FERREIRA et al., 2014). As duas culturas realizadas durante o tratamento do animal condizem com estes achados de bactérias mais comumente encontradas, sendo a primeira de *Staphylococcus spp.* e a segunda de *Streptococcus spp.* Em relação aos índices de sensibilidade neste mesmo estudo, os que se obtiveram mais sensíveis foram a Amicacina (84%), Amoxicilina + clavulanato de Potássio (80%) e Ceftiofur (74%), o que se mostrou similar neste caso, sendo a amostra sensível para Amoxicilina + Clavulanato de Potássio, Amicacina e Nitrofurantoína na primeira cultura e antibiograma e para Amicacina na segunda (FERREIRA et al., 2014).

O uso dos antibióticos neste caso se baseou em Doxiciclina (7,5mg/kg) para tratamento da Erliquiose em associação da Enrofloxacino (10mg/kg) para auxílio do

tratamento da cistite, devido a possibilidade de interação dos antibióticos num primeiro momento e uso de Amoxicilina com Clavulanato de Potássio (20mg/kg) em um segundo momento. Posteriormente, alterou-se o tratamento para uso da Amicacina (15mg/kg), a qual se mostrava sensível nas duas culturas e antibiogramas. O uso destes antibióticos pode ter auxiliado no desenvolvimento da resistência bacteriana. Além disto, outro fato importante é que os hospitais escola recebem grande quantidade e variedade de patógenos no decorrer do seu funcionamento, e muitos locais não realizam cultura e antibiograma do espaço físico, favorecendo assim o desenvolvimento de bactérias multirresistentes.

Na cistite aguda, as lesões incluem dano vascular e inflamação, e os casos mais comuns incluem cistites hemorrágica, fibrinopurulenta, necrosante ou ulcerativa. A parede se torna espessada com edema e células inflamatórias, e a mucosa pode apresentar regiões de erosão e ulceração, placas de exsudatos aderidas, detritos necróticos e coágulos. Já na cistite crônica, a mucosa se encontra difusamente espessada e hiperplásica, com infiltração de células calciformes e linfoplasmocitárias, além de fibrose da lâmina da mucosa (CONFER e PANCIERA, 1998). O laudo histopatológico demonstrou traços de hemorragia e exsudação fibrinosa, com neutrófilos degenerados, trombos fibrinosos, e início de proliferação fibroplásica, indicando pontos marcantes de cistite aguda com início de cronificação.

Com a crescente onda de resistência bacteriana e a pequena classe de antibacterianos, novos métodos foram buscados para suprir essa demanda de forma que gere menos resistência com resultados iguais ou superiores (BENFORT et al., 2013, NASCENTE et al., 2019). A ação antimicrobiana do ozônio é comprovada desde a década de 80 com a eliminação de fungos, bactérias e vírus, devido entre outras

coisas ao seu alto potencial oxidativo, além de melhorar o fluxo sanguíneo e consequente oxigenação tecidual (NASCENTE et al., 2019; CLAVO et al., 2005).

Na medicina humana, como alternativa de tratamento associado o ozônio tem se revelado benéfico na forma de aplicação tópica intravesical no tratamento da cistite bacteriana, intersticial, induzida por radiação e na inibição de algumas células cancerígenas como câncer de mama e pulmão (TEKE et al., 2017). Com essas informações e existindo indicações para o uso, foi realizado o uso de ozônio intravesical neste caso, obtendo excelentes resultados.

Devido aos locais de estenose e obstrução uretrais diagnosticados no exame de radiografias, optou-se por realização da uretostomia perineal no presente caso.

A uretostomia em cão pode ser realizada na região perineal, escrotal, pré-escrotal e pré-púbica. Normalmente é realizada na região escrotal, onde a uretra é mais larga e superficial. A uretostomia perineal tem maior risco de assaduras ao redor área cirúrgica e porção caudal dos membros pélvicos (DA SILVA, 2008), entretanto devido a localização pré escrotal da estenose e obstruções uretrais, optou-se pela realização da uretostomia perineal no presente caso.

No paciente foi administrado 15mg/kg de amicacina diluída em 30mL de solução Ringer com Lactato, a cada 12 horas durante 27. A literatura é muito escassa sobre este tipo de uso, constando apenas dois casos relatados na pesquisa realizada. Em estudo feito por Wan et al. (1994), notou-se que o sulfato de gentamicina quando aplicado de forma intravesical, apresentou baixo risco de absorção sistêmica, porém este risco pode ser aumentado quando há inflamação grave.

A redução da leucocitose no decorrer do caso, confirmam mais uma vez a eficácia do tratamento realizado.

4. Conclusão

Os exames periódicos de urinálise, ultrassonográficos, hemogramas, cultura e antibiograma da urina; foram essenciais para diagnóstico e acompanhamento do caso. Os procedimentos cirúrgicos, associados ao tratamento tópico com solução ozonizada e solução de amicacina contribuíram para o sucesso do tratamento e resolução do caso.

REFERÊNCIAS

ABRAMS, P.; HASHAM, H.; TOMSON, C. et al. The use of intravesical gentamicin to treat recurrent urinary tract infections in lower urinary tract dysfunction. **Neurology and Urodynamics**, v.9999, p.1-8, 2017.

BAYRAK, O.; ERTURHAN, S.; SECKINER, I. et al. Chemical cystitis developed in experimental animals model: Topical effect of intravesical ozone application to bladder. **Urology Annals**, v.6, n.2, p.122-126, 2014.

BENFORT, G.; BELLASI, A.; RIVA, H. et. al. Ozone therapy: a potential adjunct approach to lower urinary tract infection? A case series report. **Japanese Association for Laboratory Animal Science**, v.66, n.3, p.191-198, 2017.

CLAVO, B.; GUTIÉRREZ, D.; MARTÍN, D. et al. Intravesical Ozone Therapy for Progressive Radiation-Induced Hematuria. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v.11, n.3, p.539-541, 2005.

CONFER, A.W.; PANCIERA, R.J. Sistema Urinário. **Patologia Veterinária Especial de Thomson**, 2 ed., Porto Alegre: 1998, cap.5, p.228-265.

DA SILVA, B. T. **A Uretrostomia escrotal com amputação de pênis em cão com hemangiossarcoma prepucial – relato de caso**. 2018. 41f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Santa Catarina, Curitibanos.

FERREIRA, M.C.; NOBRE, D.; DE OLIVEIRA, M.G.X. et al. Agentes bacterianos isolados de cães e gatos com infecção urinária: perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. **Atlas de Saúde Ambiental**, v.2, n.2, p.29-37, 2014.

KOGIKA, M.M. Infecção do trato urinário de cães. **Tratado de medicina interna de Cães e Gatos**, 1 ed., Rio de Janeiro: 2015, cap.166, p.4436-4458.

MUTTI, A.D. Uso de ozonioterapia no tratamento de cistite bacteriana e insuficiência renal crônica – relato de caso. **ARS Veterinária**, v.34, n.4, p.141-167, 2018.

NASCENTE, E. P.; CHAGAS, S.R.; PESSOA, A.V.C. et al. Potencial antimicrobiano do ozônio: aplicações e perspectivas em medicina veterinária. **Pubvet Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.13, n.9, p.1-14, 2019 .

NEYMARK, A.L.; NEPOMNYASHCHIKH, L.M.; LUSHNIKOVA, E.L. et al.

Microcirculation and structural reorganization of the bladder mucosa in chronic cystitis under conditions of ozone therapy. **Bulletin of experimental biology and medicine**, v.156, n.3, p.399-405, 2014.

RIBEIRO, R. A. C.; LIMA, A. M. C.; GOMES, D. O. **Avaliação da formação de biofilme por bactérias isoladas de amostras de urina de cães com cistite**. 2017.

25 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) –

Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia.

SERAKIDES, R.; SILVA, J.F. Sistema Urinário. **Patologia Veterinária**, 2 ed., Rio de Janeiro: 2016, cap.5, p.460-532.

STALENHOEF, J.E.; VAN NIEUWKOOP, C.; MENKEN, P.H. et al. Intravesical Gentamicin Treatment for Recurrent Urinary Tract Infections Caused by Multidrug Resistant Bacteria. **The Journal of Urology**, v.201, n.3, p.549-555, 2019.

TEKE, K.; OZKAN, T.A.; CEBECI, O.O. et al. Preventive effect of intravesical ozone supplementation on n-methyl-n-nitrosourea-induced non-muscle invasive bladder cancer in male rats. **Japanese Association for Laboratory Animal Science**, v.66, n.3, p.191-198, 2017.

TORRES, A.R.; COOKE, K. Intravesical instillation of amikacin for treatment of a lower urinary tract infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.245, n.7, p.809-811, 2014.

VASCONCELLOS, A.L. **Diagnóstico de cistite em cães – contribuição dos métodos de avaliação**. 2012. Jaboticabal, 71f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Curso de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, campus de Jaboticabal.

WAN, J.; KOZMINSKI, M.; WANG, S.C. et al. Intravesical instillation of gentamicin sulfate: In vitro, rat, canine, and human studies. **The Journal of Urology**, v.43, n.4, p.531-536, 1994.