

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

Otites externas em cães: análise de casos clínicos

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Raul Mikael Brites Gonçalves

Orientadora: Professora Doutora Justina Maria Prada Oliveira

Coorientadora: Professora Doutora Isabel Cristina Ribeiro Pires



Vila Real, fevereiro 2019

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

Otites externas em cães: análise de casos clínicos

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Raul Mikael Brites Gonçalves

Orientadora: Professora Doutora Justina Maria Prada Oliveira

Coorientadora: Professora Doutora Isabel Cristina Ribeiro Pires

Vila Real, fevereiro 2019

O conteúdo deste trabalho é da
inteira responsabilidade do autor

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a esta *Mui Nobre Academia* - à Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro e ao seu reitor, Professor Doutor António Augusto Fontainhas Fernandes.

A todos os professores e auxiliares que integram o Mestrado Integrado em Medicina Veterinária na Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro.

À Professora Doutora Justina Maria Prada Oliveira e à Professora Doutora Isabel Cristina Ribeiro Pires, minha orientadora e coorientadora, respetivamente, pelo apoio, ajuda e disponibilidade na realização desta dissertação de mestrado, sem vocês esta não seria possível.

A todos do Hospital Veterinário do Baixo Vouga obrigado pela receção no hospital, fazendo com que me sentisse em casa num ambiente que ao início me era estranho; a todos os médicos veterinários pelos ensinamentos e disponibilidade para transmitir novos conhecimentos teórico-práticos e a todos os enfermeiros e auxiliares pelos conhecimentos e disponibilidade para transmitir os mesmos as vezes que fossem preciso. Para além dos conhecimentos científicos, vocês ensinaram-me que a amizade e o bom ambiente de trabalho são fundamentais no bom funcionamento de um hospital.

Um obrigado especial à Dra. Carla Marrinhas, do Hospital Veterinário do Baixo Vouga, pela ajuda, paciência e por ter gentilmente cedido fotografias para a realização desta dissertação de mestrado.

A todos do Hospital Ars Veterinaria obrigado pelos conhecimentos transmitidos que no futuro serão, seguramente, importantes.

Aos colegas que tive o prazer de conhecer durante os meses de estágio, obrigado pelos momentos de companheirismo, vocês tornaram mais fácil a adaptação aos locais de estágio. Foi um prazer conhecer-vos e trabalhar ao vosso lado.

A todos os colegas do Mestrado Integrado de Medicina Veterinária com os quais tive a felicidade de conviver e estudar, este foram sem dúvidas os melhores anos das nossas vidas e mesmo que os nossos caminhos não se voltem a cruzar vocês estarão para sempre na minha memória. Não se esqueçam: "A UTAD é nossa (...)"

Um especial agradecimento aos meus colegas de casa, amigos para a vida, companheiros de estudo e de festa: Pedro Franco, Ricardo Borges, André Sousa, Tiago Ventura e Henrique Santos e claro, também à Sofia Portugal, Carolina Abrantes, Maria José e Catarina Quinteira; são vocês que levo comigo para todo o lado, criámos memórias e vivemos experiências inesquecíveis. Meus amigos e amigas, muito obrigado!

À minha família, ao meu pai Raul, à minha mãe Lurdes e ao meu irmão Tiago, sem

vocês nada disto era possível. Obrigado por apoiarem sempre as minhas decisões e acreditarem em mim apesar do meu “mau feitio”. Aos meus cães, Fox, Flash, Ísis e Nacho, companheiros de passeios e “cobaias” voluntárias de treinos de exames físicos.

RESUMO

As otites externas em animais de companhia, nomeadamente em cães, são uma das situações mais comuns com que os clínicos se deparam na clínica de pequenos animais e definem-se como inflamação do ouvido externo. No entanto, apesar de serem comuns, existem vários fatores como a sua etiologia multifatorial, diferenças anatómicas e de resposta individuais que levam a que seja difícil criar linhas orientadoras para o tratamento de otites e por isso o sucesso deste é altamente variável.

Neste trabalho foram descritos dezasseis casos clínicos, depois de um período de estágio de quatro meses no Hospital Veterinário do Baixo Vouga, com o intuito de analisar a abordagem a diferentes casos e a forma de optar pelas melhores opções de tratamento. Destes dezasseis casos dez foram cães com orelhas pendulares (62,5%), que é um fator predisponente para otites externas. Outro fator predisponente observado foi o aumento da humidade relativa do canal auditivo, mas isto apenas foi identificado num dos casos em que o animal teria estado em contato com água recentemente. Como causas primárias foram identificadas: atopia (25%), corpos estranhos (12,5%) e acumulação de cerúmen (12,5%) e como causa secundária a mais comumente identificada foi *Malassezia* spp. (62,5%), seguido de cocos (18,75%) e bacilos (6,25%), sendo que estas bactérias foram invariavelmente observadas em animais que também tinham sobrecrescimento de *Malassezia* spp. Dos casos clínicos apresentados, em nove, apenas foi possível identificar uma etiologia. Quanto ao tipo de tratamento, o mais comum foi combinar terapia tópica com sistémica (62%), seguido de apenas tratamento tópico (25%) e cirurgia ou outros procedimentos sob sedação (13%), não se tendo verificado nenhum caso em que se tenha apenas utilizado tratamento sistémico. Os produtos tópicos utilizados nestes casos foram: Osumnia® (5/16), Otoclean® (2/16), Easotic® (9/16), Otodine® (2/16), Cortavance® spray (1/16) e Omniotic® (1/16).

Palavras chave/ descritores: Cão; Dermatologia; Otites externas; Etiologia multifatorial; *Malassezia* spp.; Citologia auricular

ABSTRACT

Otitis externa, particularly in dogs, is one of the most common situations that clinicians encounter in small animal practice and it can be defined as an inflammation of the external ear canal. However, although they are so frequent, there are numerous factors that make it difficult to create guide lines for the treatment of otitis externa, such as multifactorial etiology, individual anatomical differences and different response to the same treatment. Therefore its success is highly variable.

In this study, were described sixteen clinical cases, after a four-month period of internship in "Hospital Veterinário do Baixo Vouga", in Portugal, with the objective of analysing different approaches to clinic cases and how to choose the best treatment option for each animal. Of the sixteen cases, ten were dogs with pendulous ears (62,5%), which is recognized as a predisposing factor of otitis externa. Another predisposing factor observed was increased relative humidity of the ear canal, but this was only identified in one case in which the dog had been in contact with water recently. As primary causes were identified the following: atopic dog (25%), foreign bodies (12,5%) and increased accumulation of cerumen (12,5%). As secondary cause the most commonly identified was the overgrowth of *Malassezia* spp. (62,5%), followed by coccus (18,75%) and bacilli (6,25%), also these last two were always observed in ears with *Malassezia* spp. overgrowth. Of the sixteen clinical cases in nine there was identified only one etiology. As for the treatment, the most common was to combine topical and systemic therapy (62%), followed by only topical (25%) and surgery/procedures under sedation (13%). Finally, the topical products used were the following: Osumnia® (5/16), Otoclean® (2/16), Easotic® (9/16), Otodine® (2/16), Cortavance® spray (1/16) and Omniotic® (1/16).

Keywords: Dogs; Dermatology; Otitis externa; Multifactorial etiology; *Malassezia* spp.; Auricular cytology

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.2.	ANATOMIA	3
2.3.	ETIOLOGIA.....	7
2.3.1.	Causas primárias.....	7
2.3.2.	Causas secundárias.....	9
2.3.3.	Fatores predisponentes.....	12
2.3.4.	Fatores perpetuantes	13
2.4.	SINAIS CLÍNICOS	14
2.5.	DIAGNÓSTICO.....	15
2.6.	TRATAMENTO	19
2.6.1.	Limpeza do canal auditivo	19
2.6.2.	Compostos tópicos	20
2.6.2.1.	Ceruminolíticos.....	20
2.6.2.2.	Ceruminolíticos leves.....	21
2.6.2.3.	Antissépticos.....	22
2.6.3.	Princípios ativos: tratamento tópico e tratamento sistémico.....	25
2.6.3.1.	Corticosteroides.....	25
2.6.3.2.	Antibióticos.....	28
2.6.3.3.	Antifúngicos.....	34
2.6.3.4.	Antiparasitários	36
2.6.4.	Produto comerciais.....	38
2.6.5.	Ototoxicidade	40
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	41
3.1.	RAÇA, SEXO E IDADE	41
3.2.	HISTÓRIA PRÉVIA	41
3.3.	DIAGNÓSTICO.....	42
3.4.	SINAIS CLÍNICOS	42
3.5.	ETIOLOGIA.....	43
3.6.	TRATAMENTO	45
3.7.	COMPLICAÇÕES PÓS-TRATAMENTO	46
4.	DISCUSSÃO	47
5.	CONCLUSÃO	51
6.	BIBLIOGRAFIA	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Ilustração anatômica do ouvido do cão (adaptada de Njaa <i>et al.</i> , 2012).....	3
Figura 2 Pavilhão auricular direito. Tragus e incisura intertragica.....	4
Figura 3 Efeito do veículo e da formulação na potência das preparações tópicas (adaptado de Nuttall, 2014).....	26
Figura 4 Número de animais de cada raça observados.....	41
Figura 5 Frequência de cada sinal clínico.....	42
Figura 6 Pavilhão auricular: eritema (A1 e A2); estenose (B1 e B2) (fotografias gentilmente cedidas por Hospital Veterinário do Baixo Vouga).....	43
Figura 7 Frequência de cada etiologia.....	44
Figura 8 Observação de citologia: Malassezia spp. (A e B) (fotografias gentilmente cedidas por Hospital Veterinário do Baixo Vouga).....	44
Figura 9 Observação de citologia: sobrecrecimento bacteriano (A) (fotografias gentilmente cedidas por Hospital Veterinário do Baixo Vouga); Bacilos (B) (Angus, 2016).....	44
Figura 10 Tipos de tratamento.....	45
Figura 11 Frequência de utilização de diferentes produtos comerciais tópicos.....	46

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Lista de produtos comerciais disponíveis no mercado e referente composição.....	38
---	----

1. INTRODUÇÃO

A dermatologia é uma das muitas especialidades dentro da área da Medicina Veterinária e atualmente, esta é uma das áreas mais comuns na prática clínica. Geralmente os problemas dermatológicos resultam em lesões e sinais clínicos externos facilmente percebíveis, que fazem com que o tutor leve o animal a ser visto por um médico veterinário.

O ouvido é um dos locais anatómicos onde é comum ocorrerem alterações, nomeadamente no ouvido externo, podendo estas alterações originar otites externas. Otite externa define-se como uma inflamação do canal auditivo externo com ou sem infeção, sendo uma doença com etiologia multifatorial (Fraser *et al.*, 1961). Existem assim, várias causas primárias, secundárias e fatores predisponentes e perpetuantes que podem estar envolvidos no desencadeamento dos processos que levam ao aparecimento de otite em cães.

As otites são uma das razões mais comuns de visita ao veterinário, representando aproximadamente 10%-20% das consultas veterinárias (Logas, 1994; Angus, 2004; Cole, 2004; Miller *et al.*, 2013). Isto deve-se ao ouvido ter características que facilitam a inflamação, tais como ser um canal estreito que se encontra no sentido da gravidade, promovendo a acumulação de detritos, e também ser um local em que há bastantes secreções glandulares. Apesar disso o microclima do ouvido normal é relativamente estável, mas é facilmente alterado por fatores externos, o que pode levar, por exemplo, a que haja sobrecrecimento bacteriano.

Apresenta-se assim, como um problema desafiante pois exige ao clínico saber realizar e interpretar vários métodos de diagnóstico e também exige que se procure investigar todas as causas que possam estar a causar ou perpetuar a otite externa em cada caso. Por fim, de forma a instaurar um tratamento adequado, todas estas variáveis devem ser ponderadas, pois caso contrário a probabilidade do tratamento falhar e haver recidivas é bastante elevada.

Atualmente existem no mercado inúmeros produtos tópicos que podem ser utilizados nos casos de otite externa. Cabe, assim, ao Médico Veterinário escolher aquele(s) que melhor se adequa a cada caso, sendo que por vezes estes não são suficientes e um tratamento mais agressivo tem que ser utilizado, nomeadamente recorrer a tratamento sistémico.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.2. ANATOMIA

O ouvido canino pode ser dividido em pavilhão auricular, canal auditivo externo, ouvido médio e ouvido interno, como se ilustra na figura 1.

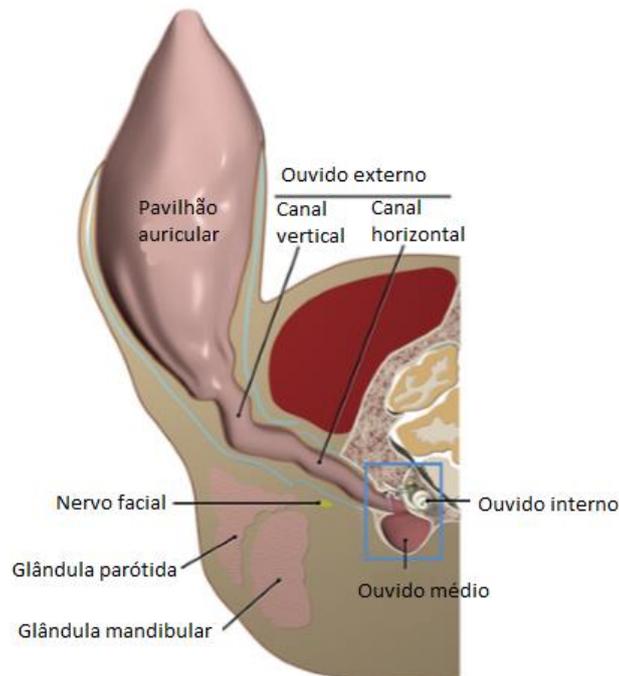


Figura 1 Ilustração anatômica do ouvido do cão (adaptada de Njaa *et al.*, 2012)

O pavilhão auricular tem várias funções, como proteger o canal auditivo externo, captar ondas sonoras e transmiti-las para a membrana timpânica e ossículos auditivos (Cole, 2010). A sua conformação depende da raça do animal e geralmente a sua classificação divide-se em pendulares ou eretas. A pele do pavilhão encontra-se coberta por pelos no seu lado convexo e no seu lado côncavo tem pelos em menor quantidade e glândulas sebáceas e sudoríparas (Cole, 2010). O pavilhão auricular encontra-se numa posição dorsolateral ao olho enquanto que a membrana timpânica e o ouvido médio encontram-se ventrocaudais ao mesmo (Njaa e Tabacca, 2012). O tragus é uma estrutura cartilaginosa que forma o bordo lateral do canal auditivo e caudalmente a este encontra-se o antitragus. Estas duas estruturas estão separadas por uma incisura que pode ser utilizada como referência anatômica para guiar o otoscópio, a incisura intertragica (Njaa *et al.*, 2012). Esta pode ser observada na figura 2.

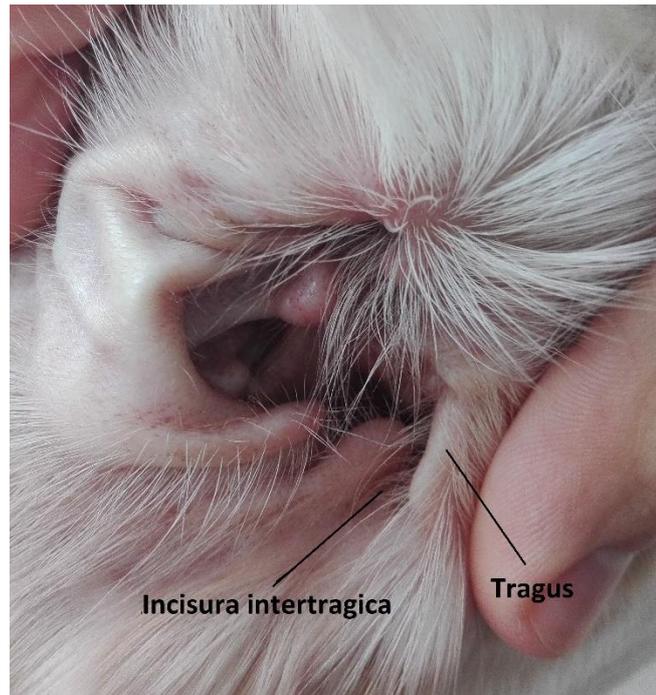


Figura 2 Pavilhão auricular direito. Tragus e incisura intertragica (original do autor)

Tanto o pavilhão auricular, como o canal vertical, e parte do canal horizontal são formados por cartilagem auricular e a partir do orifício do canal auditivo externo esta cartilagem começa a afunilar (Cole, 2010; Miller *et al.*, 2013; Njaa *et al.*, 2012). O canal auditivo externo divide-se em vertical e horizontal. A porção vertical origina-se no pavilhão auricular e estende-se ventralmente até ao ponto em que se desvia medialmente. A partir desse ponto passa a ser chamado de canal horizontal até atingir a membrana timpânica. No canal vertical existem dobras de cartilagem, as projeções auriculares, que separam o canal vertical do horizontal e impedem a observação do canal horizontal e membrana timpânica no exame otoscópico (Cole, 2010). Através da tração dorsal e lateral do pavilhão auricular, as projeções ficam dispostas de forma a conseguir observar as estruturas que se seguem ao canal vertical. O canal horizontal é constituído por cartilagem auricular e anular (Cole, 2010).

Na pele do canal auditivo externo encontram-se glândulas sebáceas e ceruminosas. A pele do ouvido está constantemente a produzir secreções glandulares e células de exfoliação e é esta emulsão de células epiteliais queratinizadas descamadas e secreções de glândulas que formam o cerúmen. Acredita-se que este tem função protetora pois foram identificadas imunoglobulinas A, G e M no cerúmen canino (Huang *et al.*, 1993). Assim, o cerúmen é definido como uma mistura de células descamadas, óleo, ácidos gordos livres, ésteres, imunoglobulinas e proteínas que funcionam, em condições normais, como proteção do canal auditivo (Huang *et al.*, 1994).

O pH que se verifica no canal auditivo de cães sem otite varia entre 4.6-7.2 (média 6.1 em machos e 6.2 em fêmeas). No caso de otite externa aguda este valor tem uma média de 5.9 e em casos de otite crónica o valor do pH situa-se numa média de 6.8. Assim, pode-se concluir que em otites externas agudas o valor do pH tende a diminuir ou seja, o ambiente do canal auditivo torna-se mais ácido, isto pois em ouvidos com otite as secreções das glândulas ceruminosas constituem a maioria do cerúmen, tendo estas propriedades ácidas (Cole, 2010). Já nas otites crónicas o valor do pH tende a ser mais alto que em ouvidos sem otite, o que favorece o crescimento de bactérias como *Pseudomonas aeruginosa*.

O ouvido externo termina na membrana timpânica e distalmente à mesma existem pelos que em alguns casos podem servir como ponto de referência para encontrar a membrana (Njaa *et al.*, 2012). Os cães da raça Cocker Spaniel tendem a ter mais folículos pilosos no canal horizontal quando comparados com outras raças (Stout-Graham *et al.*, 1990).

A membrana timpânica é uma estrutura epitelial com três camadas epiteliais, que separa o ouvido externo da cavidade do ouvido médio. O aspeto normal de uma membrana timpânica é côncavo e translúcido, com uma área dorsal em forma de C de cor branca, que corresponde à ligação ao manúbrio do martelo (Njaa *et al.*, 2012). A membrana timpânica é dividida em 2 porções, a *pars flaccida* e a *pars tensa*. A *pars flaccida* é mais pequena e está adjacente ao manúbrio, enquanto que a *pars tensa* é a porção mais ventral que acaba no ponto mais distal da membrana timpânica. Esta membrana se for roturada tem a capacidade de se regenerar, estando completamente regenerada após 21-35 dias (Steiss *et al.*, 1992; Cole, 2010; Njaa *et al.*, 2012).

O mecanismo de limpeza do ouvido realiza-se através de um movimento da epiderme denominado migração epitelial. Este realiza-se no sentido centrífugo, da membrana timpânica para o exterior, e permite eliminar o cerúmen e a sujidade que possa estar aprisionada no ouvido externo (Michaels, Soucek, 1990; Tabacca, Cole, Hillier e Rajala-Schultz, 2011). É este mecanismo que impede que haja perda de audição por acumulação de cerúmen (Njaa *et al.*, 2012).

O ouvido médio consiste na cavidade timpânica, na parede medial da membrana timpânica, ossículos auditivos, ligamentos, músculos, nervos e o tubo auditivo. A limitar a cavidade timpânica temos lateralmente a porção timpânica do osso temporal e membrana timpânica, ventralmente a bolha timpânica, medialmente porção petrosa do osso temporal e dorsalmente porção petrosa e porção timpânica do osso temporal (Njaa *et al.*, 2012). Dorsalmente os ossículos auditivos (martelo, bigorna, estribo) formam uma cadeia de ossos e são a conexão entre o meio aéreo exterior e o meio fluído da perilinfa no ouvido interno (Njaa *et al.*, 2012).

A cavidade timpânica divide-se em três cavidades: dorsal, média e ventral. A dorsal, denominada recesso epitimpânico, é a de menor tamanho e é ocupada pela cabeça do martelo e pela bigorna. A cavidade média é adjacente à membrana timpânica e a cavidade ventral, que é a de maior dimensão, faz parte da bolha timpânica. No cão a zona ventral está em comunicação com a zona média pois o septo que as separa é pequeno e incompleto, podendo o compartimento ventral servir como reservatório para sujidade no caso de haver rotura da membrana timpânica (Miller *et al.*, 2013; Njaa *et al.*, 2012). No caso dos gatos este septo divide a zona média da ventral, pois este é quase completo. A comunicação entre estas duas cavidades, no gato, faz-se através de dois locais, um entre o septo e a porção petrosa do osso temporal e outro junto à janela coclear. Do ponto de vista clínico esta diferença anatómica entre o cão e o gato traduz-se na possibilidade de fazer flushing ótico de toda a bolha timpânica no caso do cão, não sendo isto possível em gatos (Njaa *et al.*, 2012).

A porção do osso temporal engloba algumas estruturas relevantes. A porção petrosa do osso temporal é o osso mais denso do corpo e forma a margem medial do ouvido médio. O promontório é uma protuberância óssea ventrolateral do osso temporal e rostralmente ao mesmo encontra-se a cóclea (Cole, 2010). A cóclea é constituída por uma série de compartimentos em espiral repletos de perilinfa (Cole, 2010).

O tubo auditivo (trompa auditiva) é, num ouvido normal, a única comunicação do ouvido médio para o exterior e faz-se através da nasofaringe. Tem como função equalizar a pressão entre os dois lados da membrana timpânica e divide-se em três partes: cartilaginosa (é proximal e abre-se na faringe), juncional (conexão entre a cartilaginosa e a porção óssea) e porção óssea. A entrada do tubo auditivo está obstruída atrás do palato mole, mas a contração dos músculos elevadores e tensores do palato abrem esta entrada (Njaa *et al.*, 2012).

Os ossículos auditivos (martelo, bigorna e estribo) transmitem e amplificam as vibrações da membrana timpânica para o ouvido interno (Cole, 2010). O martelo está em contato com a bigorna e com a porção petrosa do osso temporal (onde se encontra a cóclea). A membrana timpânica ao vibrar com ondas sonoras, que chegam pelo canal auditivo externo, transmite-as ao martelo e este para a bigorna e cóclea. A bigorna transmite as vibrações para o estribo, que está em contato com a janela vestibular, fazendo vibrar a perilinfa que está em contato com esta janela. Os músculos associados com os ossículos auditivos são o ms. tensor do tímpano que é inervado por um ramo do nervo trigémio e o ms. estapédio que é inervado por um ramo do nervo fácil. A sua função é proteger o ouvido médio de sons em alto volume, alterando a sua impedância. Para isso há contração destes músculos, o que leva a um aumento da tensão da membrana timpânica e à diminuição do movimento do estribo (Sims, 1988; Heine, 2004).

O ouvido interno encontra-se no labirinto ósseo da porção petrosa do osso temporal. Por sua vez o labirinto ósseo encontra-se a rodear o labirinto membranoso que está associado à audição e ao balanço (Cole, 2010). A cóclea está associada à audição e o sistema vestibular, com compartimentos preenchidos com perilinfa (sacúlo, utrículo e canais semicirculares), fornece informação ao cérebro sobre a orientação do corpo e da cabeça (Heine, 2004).

2.3. ETIOLOGIA

Os fatores e causas associados às otites externas devem ser identificados e classificados. Ao longo dos anos esta classificação foi alterada inúmeras vezes, no entanto nos dias de hoje, e como proposto por Griffin em 2010, dividem-se em causas primárias, secundárias, fatores predisponentes e perpetuantes, também conhecido como “PPSP System” (Griffin, 2010). As causas definem-se como doenças e/ou agentes que induzem o aparecimento de otites enquanto que os fatores são elementos da doença e/ou do animal que contribuem para o aparecimento, agravamento e perpetuação da otite externa, sendo estes uma das principais razões da falha do tratamento médico (Miller *et al.*, 2013).

2.3.1. Causas primárias

As causas primárias induzem diretamente otites em ouvidos normais e por isso podem ocorrer isoladas e mesmo assim induzir otite externa sem mais nenhum fator ou causa associada. Por vezes, podem não ser detetadas até que surja uma causa secundária que despolete sinais clínicos mais exuberantes e leve o tutor a procurar um Médico Veterinário, estando por isso muitas vezes associadas a infeções secundárias. Isto, pois, apesar das causas primárias iniciarem o processo de inflamação, este é depois intensificado pelas causas secundárias (Saridomichelakis *et al.*, 2007). Podem também estar associadas a doenças que afetam outras partes do corpo do animal, mas também se podem manter confinadas ao ouvido sem sinais clínicos noutras zonas (Murphy, 2001; Miller *et al.*, 2013).

Nem sempre é possível identificar a(s) causa(s) primária(s) presentes, sendo que num estudo com cem cães com otite externa, em 32% dos casos analisados não foi possível identificar a causa primária (Saridomichelakis *et al.*, 2007). Isto pode dever-se a situações específicas como por exemplo corpos estranhos de pequenas dimensões ou a causa primária ter sido resolvida por si só ou ser inidentificável. Mesmo nestas situações o cão pode apresentar sinais clínicos devido à presença de infeções secundárias. Nestes casos, a resolução das causas secundárias e dos fatores perpetuantes podem ser suficientes para o tratamento da otite externa, sem que nunca se consiga identificar a causa primária.

Os parasitas externos são uma das causas primárias associada a otite externa. Os mais comuns no aparecimento de otite externa são *Otodectes cynotis*, *Demodex canis* e *D.*

cati, *Sarcoptes scabiei*, *Notoedres cati*, *Otobius megnini*. (Murphy, 2001; Miller *et al.*, 2013). Destes parasitas, *O.cynotis* é o mais comum, tendo sido encontrados em 5-7% dos casos de cães com otite externa, em dois estudos distintos (Hill *et al.*, 2006; Saridomichelakis *et al.*, 2007). A sua identificação em cães nem sempre é fácil, apesar de estes serem visíveis na otoscopia, pois um número reduzido de parasitas pode provocar reações de hipersensibilidade ou podem ter sido destruídos pelo processo inflamatório (Miller *et al.*, 2013). Geralmente, os cães com otite externa por ectoparasitas apresentam prurido que pode ir de moderado a severo e exsudado de cor escura (Harvey *et al.*, 2017).

Outra causa primária de otite externa pode ser a presença de corpos estranhos no ouvido externo. Estes podem ser tudo que cause obstrução ou irritação do canal auditivo do animal, estando entre os mais comumente encontrados na prática clínica as praganas, areia e restos de medicamentos óticos, mas os tumores intraluminais, apesar de menos comuns, também estão incluídos neste grupo (Murphy, 2001; Saridomichelakis *et al.*, 2007). Nestes casos, por norma, a otite é unilateral, aguda e com dor severa e os sinais clínicos mais comuns são o abanar da cabeça e coçar o(s) ouvido(s) afetado(s) (Murphy, 2001). Se não houver intervenção imediata instala-se infeção secundária com presença de exsudado, tipicamente purulento, e também pode levar à rutura da membrana timpânica pela migração do corpo estranho (Saridomichelakis *et al.*, 2007; Miller *et al.*, 2013).

O aparecimento das praganas como causa de otite externa tem uma forte componente sazonal e em alguns casos a sua identificação pode ser difícil, pois com o tempo esta começa a degenerar e pode ser confundida com pelos ou pode estar coberta por cerúmen e não ser visível. Num estudo retrospectivo de otite externa realizado na Grécia, em cem casos analisados, doze foram devido a praganas, tendo sido a segunda causa primária mais frequentemente identificada neste artigo (Saridomichelakis *et al.*, 2007).

As doenças alérgicas ou hipersensibilidades são a causa mais comum de otite externa crónica em cães (Murphy, 2001). Outro estudo realizado em 2007 está de acordo com os dados mais antigos. Nesse estudo em cem casos de otite externa, 43% dos mesmos tinham como causa primária dermatite alérgica, entre as quais atopia e alergia alimentar (Saridomichelakis *et al.*, 2007). A hipersensibilidade pode ser por atopia, alergia alimentar ou alergias de contacto, sendo que a mais frequentemente associada a otite destes três fatores é a atopia (Saridomichelakis *et al.*, 2007).

Um estudo em 1981 revelou que 5% dos cães atópicos sofriam de otite externa, mas mais recentemente a prevalência de otite externa associada a dermatite atópica calcula-se que seja de 50-60% (Scott, 1981; Tarpataki *et al.*, 2006). Também se estima que 75% dos casos crónicos de otite externa estejam associados a atopia (Paterson, 2003). As otites por dermatite atópica estão, geralmente, associadas a pouco exsudado, mas com presença de

eritema e edema, sendo que os constantes episódios de inflamação levam a que ocorra progressão da estenose (Harvey *et al.*, 2017).

Quanto às alergias alimentares, sabe-se que em aproximadamente 80% dos cães com alergia alimentar há otite externa e que por vezes a presença de otite pode ser o único sinal desta hipersensibilidade (Harvey *et al.*, 1993; Rosser, 1993; Logas, 1994; Proverbio *et al.*, 2010; Miller *et al.*, 2013).

As alergias de contacto são a causa primária menos comum de otite (Murphy, 2001). Esta reação pode ser devido aos fármacos e/ou veículos utilizados para o tratamento da otite, como por exemplo, a neomicina ou o propilenoglicol (Griffin, 1993). Tipicamente, os animais, apresentam-se com eritema dorsal e ventral do orifício externo do ouvido, prurido e por vezes história de início de tratamento de otite recente, tendo havido pioria dos sinais clínicos (Miller *et al.*, 2013). Nas otites por alergia de contacto também é comum observar dermatite do lado côncavo do pavilhão auricular e lesões no canal vertical (Nesbit *et al.*, 1997).

As otites externas desenvolvidas por problemas de queratinização têm, geralmente, como causa primária doenças como o hipotiroidismo ou seborreia primária idiopática. Estas otites externas apresentam-se ceruminosas, com história de cronicidade e existem nestes casos sinais clínicos, para além da otite, que indicam que há uma doença que altera a função glandular (Miller *et al.*, 2013).

Por fim, uma causa primária que raramente é identificada é o trauma do conduto auditivo externo (Murphy, 2001). Isto porque as otites externas por trauma podem revelar-se após este ter ocorrido há meses ou anos e o seu diagnóstico definitivo realizar-se apenas por tomografia computadorizada (McCarthy *et al.*, 1995; Murphy, 2001).

2.3.2. Causas secundárias

As causas secundárias estão associadas principalmente a alterações no número ou tipo de microrganismos presentes e provocam exacerbação da inflamação em ouvidos já anormais ou estão associadas a fatores predisponentes (Miller *et al.*, 2013). As causas secundárias mais comuns de otite são bactérias e leveduras, mas também podem ser provocadas por outros fungos, apesar de estes serem menos comuns (Miller *et al.*, 2013). Por estarem frequentemente associadas a causas primárias e fatores predisponentes, o diagnóstico e tratamento das causas secundárias pode não ser suficiente para a resolução da otite externa, tendo que se abordar também os outros problemas concorrentes.

As bactérias presentes nas otites externas em cães podem ser gram-positivas (*Staphylococcus pseudointermedius*) ou gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp.) (Murphy, 2001). O sobrecrecimento bacteriano contribui para o aumento da severidade da inflamação e para a presença de sinais clínicos.

Geralmente, no início, instaura-se uma população de bactérias majoritariamente gram-positivas e com a evolução da otite esta população vai-se alterando para bactérias gram-negativas, especialmente *P. aeruginosa*, uma bactéria que é altamente prevalente em otites crônicas (Graham-Mize *et al.*, 2004; Steen e Paterson, 2012).

Das bactérias anteriormente referidas, *Staphylococcus pseudintermedius* é a mais comum em casos de otites externas em cães, mas não é a única do género *Staphylococcus*, também *S. aureus*, *S. schleiferi* e *S. hyicus* podem ser encontradas em ouvidos afetados (Lloyd, 2012).

As resistências de *S. pseudintermedius* variam consoante o local geográfico (Loeffler *et al.*, 2007). O gene *mecA* confere resistência a antibióticos β -lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos, designando-se *Staphylococcus* resistentes à meticilina (Gortel *et al.*, 1999; Loeffler *et al.*, 2007). A presença de bactérias resistentes a determinados fármacos não só são uma causa para falha do tratamento, mas também põem em risco a saúde do tutor (Guardabassi *et al.*, 2004). Um estudo em 2007, na Alemanha, com o objetivo de monitorizar as resistências de *S. pseudintermedius* *mecA* positivos, revelou que para estes doze isolados havia resistência a antibióticos da classe dos β -lactâmicos, à clindamicina e à enrofloxacin e suscetibilidade ao ácido fusídico, mupirocina, gentamicina e rifampicina (Loeffler *et al.*, 2007). Ou seja, são resistentes aos antibióticos que mais vezes são utilizados para tratamento sistémico em medicina de pequenos animais (Loeffler *et al.*, 2007).

O género *Pseudomonas*, nomeadamente *P. aeruginosa*, em casos de otite externa, é a bactéria mais refrataria ao tratamento e estima-se que possa estar presente em 35% dos casos de otite externa e média (Kiss *et al.*, 1997; Cole *et al.*, 1998). Isto deve-se às várias resistências adquiridas aos antibióticos mais amplamente utilizados em Medicina Veterinária e às resistências intrínsecas destas bactérias, nomeadamente a penicilinas, cefalosporinas, cloranfenicol e alguns aminoglicosídeos (Graham-Mize *et al.*, 2004; Mekic *et al.*, 2011). Esta bactéria também está associada a outras infeções para além das otites como dermatite, conjuntivite, infeção urinária e endocardite bacteriana (Mekic *et al.*, 2011). Como irá ser referido posteriormente, em casos de otite externa com infeção secundária por *Pseudomonas* spp., estas são resistentes a uma grande variedade de antibióticos e a melhor alternativa a estes casos tem sido utilizar terapia combinada. Um estudo comparou treze tratamentos diferentes sugeridos noutros artigos, tendo-se concluído que não há dados suficientes para suportar se estes eram viáveis ou não, pois nenhum teve grupos de controlo aleatórios. Também o fato de só existir um estudo a apoiar cada tratamento, revela-se insuficiente (Nuttall *et al.*, 2007).

Quanto a *Corynebacterium* spp., a sua patogenicidade no ouvido é questionável, tendo esta sido observada em culturas obtidas a partir de ouvidos externos e médios com e sem otite. Aliás, esta bactéria faz parte da flora normal dos ouvidos de cães e sempre que é encontrada em ouvidos afetados está associada a outra bactéria e/ou fungo (Grono *et al.*, 1969; Angus, 2004; Zdovc, 2004; Aalbæk *et al.*, 2010). Outra razão da questionabilidade da sua patogenicidade deriva do fato de esta ser eliminada sempre que os outros microrganismos presentes no ouvido são eliminados, mesmo que esta seja resistente ao fármaco utilizado para tal (Henneveld, Rosychuk, Olea-Popelka, Hyatt e Zabel, 2012). Assim, pode ser que *Corynebacterium* spp. seja uma bactéria oportunista que prolifera quando há inflamação, e que ao resolver as infeções concorrentes e diminuir a inflamação do ouvido, leve à sua resolução (Aalbæk *et al.*, 2010; Henneveld *et al.*, 2012). Num estudo de Henneveld *et al.*, em 81 culturas obtidas de ouvidos afetados, apenas duas delas não tinham, de momento, *Corynebacterium* spp. associada a outro agente patogénico. Estas duas culturas foram obtidas do ouvido de dois cães diferentes, em que um deles tinha sido previamente tratado com glucocorticoides e antibióticos tópicos e o outro com glucocorticoides e antibióticos tópicos e sistémicos, para outros microrganismos. Os sinais clínicos destes dois cães persistiram até à eliminação de *Corynebacterium* spp. Os autores do artigo referem que tais resultados poderão ter sido devido à presença de dermatite alérgica ou a uma estirpe de *Corynebacterium* spp. com maior potencial patogénico (Henneveld *et al.*, 2012).

O sobrecrecimento de fungos é uma causa secundária que também pode levar ao aparecimento de otite. Destes destaca-se uma espécie de leveduras, *Malassezia pachydermatis*, que nestes casos é a espécie mais comum do género *Malassezia* e que se encontra em 62% a 83% das otites com infeção, aparecendo muitas vezes em combinação com *Staphylococcus* spp. (Kiss, 1997; Crespo, Abarca e Cabanes, 2002; Angus, 2004). Esta espécie, *Malassezia pachydermatis*, não é só o microrganismo mais comum em otites, mas também em ouvidos saudáveis (Kowalski, 1998). Isto deve-se a este género ser comensal no cão e estar presente em 15%-49% dos cães sem otite, encontrando-se em vários locais do corpo como nos ouvidos, axilas, espaços interdigitais, vulva, prepúcio, dorso e sacos anais (Bond, Saijonmaa-Koulumies e Lloyd, 1995; Crespo *et al.*, 2002).

O sobrecrecimento de *Malassezia* spp. deve-se, geralmente, a mudanças no microclima do ouvido, como aumento da humidade após contacto com água, ou a alterações nas defesas do hospedeiro que levam a episódios alérgicos (Negre, Bensignor e Guillot, 2009). Como é uma levedura que se encontra também em ouvidos normais, a sua contagem por citologia é fundamental para obter um diagnóstico positivo de *Malassezia* spp. (Angus, 2004).

2.3.3. Fatores predisponentes

Os fatores predisponentes estão presentes antes de existir doença e aumentam o risco de desenvolvimento de otites externas. Sendo assim, por si só raramente causam doença, estando maioritariamente associados a fatores perpetuantes e causas primárias e secundárias, mas o sucesso do tratamento passa por reconhecê-los e se possível controlá-los (Murphy, 2001). A ação destes fatores no desenvolvimento de otite passa por estes alterarem o microclima do canal auditivo, facilitando assim o desenvolvimento de infecções oportunistas (Murphy, 2001).

A conformação das orelhas é tida como um fator predisponente no desenvolvimento de otites externas. Alguns fatores estão associados a uma maior incidência de otite externa, como orelhas pendulares, estenose congénita dos canais auditivos particularmente em algumas raças como o shar-pei e canais auditivos com mais pelos que o considerado normal (Rose, 1976; Hayes *et al.*, 1987; Lehner *et al.*, 2010). No entanto, em relação à presença de pelos existem opiniões divergentes, não sendo considerada como um fator predisponente em otites por alguns autores (Huang *et al.*, 1999; Huang *et al.*, 2009).

Outra raça com alterações congénitas do ouvido é o bulldog francês. Através de tomografia computadorizada é possível observar que animais desta raça têm, geralmente, um espessamento congénito das paredes da bolha timpânica (Belmudes *et al.*, 2017). Num estudo recentemente realizado no Reino Unido, em que foram analisados os dados referentes a 2228 bulldog franceses, a doença mais frequentemente observada nesta raça foi otite externa, tendo uma prevalência de 14% (O'Neill, 2018). Esta elevada prevalência deve-se a canais auditivos de menor lúmen e também a causas primárias, como a atopia, que são geralmente comuns nesta raça.

Segundo alguns autores, a variável predisponente que parece ser determinante no desenvolvimento de otite é a humidade relativa da pele do ouvido (Miller *et al.*, 2013). Assim, alguns fatores de risco são nadar, dar banhos frequentes, haver contaminação da água onde o animal nada e a humidade relativa do ambiente (Murphy, 2001; Miller *et al.*, 2013). A contaminação dos canais auditivos pode ser por bactérias que se encontrem na água ou pela exposição do ouvido a produtos irritantes durante longos períodos de tempo, como por exemplo champô que tenha entrado no ouvido e não se tenha procedido à sua lavagem (Murphy, 2001; Miller *et al.*, 2013).

Outro fator predisponente são doenças obstrutivas do canal auditivo. A presença de massas neoplásicas nos canais auditivos altera a migração epitelial, formando-se um foco de acumulação de cerúmen, que predispõe ao sobre crescimento secundário de microrganismos (Miller *et al.*, 2013).

2.3.4. Fatores perpetuantes

Os fatores perpetuantes são alterações na anatomia e/ou fisiologia do ouvido (Miller *et al.*, 2013). Estas alterações desenvolvem-se como resposta dos tecidos à inflamação prolongada do ouvido e tipicamente estão associados a otite externa crónica, mas também podem ocorrer em casos agudos. A sua identificação e resolução é fundamental no tratamento de casos de otite pois se forem negligenciadas promovem o desenvolvimento de infeções secundárias e levam ao avanço da severidade da doença através da manutenção e exacerbação da inflamação (Miller *et al.*, 2013).

Nas otites crónicas, o prolongado tempo de inflamação estimula a pele do canal auditivo a sofrer várias alterações, entre as quais hiperqueratose epidérmica, edema, fibrose, hiperplasia e inflamação glandular ceruminosa (Fraser, 1961; Huang, Little e McNeil, 2009). Segundo Huang *et al.*, a proporção de glândulas sebáceas parece aumentar em ouvidos com otite quando comparados com ouvidos saudáveis (Huang *et al.*, 2009).

Estas alterações do espessamento da pele levam ao aparecimento de dobras cutâneas e estenose do canal auditivo, dificultando a limpeza efetiva e a aplicação de medicação tópica (Murphy, 2001; Miller *et al.*, 2013). A fibrose e calcificação daí resultantes pioram o nível de estenose e perpetuam ainda mais a inflamação, tornando cada vez mais difícil a limpeza e tratamento das infeções secundárias que se desenvolvem nas dobras cutâneas (Murphy, 2001). Todas estas alterações culminam em canais auditivos de reduzido diâmetro, alterações na composição do cerúmen e aumento da humidade dentro dos canais, tudo fatores que favorecem o sobrecrescimento de microrganismos (Harvey *et al.*, 2017). O momento a partir do qual estas alterações são irreversíveis não é conhecido e admite-se que apesar da estenose poder ser diminuída com corticosteroides, as alterações nas glândulas do ouvido são irreversíveis (Harvey *et al.*, 2017).

Também a membrana timpânica sofre alterações com o decorrer da otite. Geralmente, o aspeto de uma membrana anormal é opaca ou ligeiramente colorada, perdendo transparência e ficando mais espessa que o normal (Miller *et al.*, 2013). A sua visualização em cães com ouvidos normais pode ser difícil, isto devido à conformação do canal auditivo que é longo, curvado e afunilado, o que dificulta a observação da membrana timpânica. Para além disso, se existir otite externa com estenose, ainda é mais difícil a sua visualização (Gotthelf, 2004). Como referido anteriormente, a membrana timpânica é capaz de reepitelização após ser perfurada e por isso esta pode aparentar estar intacta e haver otite média, sendo que um estudo de Cole *et al.* detetou 71,1% de membranas timpânicas intactas em cães com otite média (Steiss *et al.*, 1992; Cole *et al.*, 1998; White, 1999). No entanto por vezes só ocorre epitelização das margens da ruptura e mantendo-se um orifício na membrana

timpânica que permite a entrada de cerúmen e microrganismos para ouvido médio (Miller *et al.*, 2013).

Assim sendo, as otites médias também atuam como fator perpetuante e em cães são, geralmente, uma extensão da otite externa através da membrana timpânica, mas também podem ser uma causa primária para otite externa (Murphy, 2001; Miller *et al.*, 2013). Um estudo indicou haver, para otite média, uma prevalência de 82,6% em cães com otite externa crónica (Cole *et al.*, 1998)

Quando a otite média é primária, é considerada um fator predisponente e resulta de infecções ascendentes nasais e respiratórias. Nestes casos o cão apresenta sinais clínicos respiratórios e/ou neurológicos. Eventualmente ocorre formação de um exsudado na membrana timpânica que leva ao aparecimento de otite externa e também pode ocorrer rotura da mesma (Miller *et al.*, 2013).

2.4. SINAIS CLÍNICOS

Geralmente os sinais clínicos variam consoante a(s) etiologia(s), mas os mais comuns são o abanar da cabeça e a presença de prurido e exsudado (Miller *et al.*, 2013). Outros sinais clínicos que podem estar presentes em cães com otite externa são eritema, mau odor, edema, otorreia, ulcerações, erosões, escamação, crostas, inclinação da cabeça, alopecia, pelos partidos e dor à palpação da cartilagem auricular. Quando o prurido é intenso podem verificar-se lesões na face e pavilhões auriculares devido ao animal se coçar em objetos e com os membros (Miller *et al.*, 2013; Harvey *et al.*, 2017).

Em 2014, Nuttall *et al.* sugeriu a utilização de uma tabela de valores (Otitis Index Scores) para melhor poder comparar os resultados entre estudos e a evolução de casos de otites externa. Nessa tabela são avaliados vários parâmetros clínicos, sendo que o canal vertical e o horizontal podem ser avaliados como um só, pois não foram encontradas vantagens em avaliá-los separadamente (Nuttall e Bensignor, 2014). A dor e o prurido foram retirados da tabela pois não foram considerados específicos para a resposta ao tratamento, sendo os parâmetros utilizados os seguintes: eritema, edema, erosão/ulceração e exsudado. A escala de 0-3 e a de 0-5 tiveram uma boa correlação de resultados, mas a de 0-3 foi considerada mais vantajosa por ser mais simples e rápida (Nuttall *et al.*, 2014). A utilização deste sistema de classificação apresenta várias vantagens. Tal como referido anteriormente facilita a comparação, por exemplo, entre tratamentos de diferentes estudos e permite avaliar a evolução de cada caso comparando os valores de cada parâmetro, para além disso é facilmente preenchida e apresentou uma boa especificidade e sensibilidade tanto para casos de otite como para ouvidos normais (Nuttall *et al.*, 2014).

2.5. DIAGNÓSTICO

O exame físico, exame otoscópico e citologia são essenciais para identificar as causas primárias e secundárias, fatores predisponentes e perpetuantes (Miller *et al.*, 2013).

A palpação do ouvido também pode ser realizada se o animal permitir. Nesta deve-se tentar avaliar a consistência, espessura e a flexibilidade dos canais horizontal e vertical do ouvido externo.

O exame otoscópico revela-se bastante importante e, geralmente, é o primeiro teste diagnóstico realizado em cães com suspeita de otite externa (Cole, 2004). Este teste permite observar se há corpos estranhos, massas, otite média, úlceras, inflamação, estenoses e a que nível se encontram, o tipo de lesões, o tipo de exsudado, estado da membrana timpânica e acompanhar o progresso do tratamento. É um teste realizado em todos os animais com otite externa e durante o acompanhamento do caso pode ser realizado inúmeras vezes (Cole, 2004). Se o problema for unilateral deve-se começar pelo ouvido saudável, utilizando um cone otoscópico diferente para cada ouvido ou desinfetando o mesmo, de forma a evitar infecções cruzadas. O mesmo se deve fazer em casos de otite bilateral, começando pelo ouvido que aparenta estar menos afetado (Murphy, 2001; Cole, 2004). Ao começar pelo ouvido saudável ou menos afetado permite ter uma melhor ideia de como é o ouvido normal de cada cão.

Por vezes não é possível realizar o exame otoscópico, ou pelo elevado grau de inflamação, estenose e dor apresentado pelo animal, ou pela presença de muito exsudado e cerúmen que não permitem uma visualização clara e inequívoca. Nestes casos é importante a administração de anti-inflamatórios, com o objetivo de diminuir a inflamação e a dor para níveis em que seja possível realizar o exame de forma segura e indolor para o animal, e realizar uma boa limpeza de forma a remover exsudado e cerúmen acumulado. O período de tempo até que haja diminuição da inflamação e da dor vai desde os 4 aos 14 dias e só após esta diminuição é que se deve fazer flushing ótico para retirar o excesso de exsudado e cerúmen (Murphy, 2001; Cole, 2004; Miller *et al.*, 2013).

Durante a realização do exame otoscópico devem-se registar as alterações que se observam. A presença da membrana timpânica raturada ou intacta também deve ser observada sendo, por vezes, necessário fazer flushing ótico profundo, sob-sedação, para a conseguir observar (Murphy, 2001; Cole, 2004).

O tipo de exsudado é uma forma de ter uma ideia dos fatores envolvidos na otite externa antes de realizar qualquer outro teste para além da otoscopia. Um exsudado cor de café e seco é típico de ácaros, já quando é castanho e húmido é típico de *Staphylococcus* spp. e fungos. Se for purulento e amarelado está, geralmente, associado a bactérias gram-negativas, como *P. aeruginosa*. Quando é amarelo e ceruminoso está associado a otite ceruminosa por vezes com sobrecrescimento de *Malassezia* spp. e quando há descargas

ceruminosas estas estão associadas a doenças de queratinização, doenças glandulares e a hipersensibilidade (Miller *et al.*, 2013). A presença de ulceração do canal auditivo externo está associada a infeções por bactérias gram-negativas, nomeadamente *P. aeruginosa* (Cole, 2004). Apesar das características do exsudado poderem dar uma ideia das causas da otite externa, deve-se sempre confirmar a presença destes microrganismos através da visualização de citologias realizadas a partir destes exsudados (Cole, 2004).

Atualmente já existem otoscópios de fibra ótica que permitem a captação de imagens em tempo real, tendo várias vantagens, como seja a melhor visualização do ouvido e permitir a visualização por várias pessoas ao mesmo tempo. Também permitem guardar imagens para a posterioridade (Murphy, 2001). Outra vantagem da utilização de vídeo otoscópios em relação a um otoscópio manual é estes terem canais para aspiração e flushing, para além de fórceps que permitem realizar biopsias ou recolher materiais aí presentes e também realizar miringotomias com apoio visual. No entanto, acarretam um maior investimento económico e a sua utilização em canais estenosados, gatos e cães de raças pequenas pode estar limitada pelo tamanho do aparelho (Nuttall *et al.*, 2004). Entre outras, algumas das marcas de vídeo otoscópios disponíveis são “Karl Storz”, “MedRx”, “OtoPet-USA” e “Welch Allyn”.

A citologia é um teste indispensável para confirmar a presença de agentes que provocam infeção e permite realizar decisões terapêuticas racionais, baseando-se neste teste diagnóstico (Angus, 2004). É fácil e rápida de realizar, permitindo o começo do tratamento adequado imediatamente e é importante na monitorização da resposta ao mesmo (Angus, 2004). Devido à sua facilidade e rapidez de resultados é o teste mais utilizado e geralmente é repetido durante o tratamento e antes da decisão de o parar. Em casos de otite unilateral deve-se realizar citologia do ouvido afetado e do ouvido normal, pois permite ter um termo de comparação e também detetar, se presente, otites em estádios precoces no ouvido sem queixa (Angus, 2004). Se houver otite bilateral, também se deve realizar citologia de ambos os ouvidos pois é esperado que haja diferenças significativas nos microrganismos presentes em cada ouvido (Cole *et al.*, 1998; Graham-Mize *et al.*, 2004).

A recolha deveria ser feita no canal horizontal, pois um estudo refere que é clinicamente mais relevante que o material retirado do canal vertical, no entanto em cães não sedados pode ser muito difícil (Chickering, 1988). Assim, geralmente, utiliza-se a junção do canal vertical e horizontal como um bom local de recolha. Após recolha da(s) amostra(s) e sua colocação numa lâmina procede-se à coloração da(s) mesma(s). A mais utilizada é a coloração de Romanowsky (Diff-Quik®) que consiste em três soluções. Esta é simples, rápida e fácil de realizar (Angus, 2004).

As citologias são reproduzíveis e, portanto, a realização de uma citologia em cada momento do tratamento é suficiente (Lehner *et al.*, 2010), no entanto quando não há resposta

ao tratamento uma segunda citologia pode ser necessária. A fixação com calor das amostras não se revela importante, pois no caso de *Malassezia* spp. e segundo Griffin *et al.* não há alteração do seu número quando comparadas amostras com e sem fixação com calor (Griffin *et al.*, 2007).

Os microrganismos que se podem observar na citologia são cocos (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.), bacilos (*Pseudomonas* spp., *Proteus* spp.), fungos (*Malassezia* spp., *Candida* spp.) e parasitas externos (*Otodectes* spp.). Em caso de haver inflamação exsudativa, ulceração epitelial ou otite média também é possível observar bactérias fagocitadas e/ou leucócitos, o que indica a existência de infecção (Ginel *et al.*, 2002).

A contagem do número de microrganismos por campo serve para diferenciar situações de sobrecrecimento, do que pode ser considerado normal. Admite-se que uma contagem de cinco ou mais *Malassezias* por campo com objetiva x40, é considerado sobrecrecimento (Angus, 2004). No caso das bactérias, cinco ou menos bactérias é considerado normal enquanto que vinte cinco ou mais bactérias por campo de x40 é considerado sobrecrecimento anormal (Ginel *et al.*, 2002). A contagem do número de microrganismos deve ser inserida num grupo de fatores que contribuem para o diagnóstico, como sejam os sinais clínicos apresentados, outros achados citológicos e a otoscopia.

A citologia revela-se mais sensível na deteção de microrganismos que as culturas, pois em laboratório com condições ótimas de crescimento para microrganismos, mesmo que um microrganismo esteja em reduzido número vai crescer e ser apresentadas nos resultados da cultura ou pode haver falha no isolamento de bactérias relevantes para o caso (Angus, 2004; Graham-Mize *et al.*, 2004). Num estudo de Graham *et al.*, houve apenas consistência dos resultados entre citologia e cultura em 68% das amostras (Graham-Mize *et al.*, 2004). Sendo assim, a citologia dá uma representação mais sensível dos microrganismos responsáveis pela doença (Graham-Mize *et al.*, 2004) mas segundo alguns autores, o ideal é combinar os resultados da citologia e da cultura/testes de sensibilidade para orientar o tratamento no sentido correto (Griffin, 2001; Ginel *et al.*, 2002). No entanto, se só se puder fazer um destes testes deve-se priorizar a citologia (Angus, 2004).

A cultura de amostras retiradas do ouvido está indicada quando existe otite média, otite externa severa e crónica, há falha no tratamento empírico ou quando se vai realizar tratamento sistémico (Cole *et al.*, 1998). Também está indicada quando se observam células inflamatórias na citologia, nomeadamente leucócitos (Murphy, 2001; Miller *et al.*, 2013).

Antes de fazer cultura e testes de sensibilidade deve-se realizar *à priori* citologia. Isto pois a citologia para além de ser um método mais sensível, também é importante na pesquisa de bactérias e leucócitos (Murphy, 2001). No passado a cultura era mais realizada na presença de bacilos, mas com o aparecimento mais frequente de estirpes de *Staphylococcus*

pseudointermedius resistentes à meticilina, também é comum fazer na presença de cocos que se suspeitem ser deste tipo.

Os resultados dos testes de sensibilidade indicam a concentração inibitória mínima (“MIC” do inglês minimum inhibitory concentration) ou seja, a concentração mais baixa de um princípio ativo que inibe o crescimento da bactéria que está a ser testada. Quando o MIC de uma bactéria excede a quantidade de um princípio ativo que pode ser administrada com segurança ao animal, considera-se que esta é resistente a esse fármaco (Blondeau, 2009).

Os resultados das culturas e dos testes de sensibilidade devem ser ponderados, tendo em conta os sinais clínicos, história, otoscopia e citologia do animal. Isto, pois, vários estudos sugerem que os antibióticos indicados nem sempre resultam no tratamento sistémico de otite externa. Por exemplo, um estudo revelou uma diferença de sensibilidade a antibióticos de 70%, no mesmo ouvido e local para *Pseudomonas* spp. (Griffin, 2001). Outro estudo, demonstrou que há inconsistência entre laboratórios nas sensibilidades da mesma amostra de *Pseudomonas* spp. (Schick *et al.*, 2007). Também Graham *et al.* comparou culturas realizadas no mesmo ouvido e zona anatómica e encontrou diferenças significativas nos microrganismos presentes em 20% dos casos analisados. Nesse mesmo estudo bactérias provenientes do mesmo ouvido e zona apresentaram diferenças de sensibilidade em 20% dos casos (Graham-Mize *et al.*, 2004). A presença de várias estirpes diferentes e diferenças na forma como se realiza a cultura podem explicar estes resultados. Esta também pode ser a explicação para, por vezes, o antibiótico indicado pelas culturas não resultar no tratamento sistémico. Assim, devido às infeções polibacterianas e diferenças nas culturas entre ouvidos e localizações dentro do mesmo ouvido, Graham *et al.* sugere que se realizem várias culturas do mesmo ouvido (Graham-Mize *et al.*, 2004). Outro fator que se deve ter em atenção ao analisar os resultados das culturas e testes de sensibilidade é que apesar de ser possível fazer cultura de um grande número de estirpes de bactérias e fungos de uma amostra, os resultados não demonstram quais são os responsáveis pela infeção, pois como referido anteriormente as condições ideais de crescimento nas culturas podem proporcionar o crescimento de microrganismos presentes em número reduzido número e/ou pode haver falha no isolamento das bactérias responsáveis pela otite ou seja, as culturas não permitem distinguir bactérias que estão a provocar a infeção de bactérias comensais (Angus, 2004; Graham-Mize *et al.*, 2004; Miller *et al.*, 2013). Esta falta de repetibilidade representa um motivo de preocupação, pois influencia o sucesso do tratamento em alguns casos. Conclui-se assim que as diferenças de sensibilidade aos antibióticos variam consoante as estirpes, a área geográfica onde foi feito o estudo, com o laboratório onde é realizado o teste e com o local onde é retirada a amostra.

Outro problema da informação que obtemos das culturas e testes de sensibilidade, é que os resultados se correlacionam mal com a escolha do antibiótico tópico. Isto porque estes indicam a concentração do fármaco necessária em circulação para eliminar o microrganismo, concentração essa que é facilmente atingida através da medicação tópica. Outra razão é que nem todos os componentes dos produtos óticos estão representados nos perfis de sensibilidade (Morris, 2004). Assim, a realização de culturas e teste de sensibilidade quando o tratamento vai ser apenas tópico não é custo-efetivo (Murphy, 2001; Miller *et al.*, 2013).

Um teste de diagnóstico que raramente é realizado em casos de otite são biopsias. Geralmente não é recomendada, mas por vezes faz-se de lesões no pavilhão auricular e tem utilidade na determinação da causa primária quando esta não está bem esclarecida e quando existe uma doença dermatológica concorrente (Miller *et al.*, 2013).

2.6. TRATAMENTO

O tratamento depende das etiologias que forem identificados. Cada agente requer uma abordagem diferente e conseqüentemente um tempo de terapia e fármacos a utilizar diferentes. Como referido anteriormente as otites externas são uma doença multifatorial, apresentando muitas vezes várias etiologias e por isso os produtos utilizados no seu tratamento (Tabela 1) são uma combinação de vários princípios ativos (Kiss *et al.*, 1997).

O acompanhamento ao longo do tratamento, principalmente através de citologias e otoscopias, é fundamental e por isso a colaboração do tutor do animal é bastante importante no sucesso do mesmo, por exemplo na administração correta de produtos tópicos e limpeza do(s) ouvido(s). Outro fator que representa um desafio no tratamento, é que por vezes ao diminuir o desconforto do ouvido, o animal começa a agir como se estivesse bem antes do fim do tratamento, o que pode levar o tutor a não o realizar até ao fim. Por isso, é importante para o sucesso do tratamento que se garanta que este é realizado até ao fim.

2.6.1. Limpeza do canal auditivo

A limpeza do canal auditivo é fundamental no tratamento de otites externas, pois remove o excesso de cerúmen que predispõe o animal a infeções secundárias (Nuttall *et al.*, 2004). A limpeza também ajuda na ação de outros componentes tópicos do tratamento, pois ao remover o cerúmen e exsudados permite que estes fármacos entrem em contacto com o epitélio do canal auditivo, maximizando o seu efeito. O exsudado e a inflamação podem inativar certos componentes da medicação, como é o caso da polimixina B e da gentamicina (Rosychuk, 1994; Miller *et al.*, 2013). Para além disso, a limpeza do ouvido, permite uma melhor visualização do mesmo na otoscopia e remove fatores que promovem a inflamação

como exsudados, toxinas bacterianas, células degeneradas e ácidos gordos livres (Nuttall *et al.*, 2004).

Por vezes a limpeza pode ser suficiente para resolver a otite, como demonstrou Rème *et al.*, em que a limpeza como única terapia resultou numa boa resposta em 70%-86% dos animais (Rème *et al.*, 2006). Em cães com hipersensibilidade e/ou seborreia, a limpeza é benéfica na medida em que ajuda na manutenção do ambiente normal do ouvido. No entanto, limpeza excessiva pode causar maceração, alergias de contato, otite média, avulsão do canal auditivo, síndrome vestibular, surdez, síndrome de Horner e pode desencadear processos que levem ao aparecimento de otite em ouvidos saudáveis. Isto, pois, o aumento de humidade e maceração predis põem ao aparecimento de infeções (Nuttall *et al.*, 2004).

As limpezas de rotina são realizadas manualmente, mas estas não removem a sujidade mais aderida. Por isso, em casos em que todo o canal auditivo e o ouvido médio necessitam de ser limpos, pode ter que se recorrer à limpeza por flushing ótico profundo, sob sedação geral (Nuttall *et al.*, 2004). Por vezes, corpos estranhos de menores dimensões são eliminados quando se realiza uma limpeza mais aprofundada. A limpeza manual consiste em aplicar o líquido escolhido no canal auditivo e de seguida massajar o mesmo. Este tipo de limpeza pode ser realizada pelo tutor em casa, em intervalos de tempo que evitem maceração do ouvido (48h em 48h). No fim, o tutor pode limpar o líquido e materiais que tenham sido expulsos, mas apenas nas zonas visíveis do ouvido e nunca inserindo corpos estranhos no canal auditivo (Nuttall *et al.*, 2004).

2.6.2. Compostos tópicos

Existe no mercado uma grande variedade de produtos para limpeza do ouvido, podendo as suas características variar ao longo do tempo ou seja, a sua composição e concentrações serem alteradas ao longo do tempo conforme a decisão dos produtores. A escolha do mesmo também depende da disponibilidade de produtos que haja em cada clínica/hospital veterinário. Assim, é importante conhecer as propriedades de cada componente e quais as situações para as quais cada um está indicado. Os agentes de limpeza dividem-se, geralmente, em três categorias: ceruminolíticos, ceruminolíticos leves, antissépticos/secantes.

2.6.2.1. Ceruminolíticos

Os ceruminolíticos emulsificam o cerúmen e lípidos através da potente ação de detergentes e surfactantes. O ato de massajar o ouvido após a sua aplicação aumenta o seu efeito e estão indicados em casos em que os ouvidos apresentam exsudado purulento ou ceruminoso (Nuttall *et al.*, 2004; Miller *et al.*, 2013). Geralmente são irritantes e ototóxicos se

ficarem em contacto prolongado com a epiderme e por isso devem ser retirados após utilização. Geralmente, são utilizados 5 a 15 minutos antes de fazer flushing com soro fisiológico ou uma solução salina para diminuir a probabilidade de haver efeitos adversos. Em caso de rutura da membrana timpânica a sua utilização está contraindicada, no entanto por vezes só se pode comprovar a integridade da mesma após a utilização dos agentes. Se a rutura só for identificada após a utilização destes agentes deve-se fazer uma lavagem profunda para evitar efeitos ototóxicos (Miller *et al.*, 2013).

Entre os agentes ceruminolíticos mais comuns estão o dioctil sulfosuccinato de sódio ou de cálcio que são surfactantes potentes e emulsificantes efetivos. O oleato de polipéptido de trietanolamina é outro ceruminolítico potente que pode estar presente em produtos óticos.

O peróxido de carbamida é menos potente que os anteriores, no entanto ajuda a humidificar o ouvido e a sua ação liberta oxigénio. O seu efeito espumante ajuda na remoção de exsudados, principalmente os purulentos (Nuttall *et al.*, 2004). O lauril éter sulfato de sódio é um detergente e surfactante que tal como o peróxido de carbamida tem propriedades espumantes. Esta propriedade apesar de ajudar na remoção de exsudados e cerúmen e promover o arejamento do canal auditivo, pode causar ansiedade em animais mais nervosos (Nuttall *et al.*, 2004; Miller *et al.*, 2013).

O esqualeno é um precursor do colesterol e é encontrado naturalmente na pele e por essa razão é dos poucos ceruminolíticos que não necessita de ser retirado após a sua utilização (Mansfield *et al.*, 1997). No entanto, a sua eficácia em ouvidos com exsudado purulento é questionável (Nuttall *et al.*, 2004).

2.6.2.2. Ceruminolíticos leves

Os ceruminolíticos leves também dissolvem o cerúmen e têm propriedades antissépticas, podendo ser aplicados uma a duas vezes por dia (Harvey *et al.*, 2017). A sua ação varia entre ser mais antisséptica ou mais ceruminolítica. Geralmente, podem ser deixados no canal auditivo, sendo que o cão ao sacudir a cabeça remove o excesso de produto e o tutor pode limpar o líquido que sai pelo orifício do conduto auditivo.

Devido ao seu poder ceruminolítico leve são utilizados em ouvidos relativamente normais, levemente sujos e com odor, sem que haja otite externa (Miller *et al.*, 2013). Também são úteis na manutenção do microclima normal do ouvido depois da otite externa estar controlada e em casos de atopia canina, para manter um nível baixo de microrganismos e cerúmen. Podem ser utilizados todos os dias e desde o começo do tratamento para otite externa ou apenas serem utilizados depois de haver redução da inflamação (Nuttall *et al.*, 2004). Geralmente, uma ou duas vezes por semana são suficientes para manter o canal auditivo limpo e assim permitir a ação de outros componentes do tratamento, mas um estudo

refere que a aplicação diária de 1mL é efetiva na diminuição do cerúmen, eritema e microrganismos durante 14 dias seguidos, sem que se tenha registado efeitos secundários (Rème *et al.*, 2004).

Fazem parte desta classe o hidroxitolueno butilado, cocoamidopropil betaína, glicerina, hexametil tetracosano, óleos leves, monossacarídeos complexos, fitosfingosina e o propilenoglicol.

Os complexos monossacarídeos L-ramnose, D-galactose e D-manose inibem a adesão de microrganismos aos corneócitos da pele (Rème *et al.*, 2006). No entanto a sua eficácia anti adesiva contra *Pseudomonas* spp. revelou-se variável num estudo *in vitro*. O que pode explicar estes resultados é a dificuldade que existe de estudar a sua ação anti adesiva *in vitro*, e um estudo *in vivo* seria mais adequado neste caso (Steen e Paterson, 2012).

O propilenoglicol está associado a propriedades antibióticas de baixa potência e encontra-se na maioria dos produtos comerciais, podendo também ser considerado um antisséptico. No entanto é ototóxico e por isso deve-se ter precauções na sua utilização quando há rutura da membrana timpânica.

2.6.2.3. Antissépticos

Os antissépticos/secantes encontram-se muitas vezes associados a ceruminolíticos nos produtos comerciais. A sua ação seca o ouvido, previne maceração pela água e ajuda a controlar os microrganismos presentes no ouvido (Nuttall *et al.*, 2004; Miller *et al.*, 2013; Harvey *et al.*, 2017). Por essa razão podem ser utilizados profilaticamente em cães com tendência a desenvolver otites após estar em contacto com água. Estes agentes são normalmente álcoois ou ácidos e têm a vantagem de terem largo espectro antibiótico, são relativamente baratos e não promovem resistências a antibióticos (Miller *et al.*, 2013; Harvey *et al.*, 2017). Para além disso têm efeito aditivo ou sinérgico quando usados com outros antissépticos ou antibióticos (Farca *et al.*, 1997).

Entre os antissépticos/secantes estão o isopropil, hidróxido de alumínio, acetato de alumínio, clorexidina, para-cloro-meta-xilenol (cloroxilenol ou PCMX), propilenoglicol, clorito de sódio, enxofre e os ácidos acético, bórico, benzóico, láctico, málico e salicílico. A ação de alguns destes componentes consiste em baixar o pH do ouvido e isso só por si já é considerada ação antimicrobiana, como é o caso do ácido cítrico e do citrato de sódio (Swinney, Fazakerley, McEwan e Nuttall, 2008).

O álcool de isopropil tem propriedades antibacterianas e adstringentes (Larson *et al.*, 1991; Swinney *et al.*, 2008). Em 2008, num estudo *in vitro* de Swinney *et al.*, o álcool de isopropil aparentou ser um dos fatores presente nos produtos mais efetivos contra *M. pachydermatis* e *S. pseudointermedius* (Swinney *et al.*, 2008). Noutro estudo *in vitro*,

Pseudomonas spp. não se revelou consistentemente sensível ao álcool de isopropil (Steen e Paterson, 2012).

Um estudo reportou a interação entre uma solução de clorito de sódio e uma solução de ácido cítrico. Estas duas soluções reagem e formam compostos de clorito bioativos (gás de clorito e dióxido de clorito) que são bactericidas quando em contacto durante 15 segundos, no mínimo, para *P. aeruginosa* e *P. vulgaris*. Resultados *in vivo*, demonstram que há uma diminuição na contagem das culturas passados 14 dias de tratamento BID, sem que se tenha registado aparecimento de efeitos secundários (Strauss *et al.*, 2005).

O PCMX/cloroxilenol tem propriedades bactericidas de largo espectro, mas o seu uso *in vitro* contra *Pseudomonas* spp. revelou resultados variáveis, havendo estudos que reportam estas bactérias como resistentes ao mesmo (Denyer *et al.*, 1998). Divergentemente num estudo mais recente de Swinney *et al.*, o PCMX foi identificado como um dos componentes presente nos produtos comerciais com maior eficácia contra *P. aeruginosa*, *S. pseudointermedius* e *M. pachydermatis* (Swinney *et al.*, 2008).

A clorexidina é um bactericida potente tanto contra bactérias gram-negativas, como gram-positivas, no entanto relatos da sua ototoxicidade a concentrações elevadas colocaram em causa o seu uso tópico nos ouvidos de cães (Galle, 1985; Mansfield, 1990). Pensa-se que os efeitos adversos da sua administração possam advir da concentração que a clorexidina atinge dentro do ouvido, ou seja está dependente da sua diluição na solução e do volume administrado (Merchant *et al.*, 2015). A clorexidina numa concentração de 0,05% já apresenta efeitos antibacterianos de largo espectro revelou um estudo de Harvey *et al.*, não tendo, no entanto efeito contra *Pseudomonas* spp. (Harvey *et al.*, 2017). Outro estudo utilizou clorexidina a uma concentração de 0,2% em ouvidos com e sem membrana timpânica intacta e não foram obtidos resultados de ototoxicidade num período de 21 dias. A administração realizou-se BID e numa quantidade de sete gotas por administração, sublinhando a importância do volume administrado dever ter em conta a raça e tamanho do animal, neste caso eram Galgos (Merchant *et al.*, 2015).

O ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA) não é antibacteriano só por si, mas tem efeito sinérgico com antibióticos e outros antissépticos, funcionando como veículo, principalmente contra bactérias gram-negativas (Blue *et al.*, 1974; Farca *et al.*, 1997; Lambert *et al.*, 2004). Isto deve-se à sua capacidade para alterar a permeabilidade da membrana celular, particularmente das bactérias gram-negativas (Farca *et al.*, 1997; Ghibaud *et al.*, 2004; Swinney *et al.*, 2008).

O EDTA associada à trometamina (Tris-EDTA) aumenta o seu efeito quelante perante estas bactérias, no entanto as bactérias gram-positivas são mais resistentes tanto ao EDTA como à associação EDTA-trometamina, como sugerido num estudo em que não houve

diminuição do número de *Staphylococcus aureus* quando utilizada Tris-EDTA sem mais nenhum componente (Cole *et al.*, 2006). Noutro estudo em 1997, Tris-EDTA foi associada a um antibiótico e houve resolução dos sinais clínicos de otite externa em 7-15 dias, estando em concordância com um estudo mais recente que avaliou os efeitos, *in vivo*, de Tris-EDTA aliado a uma solução de digluconato de clorexidina a 0,15% (Otodine®) contra os microrganismos mais comuns em otites (Farca *et al.*, 1997; Guardabassi *et al.*, 2010). Nesse, o Otodine®, para além de ter sido bem tolerado durante 28 dias de aplicações no ouvido, também ajudou na resolução de otite externa crónica quando aliado à enrofloxacina. Sugerindo, assim, que haja um efeito sinérgico entre Otodine® e enrofloxacina no tratamento dos microrganismos utilizados neste estudo (Ghibaud *et al.*, 2004; Guardabassi *et al.*, 2010). Outro efeito interessante desta combinação é que para além de *Malassezia pachydermatis*, *Streptococcus canis* e *Corynebacterium auriscanis*, também estirpes de *Staphylococcus* resistentes à meticilina e de *P. aeruginosa* são sensíveis a este produto (Guardabassi *et al.*, 2010; Mendelsohn, 2014). Assim, Tris-EDTA aliada a um antibiótico apresenta-se como uma boa alternativa terapêutica contra estirpes de bactérias resistentes a alguns antibióticos e também minimiza a seleção de estirpes multirresistentes (Guardabassi *et al.*, 2010). Em casos em que o animal beneficia de flushing ótico, vários estudos, indicam Tris-EDTA como seguro para tal (Foster *et al.*, 1998; Nuttall *et al.*, 2004; Nuttall *et al.*, 2007).

O ácido salicílico tem propriedades queratolíticas a concentrações superiores a 2%, é bacteriostático e encontram-se em vários produtos de limpeza óticos (Nuttall *et al.*, 2004; Waller *et al.*, 2006).

O ácido láctico reduz o pH da solução mas também afeta os lipopolissacarídeos da membrana celular de bactérias gram-negativas, nomeadamente *P. aeruginosa*, *E. coli* e *Salmonella entérica*, tornando-as permeáveis (Alakomi *et al.*, 2000). A capacidade de alterar a membrana celular do ácido láctico é mais potente que a do EDTA, no entanto os seus potenciais efeitos ototóxicos são desconhecidos (Alakomi *et al.*, 2000; Nuttall *et al.*, 2004).

O ácido acético e o ácido bórico têm propriedades antibacterianas e antifúngicas, sendo efetivos no tratamento de infeções em otites externas (Mendelsohn *et al.*, 2005). Um estudo *in vitro* sugeriu que a combinação de ácido bórico a 0,5% e ácido acético a 0,5% é bastante efetiva contra *S. pseudointermedius* (Bensen, 1998). Outro estudo comparou a eficácia da administração de duas soluções, durante 14 dias BID, uma solução de ácido bórico-zinco e uma de ácido acético-zinco, em ouvidos com infeção por fungos. Nesse estudo a solução com ácido acético diminuiu a infeção, mas os tutores referiram que o animal sentia desconforto após a sua administração, podendo isto ser devido ao ácido acético causar irritação em ouvidos já danificados, piorando assim a inflamação. No caso da solução de ácido bórico, apenas um em doze ouvidos, aos quais foi administrada esta solução se registou uma

reação de dor moderada, tendo nos restantes havido, na contagem, uma diminuição significativa do número de microrganismos (Mendelsohn *et al.*, 2005).

2.6.3. Princípios ativos: tratamento tópico e tratamento sistémico

Os produtos utilizados no tratamento tópico têm as vantagens de ter efeito mais rápido e atingirem concentrações mais elevadas no local desejado que o tratamento sistémico (Tempera *et al.*, 2009). As concentrações atingidas quando se utilizam produtos tópicos, muitas vezes, não seriam seguras com tratamento sistémico e por isso e porque os compostos destes produtos muitas vezes não se encontram mencionados nos testes de sensibilidade, este tipo de tratamento pode ser realizado empiricamente, baseando-se apenas na otoscopia e citologia (Morris, 2004).

O tratamento sistémico é menos utilizado em otite externas. Assim, as indicações para tratamento sistémico são: *Otodectes cynotis*, otite média, doença proliferativa que obstrua mais de 50% do lúmen do canal auditivo, o tutor não é capaz de administrar a medicação tópica, efeitos adversos observados após administração da medicação tópica, medicação tópica não resolveu a otite e quando há descargas supurativas (Angus, 2004; Miller *et al.*, 2013).

No caso do tratamento tópico, existem vários produtos disponíveis no mercado (Tabela 1), sendo que a maioria são uma combinação de vários compostos e a sua seleção depende do efeito desejado. Os principais são: corticosteroides, antibióticos e antifúngicos. Alguns também são antiparasitários, tendo como alvo *Otodectes cynotis*, apesar de um estudo ter indicado que *Otodectes cynotis* responde igualmente bem a produtos tópicos com ou sem antiparasitários (Engelen *et al.*, 2000). A terapia tópica tem uma taxa de sucesso de 40% a 100% (Miller *et al.*, 2013). Esta amplitude de sucesso deve-se a este estar dependente de vários fatores como o tipo de otite que se pretende tratar, a estirpe do(s) microrganismo(s) envolvidos e a complacência do tutor, o que torna a taxa de sucesso bastante variável.

Como referido anteriormente, os produtos comerciais contêm um ou mais princípios ativos, veículos, solubilizadores, estabilizadores e surfactantes e existem várias combinações disponíveis no mercado (Tabela 1). O veículo é importante nesta combinação pois maximiza a solubilidade do(s) princípio(s) ativo(s), mantém a atividade do(s) princípio(s) o máximo possível e minimiza a absorção sistémica (Morris, 2004). Os mais comuns são água (pH ajustado), demulcentes e emolientes (Wilcke, 1988).

2.6.3.1. Corticosteroides

Os corticosteroides têm efeitos anti-inflamatórios, antipruríticos, diminuição do exsudado, atrofia glândulas sebáceas, diminuição das secreções glandulares, diminuem o

tecido cicatricial e as alterações proliferativas. Tudo isto leva a uma melhor ventilação e escoamento do ouvido e ao restauro da anatomia e função normal do ouvido (Miller *et al.*, 2013). Entende-se, por isso, a razão de estarem presentes em bastantes produtos tópicos, apresentando-se em diferentes concentrações e associados a diferentes veículos e formulações, o que influencia a sua potência, como se ilustra na figura 3 (Nuttall, 2014).

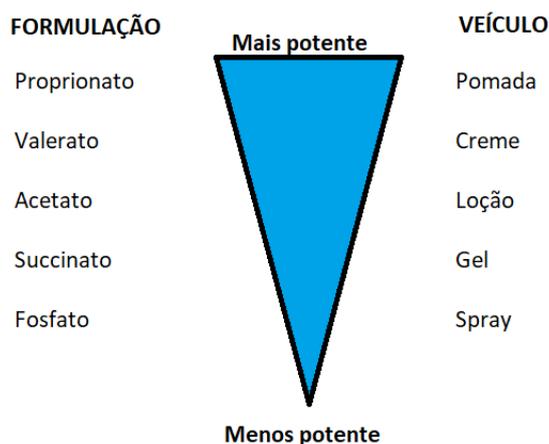


Figura 3 Efeito do veículo e da formulação na potência das preparações tópicas (adaptado de Nuttall, 2014)

Os corticosteroides tópicos têm a vantagem de serem administrados diretamente no local afetado e de produzirem menos efeitos sistêmicos, no entanto só são efetivos em casos de inflamação leve a moderada (Nuttall, 2014). Apesar de todas as vantagens dos glucocorticoides tópicos no tratamento de otite, estes estão também associados a alguns efeitos adversos. As preparações tópicas foram demonstradas provocar supressão da adrenal (supressão hipotalâmica-pituitária-adrenal) até 2 a 4 semanas após a sua administração e também reações de contacto (Walsh *et al.*, 1993; Ghubash *et al.*, 2004; Aniya *et al.*, 2008).

Em casos de tratamento prolongado devem-se utilizar produtos com menor concentração. A dexametasona a uma concentração de 0,1% leva ao aparecimento de efeitos secundários, como elevação das enzimas hepáticas e supressão adrenal (Aniya *et al.*, 2008). No entanto, a dexametasona a 0,01%-0,05%, que é geralmente utilizada para controlar otites alérgicas ou em casos de otite por *Malassezia* spp., não causa supressão da adrenal nem alterações das enzimas hepáticas após duas semanas de tratamento (Aniya *et al.*, 2008). Um estudo, concluiu que, a dexametasona em animais de laboratório diminui os efeitos das

endotoxinas, e por isso tem interesse especial em casos de otites média por *P. aeruginosa* (Takeuchi *et al.*, 2000).

A mometasona e aceponato de hidrocortisona, são corticosteroides, que têm efeito potente, mas são considerados mais seguros, pois têm efeito sistêmico mínimo (Nuttall *et al.*, 2009; Rème *et al.*, 2010). No caso do aceponato de hidrocortisona deve-se ao seu metabolismo ocorrer na pele, causando menos efeitos sistêmicos adversos que outros corticosteroides. Assim, quando disponíveis a sua utilização deve ser ponderada pois têm menos efeitos secundários (Reeder *et al.*, 2008; Nuttall *et al.*, 2009).

Os corticosteroides têm efeitos desejáveis em quase todos os casos de otite externa, pelos motivos apresentados anteriormente, e por isso deve-se pesar os efeitos adversos e os benéficos e decidir, para cada caso, se a sua utilização é vantajosa, pois os corticosteroides tópicos mais potentes podem causar efeitos adversos semelhantes aos corticosteroides sistêmicos. Isto pode-se dever à sua absorção em tecidos inflamados ser maior (Ahlstrom *et al.*, 2011). Também o estado em que se encontra o ouvido é um fator importante na ponderação da sua utilização, pois quando há rutura da membrana timpânica os corticosteroides atrasam a sua regeneração, como demonstrado num estudo em chinchilas em que foi administrada dexametasona BID durante sete dias e 67% dos animais não foi capaz de regenerar a membrana timpânica (Antonelli *et al.*, 2009). Este estudo está em concordância com outros estudos que sugerem que os corticosteroides estão associados a um anormal desenvolvimento de feridas (Barbull *et al.*, 1995).

Os corticosteroides sistêmicos estão indicados quando há otite externa edematosa e inflamada e quando o canal auditivo está obstruído em mais de 50% do seu lúmen. A sua utilização também deve ser ponderada quando os glucocorticoides tópicos não diminuíram a inflamação ou quando se pretende um efeito anti-inflamatório potente a curto prazo, ou seja, quando há estenose severa, fibrose severa e hiperplasia (Miller *et al.*, 2013). Por vezes, também pode ser utilizada como primeira abordagem ao ouvido e quando a inflamação e dor diminuírem faz-se a transição para medicação tópica.

A prednisona ou a prednisolona, durante uma a três semanas para controlar a inflamação e a estenose, normalmente são suficientes. Alternativamente também se pode utilizar a metilprednisolona, isto no que toca a corticosteroides com potência moderada (Miller *et al.*, 2013). Geralmente, utiliza-se prednisona/prednisolona a uma dose mais alta (1-2mg/kg PO) durante alguns dias (4-7 dias) e quando houver diminuição da estenose e inflamação diminui-se a dose para 0,5-1mg/kg PO (Nuttall, 2014). Devido à sua potência, estes corticosteroides, também são úteis no controlo de casos em que é necessária a sua administração durante longos períodos de tempo, utilizando-se a menor dose possível que previna recorrência dos sinais clínicos (Nuttall, 2014).

Em casos mais severos recorre-se a fármacos deste grupo mais potentes, como seja a triancinolona, dexametasona ou betametasona (Nuttall, 2014).

A triancinolona acetona utiliza-se numa dose de 0,1-0,2mg/kg PO SID, durante 4 a 7 dias e de seguida em dias alternados até o tecido proliferativo ter diminuído ou ter deixado de haver evolução favorável (Miller *et al.*, 2013). A ação da triancinolona passa por inibir a atividade dos fibroblastos e síntese de colagénio, o que leva à diminuição da estenose do canal auditivo (Nuttall, 2014).

A utilização de corticosteroides sistémicos apesar de bastante útil em casos de otites tem vários efeitos adversos, desde os mais agudos até aos que se apresentam devido à administração prolongada dos mesmos. Os efeitos agudos para os quais o médico veterinário deve alertar o tutor do animal são poliúria/polidipsia, polifagia, aumento do peso, alterações comportamentais e fraqueza muscular. A longo prazo as consequências da sua utilização são hiperadrenocorticismos iatrogénicos, hipertensão, diabetes *mellitus*, infeções do trato urinário, entre outros (Lorimier *et al.*, 2016; Davidson, 2016).

Geralmente, utilizam-se corticosteroides mais potentes no início do tratamento, por ventura sistémicos, e com o avançar positivo do tratamento da otite e caso se tenha que prolongar o tratamento altera-se para outro menos potente, que seja tópico, sendo que a monitorização do animal é importante para detetar efeitos secundários da sua administração (Nuttall, 2014).

2.6.3.2. Antibióticos

Os antibióticos tópicos estão indicados quando há infeção ou sobre crescimento de bactérias, tendo a vantagem de se conseguir atingir concentrações mais elevadas topicamente do que no tratamento sistémico, pois a não ser que o epitélio do canal auditivo esteja ulcerado extensivamente é pouco provável que a medicação sistémica atinja concentrações terapêuticas no ouvido (Morris, 2004). Normalmente a escolha do antibiótico é empírica, baseando-se na citologia e no exame otoscópico do local afetado para escolher o/os antibiótico(s) mais adequado(s). As infeções e o sobre crescimento bacteriano são muitas vezes polibacterianas, o que nem sempre facilita a escolha do antibiótico mais adequado (Morris, 2004).

Por vezes a antibioterapia sistémica pode ser necessária. Esta está indicada em casos de otite média bacteriana, otite externa crónica e recorrente e quando há envolvimento do epitélio com infeção e ulceração do mesmo (Cole, 2014). A escolha inicial do antibiótico baseia-se nos resultados da citologia e posteriormente os resultados dos testes de suscetibilidade ajudam a direcionar melhor a antibioterapia escolhida (Cole, 2014).

Como referido anteriormente o cocos mais comum em otites externas e médias é *Staphylococcus pseudointermedius*. O antibiótico sistémico que empiricamente é selecionado encontra-se na classe das cefalosporinas, como a cefalexina, ou na classe das penicilinas, como a amoxicilina que normalmente está associada ao ácido clavulânico (Miller *et al.*, 2013; Cole, 2014). No caso de infeções mistas bacterianas (presença de cocos e bacilos) as opções de tratamento incluem a classe das fluoroquinolonas ou a combinação de trimetopim-sulfadiazina. A observação de bacilos na citologia indica que o microrganismo mais provável é *P. aeruginosa*. Nestes casos a escolha do antibiótico foca-se na classe das fluoroquinolonas (nomeadamente ciprofloxacina e marbofloxacina) e/ou dos antibióticos aminoglicosídeos (gentamicina e amicacina), mas em situações de *P. aeruginosa* multi-resistentes deve-se considerar a utilização de antibióticos β -lactâmicos. No entanto a sua utilização deve ser bem ponderada, pois para além de requererem administração parental, são bastante dispendiosos e podem provocar efeitos secundários graves como convulsões. Os β -lactâmicos utilizados incluem: iminipem, meropeném, ceftazidima e ticarcilina (Cole, 2014).

Sempre que existe infeção primária ou secundária no ouvido externo, é recomendado que se utilizem antibióticos tópicos, sendo que, a maioria dos produtos, são uma combinação destes com antifúngicos e/ou corticosteroides. No entanto, a crescente preocupação com resistências bacterianas levou a que se reconsiderasse a sua utilização em otites, principalmente as resistências de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus* resistentes à meticilina. Atualmente, o rápido desenvolvimento das resistências a antibióticos representa um problema que dificulta o tratamento e põe em causa a saúde pública (Tejedor *et al.*, 2002; Penna *et al.*, 2010).

A seleção do antibiótico tópico, passa por escolher um que tenha alta probabilidade de eliminar todas as bactérias, minimizando o risco de se desenvolverem resistências. A escolha recaí, geralmente, nas fluoroquinolonas ou nos aminoglicosídeos. Estes devem ser aplicados a altas concentrações, especialmente quando têm um mecanismo dose dependente (Miller *et al.*, 2013). Um estudo sugeriu que o número de gotas recomendadas para cada produto pode não ser suficiente, especialmente em cães de maior porte. Nesse trabalho experimental, através de tomografia computadorizada foi calculada a área e o volume do canal auditivo de quatro cães, tendo estes, apresentado diferenças significativas entre si (Wefstaedt *et al.*, 2011).

Outro método sugerido para diminuir o risco de resistências é utilizar uma combinação de terapia e/ou combinação de antibióticos que tenham efeito aditivo ou sinérgico e realizar uma limpeza dos ouvidos para evitar que haja interferência com a concentração necessária de antibiótico para eliminar os microrganismos. No entanto, deve-se ter cuidado com a interação entre antibióticos e os produtos de limpeza para ouvidos pois, apesar de não

estarem bem estudadas podem existir interações negativas entre os dois produtos. Por exemplo, os aminoglicosídeos são mais efetivos em ambiente alcalino e por isso não devem ser usados com antissépticos ácidos ou se isso acontecer deve existir um intervalo de uma hora entre a aplicação dos mesmos (Miller *et al.*, 2013).

O ácido fusídico é um bacteriostático de espectro reduzido. A sua atividade é apenas contra cocos gram-positivos, sendo que os bacilos gram-negativos são resistentes devido à sua membrana celular impermeável (Wener *et al.*, 1999). Assim sendo é utilizado em otites por *Staphylococcus* spp. (Morris, 2004). Em 2009, na Noruega, um estudo *in vitro*, indicou resistência de *S. pseudointermedius* na ordem dos 49% ao ácido fusídico (Norstrom *et al.*, 2009). A resistência a este princípio ativo está associada ao gene “fusC”, no entanto neste estudo apenas uma das culturas resistentes ao ácido fusídico apresentava este gene, estando as restantes associadas a um fator desconhecido (O’Neill *et al.*, 2007; Norstrom *et al.*, 2009).

Os aminoglicosídeos têm ação bactericida e são a classe de antibióticos mais utilizada em otites externas, especialmente a neomicina e a gentamicina (Morris, 2004). O seu espectro de ação varia consoante o princípio ativo, e vai desde bactérias aeróbias gram-positivas até às aeróbias gram-negativas, sendo ineficazes contra bactérias anaeróbias e fungos (Plumb, 2002). A literatura sobre os efeitos ototóxicos dos aminoglicosídeos é extensa, existindo concordância na mesma sobre os efeitos ototóxicos em animais de laboratório (Roland, 2004). No entanto, o seu efeito ototóxico poderá estar a ser sobrestimado, pois um estudo com gentamicina, numa concentração de 3mg/ml, e aplicando 7 gotas BID durante 21 dias em ouvidos de cães, com membrana timpânica intacta ou roturada, revelou que não haviam alterações vestibulares nem cocleares (Merchant, 1994; Strain *et al.*, 1995).

- Neomicina: é considerado um antibiótico de primeira linha e tem amplo espectro. No entanto, é o menos potente dos aminoglicosídeos, principalmente contra gram-negativas, como *E. coli* e *P. aeruginosa*, mas é útil em casos com presença de bactérias gram-positivas (Morris, 2004). Está por isso indicada em otites agudas, em que predominem cocos na citologia. Como referido anteriormente, está associada a alergias de contato em cães.
- Gentamicina: é considerada um antibiótico de segunda linha, mas é utilizado frequentemente em medicina veterinária (Jerzsele e Pásztiné-Gere, 2015). Tem potência intermédia dentro da classe dos aminoglicosídeos e boa atividade contra cocos gram-positivos, existindo estirpes de *E. coli* e *P. aeruginosa* resistentes à gentamicina. Diferentes estudos apresentam diferentes resultados nos testes de sensibilidade, por exemplo, no ano 2000 Barrasa *et al.* calcularam uma suscetibilidade de *Pseudomonas* spp. de 65,2% em otites crónicas (Barrasa *et al.*, 2000). Já um estudo desde 1993 até ao ano 2000, obteve 83,1% de suscetibilidade de *P. aeruginosa*

e em 2007 Pedersen *et al.* obteve valores semelhantes, 84,6% (Seol *et al.*, 2002; Pedersen *et al.*, 2007). Já em 2012, na Austrália, estirpes de *P. aeruginosa* apresentaram uma resistência de apenas 5% à gentamicina (Bugden, 2013). Em 2014, um estudo avaliou a interação entre a marbofloxacina e gentamicina em casos de *P. aeruginosa*. Observou-se sinergismo dos dois fármacos em 33 dos 68 isolados de *P. aeruginosa*, o que corresponde a 48,5%, concluindo-se assim, que a sua combinação pode ter interesse terapêutico *in vivo*, principalmente em produtos de uso tópico (Jerzsele e Pásztiné-Gere, 2015).

No caso de *Staphylococcus* spp. apresentou resistência de 38,7% à gentamicina num estudo publicado em 2013 na Roménia, mas de apenas 1% num estudo realizado na Austrália (Bugden, 2013; Dégi *et al.*, 2013). Antes em 2001, foi reportada uma sensibilidade de 95% (Silva, 2001).

- Amicacina: considerada de terceira linha, é recomendada em otites crônicas e recorrentes, causadas por bacilos gram-negativos resistentes à gentamicina, como por exemplo *P. aeruginosa*. Num estudo de Hariharan *et al.*, em 2006, *Staphylococcus* spp. apresentou resistência na ordem dos 2% e *P. aeruginosa* na ordem dos 11% à amicacina (Hariharan *et al.*, 2006).
- Tobramicina: tal como a amicacina é considerado de terceira linha e as indicações para o seu uso são semelhantes. Barrasa *et al.* e Hariharan *et al.* obtiveram em diferentes estudos, para *Pseudomonas* spp., sensibilidade à tobramicina na ordem dos 100% (Barrasa *et al.*, 2000; Hariharan *et al.*, 2006).

As fluoroquinolonas têm atividade bactericida dose-dependente. A sua utilização pode levar ao aparecimento de estirpes resistentes, nomeadamente de *P. aeruginosa* e *Enterococcus* spp., quando expostas a doses de enrofloxacina abaixo do seu MIC (Brothers *et al.*, 2002). A sua atividade caracteriza-se por ser contra bacilos gram-negativos e cocos gram-positivos (Plumb, 2002). As fluoroquinolonas são utilizadas como tratamento de segunda ou terceira linha para otites crônicas ou recorrentes, especialmente casos de *P. aeruginosa*, por isso, recomenda-se o seu uso quando os testes de sensibilidade indicam que o agente é resistente às outras classes de antibióticos (Prescott *et al.*, 2002; Beco *et al.*, 2013). Segundo resultados *in vitro* de Wildermuth *et al.*, a marbofloxacina e a ciprofloxacina apresentam-se como a melhor opção dentro das fluoroquinolonas para o tratamento de otites com a presença de estirpes de *P. aeruginosa* resistentes às fluoroquinolonas (Wildermuth *et al.*, 2007).

- Enrofloxacina: inicialmente era utilizada em otites com a presença de *Pseudomonas* spp. resistentes, no entanto já existem múltiplos artigos sobre casos de *P. aeruginosa*

resistentes à enrofloxacin (Cole *et al.*, 1998; Lloyd, 1998; Barrasa *et al.*, 2000; Hariharan *et al.*, 2006). As bactérias resistentes à enrofloxacin são principalmente estirpes de *P. aeruginosa* e de *Enterococcus* spp. Já *Streptococcus* spp. e *Staphylococcus* spp., têm menos propensão a formar estirpes resistentes à enrofloxacin (Brothers *et al.*, 2002). A suscetibilidade de *S. intermedius* à enrofloxacin ronda os 98%, segundo alguns autores (Kiss *et al.*, 1997). Já a suscetibilidade de *Pseudomonas* spp. à enrofloxacin é na ordem dos 36%-52,1% (Barrasa *et al.*, 2000; Wildermuth *et al.*, 2007; Bugden, 2013). Estes valores explicam-se, provavelmente, devido ao seu uso amplo e indiscriminado (Barrasa *et al.*, 2000).

- Ciprofloxacina: espectro semelhante ao da enrofloxacin mas com menos estirpes resistentes de *P. aeruginosa*, apresentando estas bactérias 92,9% de suscetibilidade a este antibiótico (Peterson *et al.*, 2002). Um estudo com duração de 6 anos calculou a suscetibilidade de *S. pseudointermedius* à ciprofloxacina, obtendo uma percentagem de 99,1%, no entanto Wildermuth *et al.* em 2007 obteve um valor de 75% (Peterson *et al.*, 2002; Wildermuth *et al.*, 2007). Mais recentemente, em 2013, estirpes de *Staphylococcus* spp. apresentaram sensibilidade de 100% à ciprofloxacina (Dégi *et al.*, 2013).
- Marbofloxacina: segundo alguns autores, apresenta menor MIC que a enrofloxacin e a ciprofloxacina para *Pseudomonas* spp. (Barrasa *et al.*, 2000). Os testes de sensibilidade de *Pseudomonas* spp. obtiveram resultados na ordem dos 91,3% em 2000 e em 2002 de 93,4% (Barrasa *et al.*, 2000; Seol *et al.*, 2002). Em 2007, um estudo obteve valores de 66,7% (Wildermuth *et al.*, 2007). Este resultado obtido em 2007 são um alerta para manter a monitorização da suscetibilidade de *Pseudomonas* spp. à marbofloxacina, apesar de outro estudo ter registado resultados convergentes com o anterior e não ter sido registado aumento da resistência de *P. aeruginosa* e *S. pseudointermedius* à marbofloxacina entre 1994 e 2001 (Meunier *et al.*, 2004).

Carboxipenicilinas: atividade contra bactérias gram-negativas. Dentro desta classe a ticarcilina apresenta um efeito interessante, tendo sido obtido bons resultados com a sua utilização contra estirpes de *P. aeruginosa* resistentes à gentamicina e às fluoroquinolonas (Nuttall, 1998).

Polimixinas: destaca-se a polimixina B, mas existem outras como a colistina ou polimixina E. A polimixina B aumenta a permeabilidade da membrana celular das bactérias, o que lhe dá uma boa ação bactericida só por si, mas também um efeito aditivo ou sinérgico com outros antibióticos (Molina *et al.*, 2009). Apresenta atividade contra bactérias gram-negativas e algumas gram-positivas, para além de diminuir a inflamação provocada pelas

endotoxinas libertadas pelas bactérias gram-negativas (Darrow *et al.*, 1996; Pietschmann *et al.*, 2013). Em 1995, um estudo, determinou uma eficácia de 100% para *P. aeruginosa* em diferentes espécies domésticas, incluindo o cão (Hariharan *et al.*, 1995).

A combinação de polimixina B-neomicina, o Corticospirin® Otic (Tabela 1), é uma boa alternativa para o tratamento de otite externa. Foi demonstrado, *in vitro*, o sinergismo entre estes dois fármacos, tendo o MIC das bactérias diminuído três a quatro vezes quando comparado com os valores destes fármacos quando utilizados isoladamente (Tempera *et al.*, 2009; Miller *et al.*, 2013). Também o uso de polimixina B com meropenem apresentou bons resultados, *in vitro*, contra *Acinetobacter baumannii*, uma bactéria altamente resistente à maioria dos antibióticos, mas que não é muito comum em otites (Pankey e Ashcraft, 2009). Em 2014, foram obtidos resultados de resistência à polimixina B de 100% para 31 estirpes de *Staphylococcus* spp., estando de acordo com outros autores que obtiveram resultados semelhantes (Tejedor *et al.*, 2002; Dégi *et al.*, 2013). Isto não é surpreendente, pois a polimixina B é menos efetiva contra bactérias gram-positivas (Tejedor *et al.*, 2002).

A polimixina B está associada a efeitos ototóxicos em algumas espécies animais. Esta foi demonstrada, *in vivo* em chinchilas e babuínos e *in vitro* em chinchilas, sendo que esta parece ser mais ototóxica que a neomicina (Wright *et al.*, 1987; Jinn *et al.*, 1999; Gales *et al.*, 2011).

Sulfadiazina de prata: atividade de largo espectro, a concentrações mais baixas que outros antibióticos que são mais utilizados, incluindo atividade contra *P. aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (Hoffman, 1984; Marone *et al.*, 1998). A concentrações de 0,02% apresentou eficácia de 100% contra *P. aeruginosa* e *Staphylococcus* spp. e é ideal quando existe ulceração, pois parece estimular a re-epiteliação (Fox *et al.*, 1992; Marone *et al.*, 1998). No entanto, em casos de úlceras extensas a sua utilização deve ser feita com cautela devido a efeitos de toxicidade sistémica, nomeadamente efeitos no sistema imunológico, como seja supressão da medula óssea (Gamelli *et al.*, 1993). Quando utilizada em conjunto com a enrofloxacin, Baytril® Otic (Tabela 1), apresentou, *in vitro*, efeito sinérgico contra *P. aeruginosa* (Trott *et al.*, 2007). Apesar da sua atividade benéfica, foram isoladas de feridas de queimaduras, estirpes de *P. aeruginosa* resistentes à sulfadiazina de prata, mas estas são raras (Modak *et al.*, 1981). Uma solução sugerida para o tratamento de casos em que se encontrem estas estirpes resistentes é o FPQC (ácido 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7[1-piperazinil]-quinolina-carboxílico), que demonstrou boa atividade, tanto *in vitro* como *in vivo*, em ratos (Negre *et al.*, 2009).

2.6.3.3. Antifúngicos

Os antifúngicos são utilizados mais comumente contra *Malassezia* spp. que aparece como causa secundária de otite externa e muitas vezes associada a bactérias (Marshall *et al.*, 1974; Hallu *et al.*, 1996; Cole, 1998; Crespo *et al.*, 2002). O tratamento de *Malassezia* spp. não tem como objetivo eliminar a mesma do ouvido do animal, mas sim descer o seu número até níveis comensais (Gaitanis *et al.*, 2012). Quanto à escolha do antifúngico, um estudo demonstrou que um produto com combinação de fármacos é mais efetivo na diminuição do número de malassezias que a utilização de um antifúngico individual (Bensignor, 2004).

Os antifúngicos mais utilizados são imidazóis (clotrimazol, miconazol e quetoconazol) e triazóis (posaconazol), mas falha no tratamento e recorrências são comuns (Morris, 2004; Cole *et al.*, 2007; Miller *et al.*, 2013; Chiavassa *et al.*, 2014). As resistências clinicamente relevantes de *Malassezia pachydermatis* são improváveis de acontecer, mesmo quando expostas a tratamentos repetidos, pois a concentração de antifúngicos presente nos produtos óticos excede grandemente o maior MIC já encontrado em culturas de *Malassezia* spp. (Chiavassa *et al.*, 2014). Apesar de existirem estudos que suportam a ideia de *M. pachydermatis* resistentes a certos princípios ativos, estes resultados são baseados em testes *in vitro* (Bernardo *et al.*, 1998; Coutinho *et al.*, 2001; Eichenberg *et al.*, 2003; Lyskova *et al.*, 2007). Também Chiavassa *et al.* comparou a resistência ao miconazol e ao clotrimazol entre *M. pachydermatis* provenientes de cães com otites agudas e com otites crônicas (mais de 2 meses), previamente tratados com vários produtos óticos que continham antifúngicos e obteve maiores valores de MIC para os isolados de otites crônicas. No entanto, o autor defende que apesar destes resultados, as resistências de *M. pachydermatis*, a estes dois antifúngicos, estão mais associadas a negligência de fatores perpetuantes e a erros de administração do produto tópico pelo tutor que propriamente a resistências aos fármacos utilizados. O aumento do MIC não implica falha no tratamento pois é baseado em resultados *in vitro* e como referido anteriormente, a concentração dos fármacos tópicos no canal auditivo atinge valores muito elevados (Chiavassa *et al.*, 2014).

Em 1997, um estudo com o objetivo de determinar qual o princípio ativo para cada causa secundária de otite externa, determinou que dos fármacos implicados no estudo, *M. pachydermatis* era mais sensível ao quetoconazol, seguido de econazol, clotrimazol, miconazol e nistatina (Kiss *et al.*, 1997). Já em 2004, um estudo, com o objetivo de comparar a atividade antifúngica contra *M. pachydermatis* de outros quatro fármacos (posaconazol, nistatina, miconazol e clotrimazol) determinou que o mais efetivo era o posaconazol, seguido do clotrimazol, miconazol e da nistatina (Bourdeau *et al.*, 2004). Antes, em 2000, outro artigo sobre a suscetibilidade de sete espécies de *Malassezia* spp. (*M. pachydermatis*, *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. slooffiae*, *M. globosa*, *M. obtusa* e *M. restricta*) ao quetoconazol, voriconazol,

itraconazol e terbinafina obteve resultados que sugerem que a suscetibilidade a estes princípios ativos depende da espécie e por isso a identificação da mesma poderá ser vantajosa em alguns casos (Gupta *et al.*, 2000).

O quetoconazol é um imidazol que tem boa atividade contra *Malassezia* spp., a uma concentração de 0,1% e aliado a Tris-EDTA e álcool benzílico é útil no tratamento de otite externa por *Malassezia* spp., como sugerido por Cole *et al.* Resultados, *in vitro*, desse estudo demonstram uma redução significativa do número de malassezias ao longo de 60 minutos e desde, pelo menos, os 15 minutos quando em contacto com esta solução (Cole *et al.*, 2007). Já esta mesma solução sem o quetoconazol 0,1% é útil na diminuição do número de *P. aeruginosa*, *Proteus* spp. e *Staphylococcus* spp. em 15,30, 60 minutos, respetivamente, mas não tem efeito antifúngico (Cole *et al.*, 2006).

O miconazol tópico é o mais utilizado na prática clínica contra *Malassezia* spp. é maioritariamente utilizado como antifúngico, mas também tem propriedades antibióticas contra algumas bactérias gram-positivas e quando utilizado com polimixina B, a sua ação sinérgica, aumenta consideravelmente o seu poder antibiótico (Van Cutsem *et al.*, 1972). Este sinergismo revelou-se, *in vitro*, contra *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *M. pachydermatis* mas contra *S. pseudointermedius* este não se verificou, havendo apenas uma redução do MIC (Pietschmann *et al.*, 2013), estando este resultado de acordo com outros estudos anteriores (Moneib, 1995; Pietschmann *et al.*, 2009).

Para além dos azóis, podem ser utilizados antifúngicos de outras classes, como sejam as alilaminas. Das alilaminas destaca-se a terbinafina que tem uma boa eficácia, *in vitro*, contra *Malassezia* spp. mas que ainda não está bem estudada quanto à sua eficácia *in vivo* (Gupta *et al.*, 2000). Em ratos não foi observada ototoxicidade da terbinafina no ouvido médio (Sagit *et al.*, 2013).

A nistatina é outro antifúngico que pode ser utilizado em otites externas, sendo que a sua ação consiste em alterar a permeabilidade da membrana celular dos microrganismos (Plumb, 2002). Geralmente utilizada em casos de infeção por *Candida* spp., no entanto testes *in vitro* (Maestrone *et al.*, 1976) e resultados clínicos demonstram que a nistatina também é efetiva no tratamento de otites por *M. pachydermatis*, encontrando-se em vários produtos comerciais (Kiss *et al.*, 1997; Bourdeau *et al.*, 2004; Nakano *et al.*, 2005).

Em 2005, foi publicado um estudo que tinha como objetivo testar, *in vitro*, a atividade antifúngica de beta-thujaplicina contra *M. pachydermatis*. Esta foi comparada a antifúngicos mais utilizados, como a nistatina, quetoconazol e a terbinafina. A beta-thujaplicina apresentou uma boa atividade antifúngica quando comparada com os três antifúngicos. Também no mesmo estudo, através da cultura de trinta gerações de *M. pachydermatis* em meios com concentrações próximas do MIC de cada princípio ativo, observou-se que estas leveduras

desenvolvem mais facilmente resistências ao quetoconazol e à terbinafina que a este composto e à nistatina (Nakano *et al.*, 2005).

Em Itália foi realizado um estudo em que o objetivo era avaliar a atividade, *in vivo* e *in vitro* contra *Malassezia* spp., de um péptido constituído por uma cadeia semelhante à de uma toxina antifúngica de amplo espectro, denominado “killer peptide” (KP). Para isso, utilizaram uma avaliação clínica do prurido, eritema e hiperpigmentação de cada cão em cada momento do estudo. No grupo de animais tratado com uma solução de “KP” (150ul, 2mg/ml), diariamente, houve resolução dos sinais clínicos ao fim de oito dias, enquanto que no grupo tratado com a mesma solução, mas apenas três dias por semana, houve redução do prurido e da hiperpigmentação mas não do eritema. *In vitro*, todos os isolados de *Malassezia* spp. revelaram-se suscetíveis ao “KP”. Assim, o “KP” pode ser uma alternativa interessante à terapia mais comumente utilizada contra *Malassezia* spp. (Cafarchia *et al.*, 2014).

As indicações para a utilização de antifúngicos sistémicos são semelhantes às da antibioterapia sistémica. Os fármacos mais utilizados como antifúngico sistémico são o itraconazol, quetoconazol e fluconazol (Miller *et al.*, 2013). No entanto Pinchbeck *et al.*, obteve resultados num estudo que sugerem que se deve associar à terapia sistémica um antifúngico tópico para que o tratamento seja efetivo. Nesse estudo compararam-se dois grupos, um tratado com itraconazol SID e outro com dose continua de itraconazol. Verificou-se, assim, que houve diminuição da severidade da doença em ambos os grupos, mas ao comparar as citologias do dia zero e do último dia de tratamento não existiam diferenças significativas, o que leva a concluir que seria benéfico adicionar um antifúngico tópico a estes tratamentos (Pinchbeck *et al.*, 2002).

2.6.3.4. Antiparasitários

Alguns dos parasitas envolvidos em otites externas são *Otodectes* spp., *Demodex* spp. e *Otobius* spp., sendo que a maioria destes agentes respondem ao tratamento com piretrinas. Os produtos comerciais que incluem tiabendazole e/ou milbemicina também são efetivos (Miller *et al.*, 2013).

No caso de *Otodectes cynotis*, todos os animais que habitem com o doente devem ser tratados, pois muitos são portadores assintomáticos. Nestes casos a terapia tópica pode eliminar os parasitas em menos tempo, mas é menos efetiva pois estes podem estar por todo o corpo do animal ou noutros animais co-habitantes, o que vai levar à falha da terapia tópica. Assim, para otites induzidas por *Otodectes cynotis* utiliza-se selamectina, moxidectina ou ivermectina na forma de comprimido ou *pour-on*, que se revelam bastante eficazes e normalmente são suficientes para combater estas infeções (Gram *et al.*, 1994; Six *et al.*, 2000; Krieger *et al.*, 2005). Aliás, a terapia sistémica contra *Otodectes* spp. é tão efetiva que pode

ser utilizada para descartar este parasita como causa de otite externa. O tratamento de *Otodectes* spp. dura, geralmente, entre 3 semanas a 1 mês (Miller *et al.*, 2013).

Em gatos um estudo refere que a ivermectina tópica é mais efetiva que selamectina sistêmica no tratamento de otite (Nunn-Brooks *et al.*, 2011).

Resumidamente, em casos de otite externa aguda por microrganismos, opta-se por tratamento tópico adequado aos microrganismos que se observaram na citologia e aos achados da otoscopia, exceto se forem ectoparasitas em que o tratamento sistêmico é mais efetivo. Aliado ao mesmo, é importante realizar limpezas do ouvido, que neste caso podem ser realizadas em casa pelo tutor após a primeira limpeza ser realizada na consulta. Geralmente, recomenda-se este tratamento durante 7 a 14 dias (Morris, 2004). Dependendo do nível de estenose poderá ser necessário tratamento com corticosteroides durante 3-5 dias (Harvey *et al.*, 2017).

O critério para definir uma otite externa como crônica é o tempo durante a qual se tem arrastado. Alguns autores sugerem mais de dois meses e outros mais de seis meses de inflamação contínua, para considerar uma otite como crônica (White, 1999; Bass, 2004; Nuttall, 2014). Nestes casos, geralmente, a estenose do canal não permite fazer um exame otoscópico completo, em que se observa a membrana timpânica e se procuram fatores predisponentes e/ou perpetuantes. Por isso, inicialmente utiliza-se terapia tópica empírica e também anti-inflamatórios, geralmente um corticosteroide sistêmico, para diminuir a estenose e inflamação dos canais do ouvido. Passados 10 a 14 dias, geralmente já é possível observar as porções mais proximais dos canais auditivos e a integridade da membrana timpânica. Neste momento é vantajoso limpar o ouvido externo, removendo exsudados e cerúmen que esteja aí acumulado. Passadas duas a quatro semanas de tratamento, deve-se fazer uma reavaliação do(s) ouvido(s). Se na reavaliação, o animal não apresentar melhorias significativas e a inflamação se mantiver, é necessário realizar culturas e testes de sensibilidade para orientar o tratamento e eventualmente poderá ter que se recorrer a antibioterapia sistêmica. Estes casos podem ser resolvidos em algumas semanas, como também se podem arrastar durante meses até que se consiga que os canais do ouvido voltem ao mais normal possível (Morris, 2004).

2.6.4. Produto comerciais

De seguida apresenta-se uma tabela (Tabela 1) que inclui alguns dos produtos tópicos disponíveis no mercado e a sua referente composição. Durante este trabalho, quando algum produto é mencionado a sua composição pode ser verificada neste capítulo.

Tabela 2 Lista de produtos comerciais disponíveis no mercado e referente composição.

Nome comercial	Composição
Animax®	Óleo de polietileno; Triancinolona; Neomicina; Tioestrepton; Nistatina
Aurinet®	Esqualeno; Alantoína; Óleo de amêndoa
Aurizon®	Propil galato; Dexametasona; Marbofloxacina; Clotrimazol
Baytril® Otic	Enrofloxacina; Sulfadiazina de prata;
Canaural®	Prednisolona; Ác. Fusídico; Farmicetina; Nistatina
Cerumene®	Esqualeno; Parafina líquida; Miristato de isopropila
Cleanaural®Dog	Ác. Bórico; Ác. Cítrico; Álcool de isopropil; Propilenoglicol; Trometamina
Cloreyderme®	Propilenoglicol; Ác. láctico; Ác. Salicílico; Clorexidina
Corticosporin®Otic Solution	Neomicina; Polimixina B; Hidrocortisona; Glicerina; Ác. Hidroclorídrico; Propilenoglicol; Sulfato de cobre
Corticosporin®Otic Suspension	Neomicina; Polimixina B; Hidrocortisona; Timerosal; Álcool cetílico; Propilenoglicol; Polisorbato
Détécaine®	Pistocaina; Cloreto de benzalcônio
Easotic®	Aceponato de hidrocortisona; Gentamicina; Miconazol
Epiotic®	Ác. Salicílico; Dioctil sulfosuccinato de sódio; Propilenoglicol; PCMX; Monossacarídeos; EDTA
GentaOtic®	Betametasona; Gentamicina
Malacetic HC®	Ác. Acético; Ác. Bórico; Surfactantes; Hidrocortisona
Malacetic Otic®	Ác. Acético; Ác. Bórico; Surfactantes
Mometamax®	Mometasona; Gentamicina; Clotrimazol
Netaural®	Mentol; Clorotimol; Tetraborato de sódio pentahidratado; Lauril éter sulfato de sódio; Álcool de isopropil; Propilenoglicol
Neo-Predef®	Pó de tetracaína; Isoflupredona; Neomicina;
Omniotic®	Dioctil sulfosuccinato; Propilenoglicol; Oleato de sorbitano; Octoxynol-9; Imidazolidinil de ureia; Ác. Láctico; Parabenos; EDTA; Ác. salicílico
Oorreiniger®	Ác. Salicílico; Ác. Láctico; Acetato de clorexidina; Lauril éter sulfato de sódio; Propilenoglicol
Ournia®	Terbinafina; Florfenicol; Betametasona
Otifree®	Propilenoglicol; Extratos de <i>Calendula</i> ; Surfactantes
Otoclean®	Ác. Salicílico; Ác. Láctico; Ác. Oleico; Propilenoglicol; Glicerina; Polietilenoglicol
Otodine®	Digluconato de clorexidina; Tris-EDTA; Propilenoglicol; Ác. Láctico

Otolane®	Digluconato de clorexidina; Ác. Acético; agentes hidratantes neutros
Otomax®	Betametasona; Gentamicina; Clotrimazol
Panalogue®	Polietileno; Triancinolona; Neomicina; Tiostrepton; Nistatina
Posatex®	Mometasona; Orbifloxacina; Posaconazol
Routeen®	Ác. Málico; Ác. Salicílico; Propilenoglicol; Ác. Benzoico; Ésteres salicílicos; Ésteres benzoicos
Sancerum®	Ác. Láctico; Ác. Salicílico; PCMX; Propilenoglicol; Dioctil sulfosuccinato de sódio
Specicare®	Mentol; Clorotimol; Tetraborato de sódio pentahidratado; Lauril éter sulfato de sódio; Álcool de isopropil; Propilenoglicol
Surolan®	Nitrato de miconazol; Sulfato de polimixina B; Acetato de prednisolona
Surosolve®	Ác. Salicílico; Tris-EDTA; PCMX; Propilenoglicol; Dioctil sulfosuccinato de sódio
Tresaderm®	Propilenoglicol; Dexametasona; Neomicina; Tiabendazol
Tri-Otic®	Betametasona; Gentamicina; Clotrimazol
TrizEDTA®	Trometamina; EDTA
Triz Plus®	Trometamina; EDTA; Clorexidina
VET (ear cleaning solution) ®	Álcool-SD; Ác. Láctico; Dioctil sulfosuccinato de sódio; Ác. Benzoico; Ác. salicílico
Zymox®	Hidrocortisona; Lisozima; Lactoferrina; Lactoperoxidase

Em 2006, Sánchez-Leal *et al.*, compararam, *in vitro*, o poder ceruminolítico de treze produtos comerciais, utilizando para isso cerúmen sintético que se aproxima da composição e textura do cerúmen canino. Desses treze produtos o único que obteve resultados significativos na remoção de cerúmen foi o Otoclean®, tendo removido aproximadamente 90% do cerúmen após cinco aplicações. Apesar da semelhança entre o cerúmen sintético e o cerúmen encontrado *in vivo* em cães, este não inclui componentes não lipídicos do cerúmen, o que poderia influenciar os resultados (Sánchez-Leal *et al.*, 2006). Em 2013, foi realizado outro estudo, com oito produtos comerciais, em que o objetivo era calcular a difusão e o poder ceruminolítico dos mesmos. Para isso foi utilizado cerúmen sintético standard e cerúmen sintético com a mesma composição daquele utilizado no estudo de Sánchez-Leal *et al.*. Em ambos os grupos os produtos com melhor difusão foram o Aurizon® seguido pelo Otifree®, mas para os outros produtos os resultados foram diferentes consoante o cerúmen utilizado. Quanto ao poder ceruminolítico e impregnação do produto, estes foram calculados pesando as amostras após incubação. Apenas o Easotic® e o Otifree® apresentaram ação ceruminolítica positiva (diminuição do peso), sendo que isto se pode dever a uma maior

viscosidade dos outros produtos que ao se impregnarem no cerúmen levaram ao aumento do peso das amostras (Stahl *et al.*, 2013).

Em 2008, Swinney *et al.*, compararam, também *in vitro*, o poder de nove produtos comerciais, a diferentes diluições, contra os microrganismos mais comuns em otites (*M. pachydermatis*, *P. aeruginosa* e *S. pseudointermedius*). Tanto para *S. pseudointermedius* como para *M. pachydermatis* o produto mais efetivo foi o Cleanaural® Dog, enquanto que para *P. aeruginosa* houveram dois produtos que se destacaram como os mais efetivos, estes foram Sancerum® e Triz Plus® (Swinney *et al.*, 2008). Já em 2013, Mason *et al.*, comparou a atividade de nove produtos diferentes contra cinquenta estirpes de *M. pachydermatis*, tendo obtido alguns resultados diferentes de Swinney *et al.*, como por exemplo para MalAcetic Aural®. Este produto foi dos que revelou uma maior área de inibição de crescimento de colónias no estudo de 2013 enquanto que em 2008 tinha sido dos produtos com piores resultados. Já para o Otoclean® os resultados foram inversos, tendo-se apresentado como dos mais eficazes no estudo de 2008, enquanto que no de 2013 apresentou ação variável. Também num estudo de Marrero *et al.* o Otoclean® foi o que apresentou valores da zona de inibição menores mas neste caso foi aquele com ação mais constante, quando comparado com MalAcetic® e EpiOtic® (Mason *et al.*, 2013; Marrero *et al.*, 2017). Estes resultados diferentes podem ter várias razões, como por exemplo no estudo de Swinney *et al.* terem sido utilizados os mesmos produtos mas diluídos e também o fato de apenas ter sido utilizada uma estirpe de *M. pachydermatis* no estudo de 2008 e em 2013 e 2017, terem sido utilizadas cinquenta e quarenta estirpes, respetivamente.

2.6.5. Ototoxicidade

O aparecimento de efeitos devido a ototoxicidade iatrogénica podem ocorrer quando as medicações tópicas ou sistémicas causam danos na função coclear ou vestibular do ouvido interno. Estima-se que existam mais de duzentos princípios ativos que provocam ototoxicidade em mamíferos (Podell *et al.*, 2014). Estes efeitos podem ser reversíveis ou irreversíveis e progressivos (Podell *et al.*, 2014). A medicação tópica pode penetrar nas membranas vestibular ou coclear quando há otite média, pois a membrana fica mais porosa, levando a efeitos ototóxicos (Harvey *et al.*, 2017).

Há relatos clínicos, em cães e gatos, da ototoxicidade de produtos tópicos com clorexidina, polimixina B, propilenoglicol e álcoois entre outros, e do efeito aditivo na toxicidade de clorexidina quando usada com detergentes (Galle *et al.*, 1986; Harvey *et al.*, 2017). Como referido anteriormente, contrariamente aos estudos anteriores, Merchant *et al.* avaliou o uso de clorexidina a 0,2% em cães com rutura da membrana timpânica, e os resultados não demonstraram que houvesse efeitos de ototoxicidade (Merchant *et al.*, 2015).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Neste trabalho serão analisados dezasseis casos de cães com otite externa. De referir também que os dados referentes aos casos foram recolhidos num período de quatro meses, durante o estágio no Hospital Veterinário do Baixo Vouga.

3.1. RAÇA, SEXO E IDADE

Dos dezasseis cães apresentados à consulta, seis não tinham raça definida e os restantes eram cães de raça, como se ilustra na figura 4. Foram observadas as seguintes raças: beagle (1/16), pug (1/16), bichon maltês (2/16), caniche (2/16), bulldog francês (2/16) e labrador retriever (2/16). Quanto ao sexo dos animais apresentados, dividem-se em onze machos e cinco fêmeas.

Partindo dos dados sobre a idade dos animais o máximo calculado foi de 156 meses, ou seja, 13 anos, o mínimo foi de 2 meses e a média de idades é de 43,1875, o que equivale a aproximadamente 3 anos e 7 meses. O desvio padrão calculado foi de 46,50623.

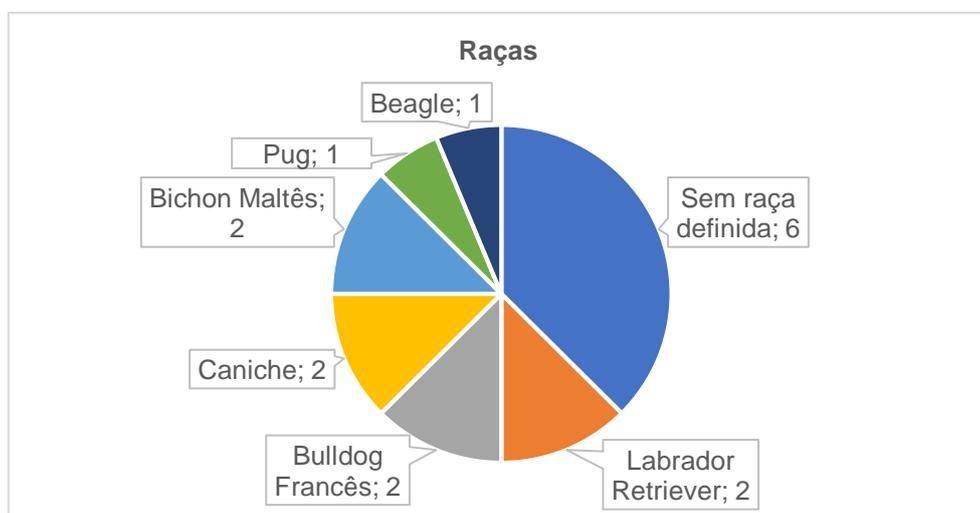


Figura 4 Número de animais de cada raça observados

3.2. HISTÓRIA PRÉVIA

Nas consultas, como parte da anamnese, foi recolhida a história de cada animal, com especial atenção a problemas dermatológicos prévios. Dos dezasseis cães, seis já tinham apresentado problemas dermatológicos anteriores, nomeadamente em três casos otite externa e num caso cada dermatite alérgica à picada da pulga, zonas de alopecia na cabeça por *Demodex* spp. e prurido com eritema noutras zonas do corpo que não os pavilhões auriculares. Os restantes dez casos não tinham história prévia de quaisquer alterações dermatológicas.

3.3. DIAGNÓSTICO

Em todos os casos foram realizadas otoscopias e citologias, sendo que em duas situações a otoscopia se realizou sob sedação. Em sete casos, tanto as otoscopias como as citologias apenas foram realizadas após diminuir a estenose do canal auditivo.

Na otoscopia observou-se integridade da membrana timpânica em todos os casos e acumulação de cerúmen em quatro casos.

Nas citologias não foram observadas, em nenhuma das amostras, células inflamatórias. Os microrganismos que foram possíveis observar foram: *Malassezia* spp. isolada ou associada a bactérias, cocos e bacilos. *Malassezia* spp. foi identificada nas amostras de dez animais, sendo que dessas dez em três estavam associadas a cocos e em uma a cocos e bacilos. Dos casos apresentados, em nenhum foram encontradas bactérias sem existir também sobrecrecimento desta levedura.

3.4. SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos observados nos diferentes casos foram: mau odor (1/16), presença de exsudado no pavilhão auricular (2/16), dor marcada do lado afetado (4/16), abanar da cabeça (5/16), estenose (8/16), prurido (10/16) e eritema (11/16). A figura 5 exemplifica a frequência de observação de cada um destes sinais clínicos.

Para além dos sinais clínicos mencionados anteriormente também foram registados, em cinco destes cães, sinais clínicos noutras zonas do corpo, nomeadamente prurido generalizado, prurido perianal, perivulvar e interdigital, dermatite interdigital, eritema e seborreia na zona da virilha, periocular e mandíbula.

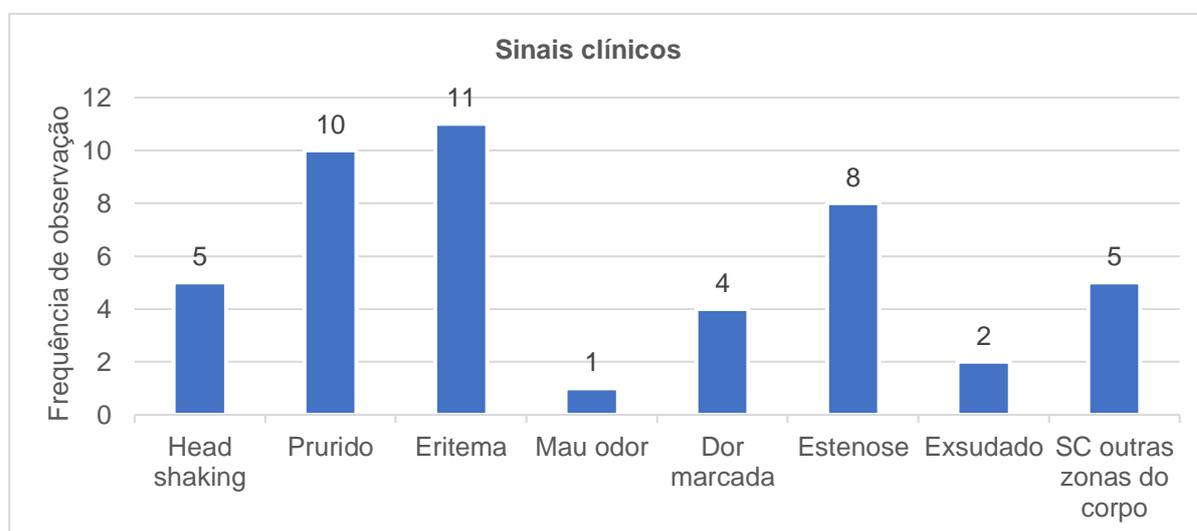


Figura 5 Frequência de cada sinal clínico

Na figura 6 podem ser observadas imagens de pavilhões auriculares em que é possível identificar presença de eritema (figura 6, A1 e A2) e estenose em diferentes graus de severidade (figura 6, B1 e B2).



Figura 6 Pavilhão auricular: eritema (A1 e A2); estenose (B1 e B2) (fotografias gentilmente cedidas por Hospital Veterinário do Baixo Vouga).

3.5. ETIOLOGIA

Após realizar a anamnese, provas diagnósticas e considerar os sinais clínicos de cada animal foi possível chegar às etiologias envolvidas em cada caso. As causas e fatores envolvidos em otite externa identificados foram: atopia (4/16), *Malassezia* spp. (10/16), cocos (3/16), bacilos (1/16), corpos estranhos (2/16), acumulação de cerúmen (2/16), orelhas pendulares (10/16) e aumento da humidade relativa do canal auditivo por provável entrada de água após banho (1/16), sendo que estas frequências estão ilustradas na figura 7. As figuras 8A e 8B são duas imagens microscópicas de citologias em que é possível observar *Malassezia* spp. enquanto que as figuras 9A e 9B são imagens microscópicas de sobrecrecimento bacteriano e bacilos, respetivamente.

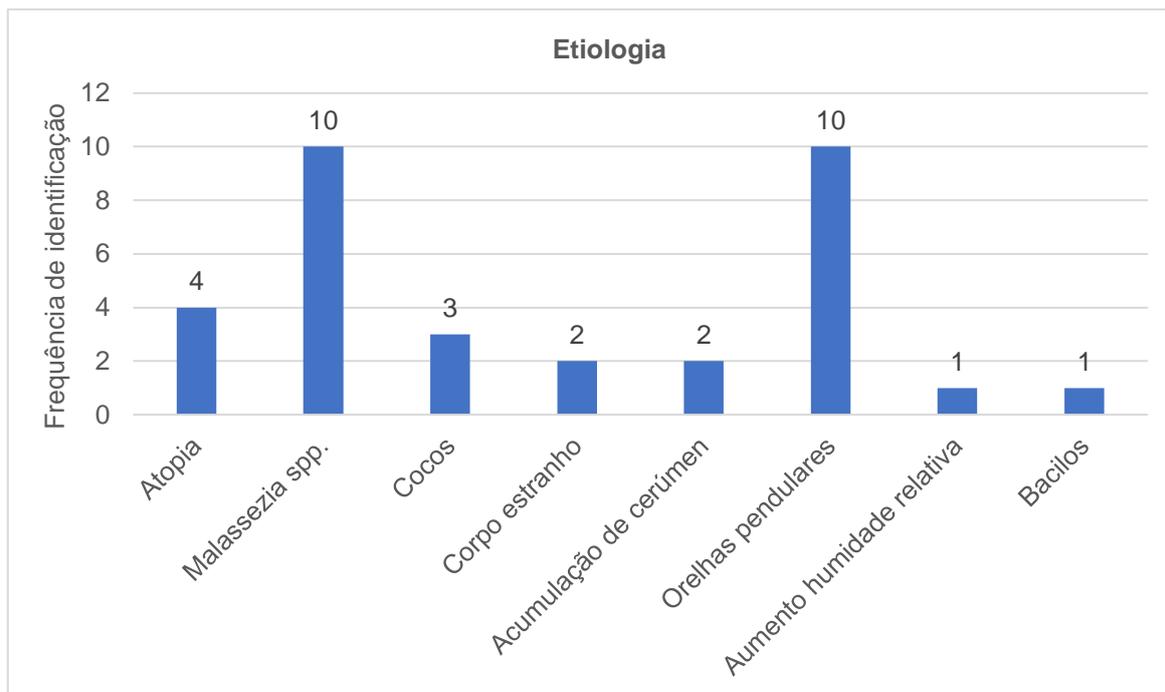


Figura 7 Frequência de cada etiologia

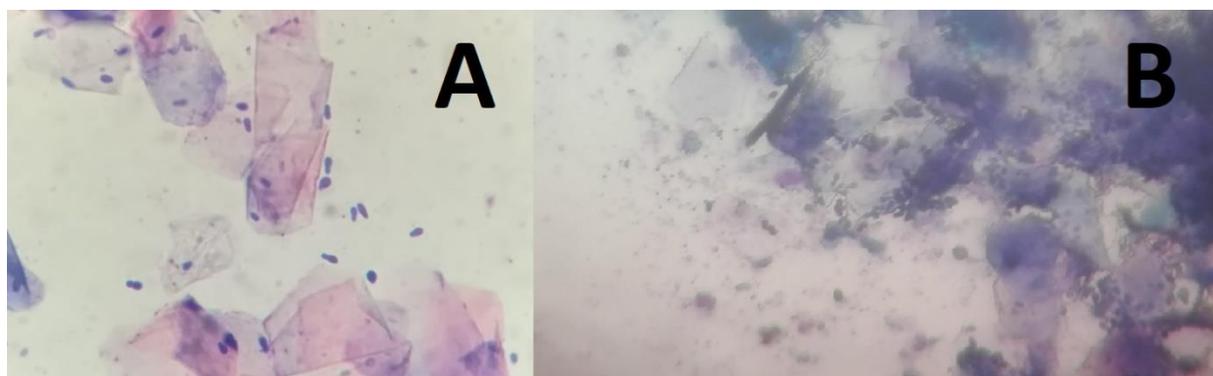


Figura 8 Observação de citologia: *Malassezia* spp. (A e B) (fotografias gentilmente cedidas por Hospital Veterinário do Baixo Vouga)

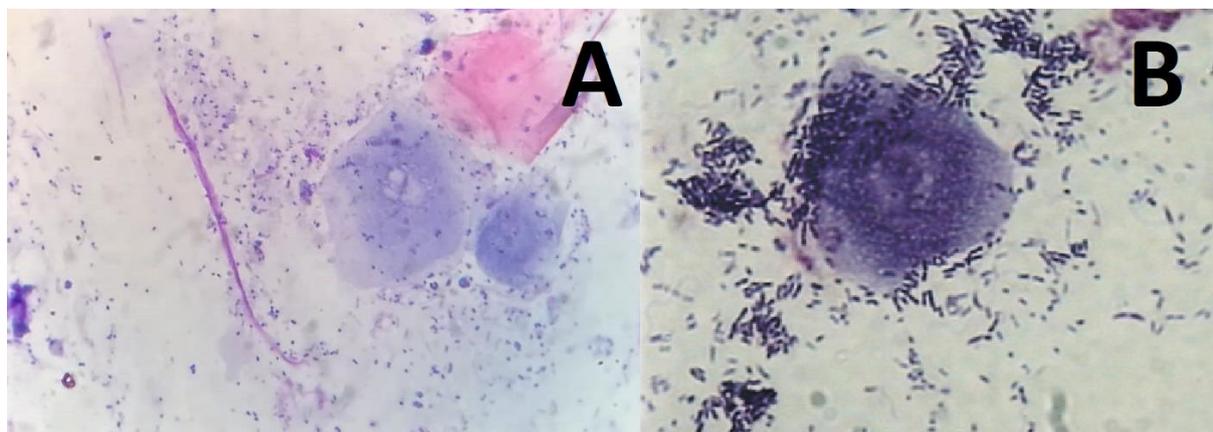


Figura 9 Observação de citologia: sobrecrecimento bacteriano (A) (fotografias gentilmente cedidas por Hospital Veterinário do Baixo Vouga); Bacilos (B) (Angus, 2016)

3.6. TRATAMENTO

Os tratamentos utilizados nos dezasseis casos variaram entre apenas tópico (25%), combinar tratamento sistémico e tópico (62%) e cirurgia/procedimentos sob sedação (13%), sendo que se encontra na figura 10 a ilustração destas percentagens.

O tratamento sistémico foi utilizado como complemento ao tratamento tópico e para controlar, nos casos necessários, os sinais de atopia, sendo que os princípios ativos utilizados foram ciclosporina (Atopica®) e prednisolona.

No tratamento tópico foi utilizada uma panóplia de diferentes produtos comerciais, entre os quais Omniotic® (1/16), Cortavance® spray (1/16), Otodine® (2/16), Easotic® (9/16), Otoclean® (2/16) e Osurnia® (5/16), sendo que a sua frequência de utilização nestes casos esta ilustrada na figura 11. O Omniotic®, Otodine® e o Otoclean® foram utilizados principalmente pela sua atividade ceruminolítica, enquanto que o Easotic® e o Osurnia® foram utilizados pelas suas características antibióticas e antifúngicas, mas também por terem na sua composição um corticosteroide. A composição mais detalhada destes produtos pode ser consultada na tabela 1.

Para além dos produtos mencionados anteriormente, em quatro cães a limpeza dos canais auditivos foi feita com uma solução salina (NaCl 0,9%).

Nos dois casos em que se procedeu à sedação dos animais para cirurgia ou para otoscopia foi devido a uma massa pediculada e a uma pragana, respetivamente. Após a remoção destes corpos estranhos procedeu-se ao tratamento tópico da otite externa presente nestes animais.

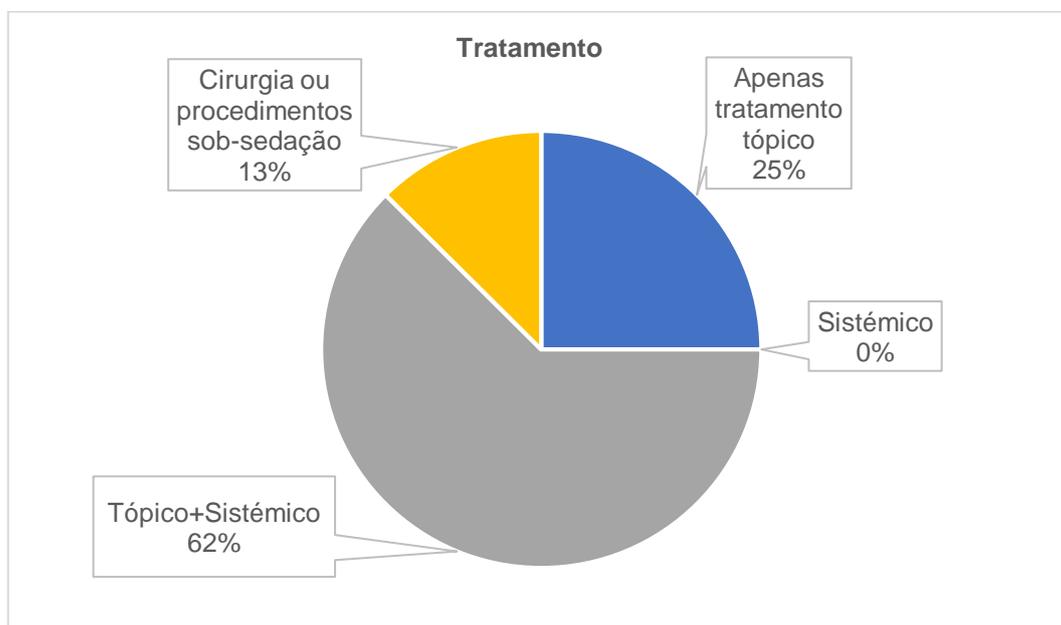


Figura 10 Tipos de tratamento

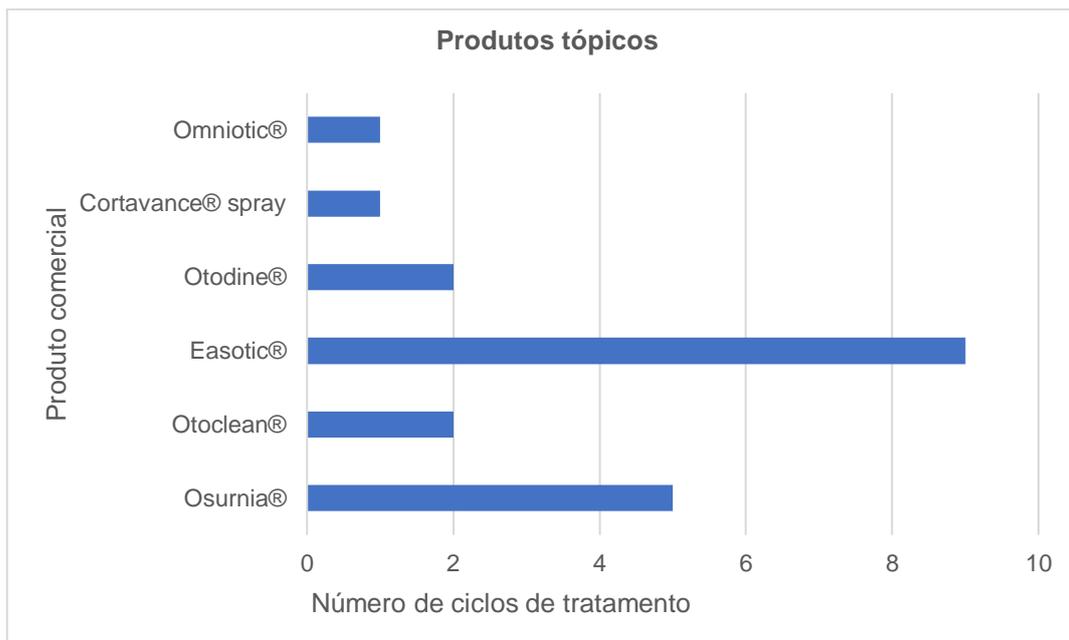


Figura 11 Frequência de utilização de diferentes produtos comerciais tópicos

3.7. COMPLICAÇÕES PÓS-TRATAMENTO

As complicações pós-tratamento ocorreram em dois animais atópicos e num cão em que a otite em que a etiologia identificada foi *Malassezia* spp., sendo que nem sempre estas complicações foram otites, mas sim outros problemas que poderiam na altura ter influenciado, em primeira instância, o aparecimento das mesmas. No caso do cão que apresentava otite externa por *Malassezia* spp. este foi apresentado a nova consulta, passados seis meses, com zonas de hipotricose e prurido matinal intenso, sendo que nessa altura foram realizados testes de *screening* de alérgenos e os resultados foram positivos para alérgenos de interior, exterior e alimentares. Assim, a opção foi fazer imunoterapia.

Nos dois casos de cães atópicos, as complicações observadas foram o reaparecimento de otite externa em ambos os casos e também, num dos cães, reaparecimento de zonas de dermatite e prurido. A provável causa para o reaparecimento de otite externa num destes dois casos, foi o tutor ter descontinuado o tratamento sem ter consultado o Médico Veterinário.

4. DISCUSSÃO

A raça do cão está diretamente relacionada com a conformação das suas orelhas e as orelhas pendulares são um fator predisponente de otite externa. Nos dezasseis casos apresentados, dez eram cães com orelhas pendulares com ou sem raça definida, como pode ser observado na figura 4, sendo que os restantes eram cães sem raça definida e cães da raça bulldog francês. Destas raças, especial destaque para o caniche e o bichon maltês, que são duas raças caracterizadas por ter pelo denso e longo, que requer muita manutenção e apesar de não haver unanimidade quanto à importância dos pelos no desenvolvimento de otites, este poderá ter sido um dos fatores que contribuiu para o aparecimento da mesma nestes quatro cães.

Quanto aos sinais clínicos, estes foram os esperados em cães com otites, sendo os mais comuns prurido e eritema, como se pode observar na figura 5. O eritema é especialmente comum em casos de otite externa em cães atópicos e foi isso que se verificou, nos quatro casos de cães com atopia, em que todos apresentavam eritema. No entanto, não é específico de cães com esta patologia e também se verificou em cinco cães com infeção secundária por *Malassezia* spp. e em dois cães com infeção secundária por *Malassezia* spp. e cocos.

O prurido é outro dos sinais mais comuns e que é muitas vezes descrito pelo tutor, sendo muitas vezes esse o fator aliado ao abanar da cabeça que primeiro alertam o mesmo para que existe algum problema no ouvido do animal. Neste trabalho a maioria dos cães apresentavam prurido (10/16) e num dos casos um dos animais também apresentava otohematoma (que foi prontamente resolvido por cirurgia), muito provavelmente pelo prurido auricular que o levou a tentar aliviar esta sensação, criando assim esta lesão no pavilhão auricular. O abanar da cabeça não foi tão observado na consulta como se esperava mas isso pode-se dever ao "stress" que alguns animais sofrem quando se encontram numa consulta, levando a que estes não expressem tanto desconforto como num ambiente que lhes seja mais familiar. Os tutores descreveram este sinal clínico em cinco dos dezasseis animais, como se ilustra na figura 5.

A estenose do(s) ouvido(s) afetados também se verificou em metade dos cães (8/16), podendo ser um indicador que a otite já se arrasta há algum tempo. Invariavelmente, nos casos apresentados, a abordagem à diminuição do diâmetro dos canais auditivos foi a mesma e será posteriormente abordada.

Outros sinais clínicos apresentados, mas com menos frequência foram mau odor, dor marcada à manipulação do ouvido e presença de exsudado no pavilhão auricular, sendo que as frequências de registo destes podem ser consultadas na figura 5. Também de referir que os dois animais que apresentavam exsudado tinham infeção secundária por cocos e *Malassezia* spp. Os cães que apresentaram sinais de alterações dermatológicas noutras

zonas do corpo para além dos ouvidos, foram maioritariamente cães atópicos (3/5), o que corresponde às expectativas.

As etiologias que foram identificadas nestes casos foram orelhas pendulares, aumento da humidade relativa do ouvido, atopia, corpos estranhos, *Malassezia* spp., cocos e acumulação de cerúmen, estando as frequências das mesmas ilustradas na figura 7. Estas podem ser divididas segundo o “PPSP system” da seguinte forma: como causas primárias temos atopia, corpos estranhos e a acumulação de cerúmen que pode formar massas ceruminosas intraluminais. Como causas secundárias temos microrganismos, nestes casos *Malassezia* spp., bacilos e cocos, sendo destes últimos o mais provável *S. pseudointermedius*. Como fatores predisponentes temos a conformação das orelhas (forma pendular) e o aumento da humidade relativa dentro do ouvido.

Apesar do reduzido número de animais neste trabalho, ao comparar a frequência das etiologias com as de outro estudo com um maior número de animais, estas estão em concordância, sendo que tal como no estudo de Saridomichelakis *et al.* também neste trabalho as doenças alérgicas (neste trabalho apenas engloba animais atópicos) e o sobrecrecimento de *Malassezia* spp. foram as etiologias mais comuns (Saridomichelakis *et al.*, 2007). O aumento da humidade relativa que se deve, geralmente, a banhos e ao animal nadar em água doce ou salgada apenas foi identificado uma vez, como se pode observar na figura 7. Isto poderá ter sido pelo fato do registo dos dezasseis casos ter sido entre os meses de setembro e dezembro do mesmo ano, meses em que as menores temperaturas e conseqüente menor contato dos cães com água poderão ter sido fatores que influenciaram a sua frequência.

O tipo de tratamento mais comum foi a combinação de fármacos tópicos com sistémicos, seguido de tratamento apenas tópico, como se pode observar na figura 10. Também em dois dos casos (13%) foi necessário proceder à sedação do animal, tanto para remover uma massa intraluminal como para remover um corpo estranho vegetal, sendo que nestes também foi feita limpeza dos ouvidos para evitar que ocorressem infeções secundárias e para tratar infeções secundárias já presentes, respetivamente. No caso do corpo estranho vegetal este poderá ter atuado como o veículo para *Malassezia* spp., cocos e bacilos que foram observados na citologia do ouvido afetado. Estes microrganismos no microambiente do ouvido terão tido as condições ideais para a sua multiplicação. Já no caso da massa intraluminal, como referido anteriormente, a sua presença altera a normal migração epitelial do ouvido e conseqüentemente leva à acumulação de cerúmen neste local, o que predispõe ao sobrecrecimento bacteriano.

O tratamento sistémico que foi utilizado juntamente com o tópico tinha como objetivo controlar os sinais clínicos de animais atópicos (Atopica®) e/ou diminuir a estenose do canal auditivo. Nesta última situação foi utilizada, invariavelmente, a prednisolona oral como forma

rápida de aproximar o lúmen do canal ao seu diâmetro normal, permitindo assim realizar provas diagnósticas, como otoscopia e citologia, e limpar o(s) ouvido(s) corretamente, isto pois, como referido anteriormente, a remoção do cerúmen acumulado é uma das componentes essenciais para o sucesso do tratamento. A diminuição da estenose do canal auditivo externo também permite aumentar o arejamento do canal e impede que os produtos tópicos utilizados fiquem acumulados no ouvido, aumentando a humidade do mesmo, sendo por isso de extrema importância diminuir a estenose do ouvido antes de utilizar os mesmos. A maioria dos casos apresentados (62%) foram resolvidos utilizando a combinação destes dois tipos de tratamento, como se ilustra na figura 10.

De referir também que em todos os casos foram utilizados um ou mais produtos tópicos, o que ressalva a importância do tratamento tópico em casos de otite externa, tanto pela sua facilidade de administração (podendo em alguns casos ser feito pelo tutor do animal), como pelas concentrações elevadas dos fármacos que são possíveis atingir no ouvido externo e que por norma excedem grandemente o MIC dos microrganismos.

Dos produtos utilizados topicamente, tanto em combinação com outras formas de tratamento ou como tratamento único, o mais comum foi o Easotic®, tendo sido utilizado em nove casos, seguido de Osumnia® em cinco dos mesmos. O Otoclean® e o Otodine® foram utilizados em dois casos e Omniotic® e Cortavance® Spray num caso apenas, como se ilustra na figura 11.

A escolha do tratamento tópico está dependente não só do tipo de otite externa apresentada pelo animal, mas também dos produtos que se encontram disponíveis em cada clínica/hospital e ultimamente pela preferência pessoal e também experiências prévias com determinados produtos de cada Médico Veterinário. Estes fatores podem, por vezes, ser a razão para a escolha de um determinado produto em detrimento de outro.

O Easotic® é composto por um antibiótico (gentamicina), corticosteroide (aceponato de hidrocortisona) e por um antifúngico (miconazol) e também apresenta, como referido anteriormente, propriedades ceruminolíticas. Estas propriedades levam a que seja bastante utilizado pois é composto por uma combinação de fármacos com efeitos benéficos em casos de otites, principalmente casos com sobrecrescimento microbiano. O Osumnia® foi o segundo produto mais utilizado, sendo que este apresenta algumas características vantajosas quando em comparação com os restantes produtos. Tal como o Easotic®, este é composto por um antibiótico (florfenicol), antifúngico (terbinafina) e um corticosteroide (betametasona), no entanto este apenas necessita de duas aplicações separadas por sete dias enquanto que o Easotic® é, geralmente, administrado uma vez por dia durante cinco dias consecutivos. Ou seja, o Osumnia® implica menor manipulação do animal, diminuindo assim a probabilidade de

erros iatrogénicos na administração e em cães relutantes à manipulação implica menor stress para o mesmo.

O Otoclean® e o Otodine® foram utilizados com menor frequência que os anteriores. Devido às suas características e composição, que pode ser consultada na tabela 1, foram utilizados maioritariamente com o intuito de remover cerúmen acumulado tendo sido utilizado à *posteriori*, em alguns casos, também o Easotic®. Isto, pois, apesar de terem ação antimicrobiana, o Otoclean® e o Otodine® são maioritariamente utilizados pela sua ação ceruminolítica e a posterior utilização de Easotic® ou de outro antimicrobiano pode ser benéfica em alguns casos. Como apresentado em dois estudos, o Otoclean® e o Otodine® apresentam atividade contra os principais microrganismos presentes em otites (Swinney *et al.*, 2008; Mason *et al.*, 2013) e no caso do Otoclean® também foi demonstrado ter uma boa atividade ceruminolítica (Sánchez-Leal *et al.*, 2006), sendo que ao Otodine® também lhe é reconhecida atividade ceruminolítica devido à sua composição (tabela 1). Esta última propriedade, que é comum a estes dois produtos, é particularmente interessante em ouvidos com acumulação de cerúmen. A remoção de exsudados é, como referido anteriormente, particularmente importante quando se vão utilizar produtos com gentamicina, como é o caso do Easotic®, pois estes podem inativar a ação deste fármaco (Rosychuk, 1994; Miller *et al.*, 2013). Por essas razões, o Otoclean® e o Otodine® foram utilizados em dois dos casos apresentados antes da aplicação de Easotic®, promovendo uma melhor eficácia dos componentes do mesmo.

O Cortavance® spray foi utilizado apenas uma vez e num caso de um cão que apresentava como sinais clínicos apenas eritema nos pavilhões auriculares. A curto prazo o Cortavance® spray resultou na diminuição do eritema nas zonas afetadas, mas passados três meses o animal voltou com sinais de eritema e acumulação de cerúmen, tendo nessa altura se recorrido à limpeza e posterior tratamento com Osumnia®.

5. CONCLUSÃO

As otites externas em animais de companhia, nomeadamente cães, são uma doença multifatorial com diferentes respostas em diferentes animais. Esta variabilidade inerente leva a que por vezes o diagnóstico e o tratamento da mesma não sejam simples.

Neste trabalho, pretendia-se analisar os vários dados que se podem obter, desde a raça, idade e sexo do animal, sinais clínicos e provas diagnósticas realizadas até ao tratamento e possíveis complicações do pós-tratamento/ recorrências.

Analisando, assim, os dados obtidos é possível concluir que a maioria dos cães eram de raças com orelhas pendulares e apesar de na amostra haverem mais cães do sexo masculino que feminino, este fator não está, geralmente, associado a uma maior incidência de otites externas. Quanto à idade dos animais a média foi de 3 anos e 7 meses, sendo que a amplitude de idades era elevada, indo desde os dois meses até aos treze anos. Os métodos diagnósticos utilizados foram os esperados, sendo que em nenhum caso apresentado foi necessário realizar culturas. Os sinais clínicos registados também foram os esperados, estando de acordo com a literatura disponível sobre o tema. O mesmo se pode concluir em relação às etiologias, em que as mais frequentes também estão de acordo com a literatura, sendo que em nenhum dos casos foi possível identificar fatores perpetuantes. Os tratamentos foram maioritariamente uma combinação de tratamento tópico e sistémico (62%), sendo que dos dezasseis casos apenas em três foram registadas complicações posteriormente à realização dos mesmos.

Em conclusão, apesar da reduzida dimensão da amostra, os dados obtidos estão de acordo com estudos anteriores. Futuramente, seria interessante realizar um estudo do mesmo género mas durante um período de tempo mais prolongado e com um maior número de casos, permitindo assim comparar os dados obtidos com os de estudos realizados noutros países.

6. BIBLIOGRAFIA

- Aalbæk, B., Bemis, D. A., Schjærff, M., Kania, S. A., Frank, L. A., Guardabassi, L. (2010). Coryneform bacteria associated with canine otitis externa. *Veterinary Microbiology*, 145(3–4), 292–298.
- Ahlstrom, L.A., Cross, S.E., Mills, P.C. (2011). The effects of skin disease on the penetration kinetics of hydrocortisone through canine skin *in vitro*. *Veterinary Dermatology*; 22:482.
- Alakomi, H.L., Skyttä, E., Saarela, M., Mattila-Sandholm, T., Latva-Kala, K., Helander, I.M.(2000). Lactic Acid Permeabilizes Gram-Negative Bacteria by Disrupting the Outer Membrane. *Applied and Environmental Microbiology*. 2000 May;66(5):2001-5.
- Angus, J. C. (2004). Otic cytology in health and disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34(2), 411-424.
- Angus, J.C. (2016). Cytology and Histopathology of the Ear in Health and Disease. Website: <https://veteriankey.com/cytology-and-histopathology-of-the-ear-in-health-and-disease/> (acedido em 12 de outubro de 2018)
- Aniya, J., Griffin, C. (2008). The effect of otic vehicle and concentration of dexamethasone on liver enzyme activities and adrenal function in small breed healthy dogs. *Veterinary Dermatology* 19(4):226–231.
- Antonelli, P.J., Winterstein, A.G., Schultz, G.S. (2009). Topical dexamethasone and tympanic membrane perforation healing in otitis media: a short-term study. *Otology Neurotology* 31(3):519–523
- Barbul, A., Regan, MC. (1995). Immune involvement in wound healing. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1995; 28:955Y68.
- Barrasa, J.L.M., Gomez, P.L., Lama, Z.G., Junco, M.T.T. (2000). Antibacterial susceptibility patterns of *Pseudomonas* strains isolated from chronic canine otitis externa. *Journal of Veterinary Medicine B* 2000;47: 191–6.
- Bass, M. (2004). Step-by-step management of otitis externa in dogs. *Veterinary Medicine* 2004; 99: 259–70.
- Beco, L., Guaguère, E., Lorente Méndez, C., Noli, C., Nuttall, T., Vroom, M. (2013). Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections: antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. *Veterinary Research*, 172, 156–160.
- Belmudes, A., Couturier, J., Gory, G., Cauvin, E., Condamin, G., Rabillard, M., Rault, D. (2017). Computed tomographic characteristics of pneumolabyrinth in a French bulldog with otitis media and externa. *Vet Radiol Ultrasound* 2017;00:1-4.
- Bensen, C.E. (1998). Susceptibility of selected otitis externa pathogens to individual and mixtures of acetic and boric acids. *Proceedings of AAVD/ACVD meeting*;14:121.
- Bensignor, E. (2004). Treatment of *Malassezia* otitis in dogs: a comparative field trial. *Veterinary Dermatology* 15(s):45

- Bernardo, F.M., Martins, H.M., Martins, M.L. (1998). A survey of mycotic otitis externa of dogs in Lisbon. *Revista Iberoamericana de Micología*. 1998;15:163–5.
- Blondeau, J. M. (2009). New concepts in antimicrobial susceptibility testing: the mutant prevention concentration and mutant selection window approach: Antimicrobial susceptibility testing. *Veterinary Dermatology*, 20(5–6), 383–396.
- Blue, J.L., Wooley, R.E., Eagon, R.G. (1974). Treatment of experimentally induced *Pseudomonas aeruginosa* otitis externa in the dog by lavage with EDTA-tromethamine-lysozyme. *American Journal of Veterinary Research*. Sep;35(9):1221-3.
- Bond, R., Saijonmaa-Koulumies, L. E. M., Lloyd, D. H. (1995). Population sizes and frequency of *Malassezia pachydermatis* at skin and mucosal sites on healthy dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 36(4), 147–150.
- Bourdeau, P., Marchand, A., Etoré, F. (2004). *In vitro* activity of posaconazole and other antifungals against *Malassezia pachydermatis* isolated from dogs. *Veterinary Dermatology* 15(s):46.
- Brothers, A.M., Gibbs, P.S., Wooley, R.E. (2002). Development of resistant bacteria isolated from dogs with otitis externa or urinary tract infections after exposure to enrofloxacin *in vitro*. *Veterinary Therapeutics* 2002; 3:493–500.
- Bugden, D. (2013). Identification and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from dogs with otitis externa in Australia. *Australian Veterinary Journal*, 91(1–2), 43–46.
- Cafarchia, C., Immediato, D., Paola, G. D., Magliani, W., Ciociola, T., Conti, S., Polonelli, L. (2014). *In vitro* and *in vivo* activity of a killer peptide against *Malassezia pachydermatis* causing otitis in dogs. *Medical Mycology*, 52(4), 350–355.
- Chiavassa, E., Tizzani, P., Peano, A. (2014). *In Vitro* antifungal susceptibility of *Malassezia pachydermatis* strains Isolated from dogs with chronic and acute otitis externa. *Mycopathologia*, 178(3–4), 315–319.
- Chickering, W.R. (1988). Cytologic evaluation of otic exudates. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 1988; 18:773–82
- Cole, L.K., Kwochka, K.W., Kowalski, J.J., Hillier, A. (1988). Microbial flora and antimicrobial susceptibility patterns of isolated pathogens from the horizontal ear canal and middle ear in dogs with otitis media. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1998; 212: 534–538.
- Cole, L. K. (2004). Otoscopy evaluation of the ear canal. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34(2), 397-410.
- Cole, L.K., Luu, D.H., Rajala-Schultz, P.J., Meadows, C., Torres, A.H. (2006). *In vitro* activity of an ear rinse containing tromethamine, EDTA, and benzyl alcohol on bacterial pathogens from dogs with otitis. *American Journal of Veterinary Research*. 2006 Jun;67(6):1040-4.

- Cole, L.K., Luu, D.H., Rajala-Schultz, P.J., Meadows, C., Torres, A.H.(2007). In vitro activity of an ear rinse containing tromethamine, EDTA, benzyl alcohol and 0.1% ketoconazole on *Malassezia* organisms from dogs with otitis externa. *Veterinary Dermatology* 18(2):115–119
- Cole, L. K. (2010). Anatomy and physiology of the canine ear. *Veterinary Dermatology*, 21(2), 221–231.
- Cole LK. (2014) em “Kirk’s Current Veterinary Therapy XV”. Riverport Lane St. Louis, Missouri. Chapter 111
- Coutinho, S.D., Paula, C.R. (2001). Susceptibility to antifungal agents of *Malassezia pachydermatis* isolates from dogs. *Polish Journal Veterinary of Sciences*. 2001;4:77–81
- Crespo, M., Abarca, M., Cabanes, F. (2002). Occurrence of *Malassezia* spp. in the external ear canals of dogs and cats with and without otitis externa. *Medical Mycology* 40(2):115–121.
- Darrow, D.H., Keithley, E.M. (1996). Reduction of endotoxin-induced inflammation of the middle ear by polymyxin B. *Laryngoscope* 1996;106:1028–33.
- Davidson, L.J. (2016). Diabetes *mellitus* and Corticosteroid-Responsive Disease em “Textbook of Veterinary Internal Medicine” 8th edition; Chapter 358; p5259-5271
- Dégi, J., Imre, K., Cătană, N., Morar, A., Sala, C., Herman, V. (2013). Frequency of isolation and antibiotic resistance of staphylococcal flora from external otitis of dogs: TABLE 1: *Veterinary Record*, 173(2), 42.2-42.
- Denyer, S. P., Stewart G. S. A. B. (1998). Mechanisms of action of disinfectants. *International Journal of Biodeterioration and Biodegradation* 41, 261-268.
- Eichenberg, M., Appelt, C.E., Berg, V., Muschner, A., Nobre, M., Mata, D., Alves, S., Ferreiro, L. (2003). Susceptibility of *Malassezia pachydermatis* to azolean antifungal agent evaluated by new broth microdilution method. *Acta Scientiae Veterinariae*. 2003;31:75–80.
- Engelen, M., Anthonissens, E. (2000). Efficacy of non-acaricidal containing otic preparations in the treatment of otoacariasis in dogs and cats. *Veterinary Record* 147(20):567–569.
- Farca, A.M., Piromalli, G., Maffei, F., Re, G. (1997). Potentiating effect of EDTA-Tris on the activity of antibiotics against resistant bacteria associated with otitis, dermatitis and cystitis. *Journal of Small Animal Practice* 38(6):243–245.
- Fraser, G. (1961). The histopathology of the external auditory meatus of the dog. *Journal of Comparative Pathology* 1961; 71: 253– 60.
- Foster, A. P., Deboer, D. J. (1998). The role of *Pseudomonas* in canine ear disease. *Compendium of Continuing Education* 20, 909-918
- Fox, C.L., Quintiliani, R. (1992). Uses of silver sulphadiazine in burns and surgical wounds. *Infect Surg* 1992; October: 13-21
- Gaitanis, G., Magiatis, P., Hantschke, M., Bassuka, s I.D., Velegraki, A. (2012). The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clinical Microbiology Reviews* 2012; 25: 106–141

- Gales, A. C., Jones, R. N., Sader, H. S. (2011). Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(9), 2070–2074.
- Galle, H.G. (1985). Ototoxicity in the Dog. *Proc Voorlaars (Proc Netherlands Small Animal Vet Assoc)* pp 139-141
- Galle, H.G., Venker-van Haagen, A.J. (1986). Ototoxicity of the antiseptic combination chlorhexidine/cetrimide (Savlon): effects on equilibrium and hearing. *The Veterinary Quarterly* 8(1):56–60, 1986.
- Gamelli, R.L., Paxton, T.P., O'Reilly, M. (1993). Bone marrow toxicity by silver sulfadiazine. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1993; 177:115–20.
- Ghibaudo, G., Cornegliani, L., Martino, P. (2004). Evaluation of the *in vivo* effects of Tris-EDTA and chlorhexidine digluconate 0.15% solution in chronic bacterial otitis externa: 11 cases. *Veterinary Dermatology* 15(s):65
- Ghubash, R., Marsella, R., Kunkle, G. (2004). Evaluation of adrenal function in small-breed dogs receiving otic glucocorticoids. *Veterinary Dermatology*. 2004; 15:363.
- Ginel, P.J., Lucena, R., Rodriguez, J.C., Ortega, J. (2002). A semiquantitative cytological evaluation of normal and pathological samples from the external ear canal of dogs and cats. *Veterinary Dermatology* 2002;13:151–6.
- Gortel, K., Campbell, K.L., Kakoma, I., Whitem, T., Schaeffer, D.J., Weisiger, R.M. (1999). Methicillin resistance among *staphylococci* isolated from dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1999; 60: 1526–30.
- Gotthelf, L. N. (2004). Diagnosis and treatment of otitis media in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34(2), 469–487.
- Graham-Mize, C.A., Rosser, E.J. Jr. (2004). Comparison of microbial isolates and susceptibility patterns from the external ear canal of dogs with otitis externa. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2004 Mar-Apr;40(2):102-8.
- Gram, D., Payton, A.J., Gerig, T.M., Bevier, D.E. (1994). Treatment of ear mites in cats: A comparison of subcutaneous and topical ivermectin. *Journal of Veterinary Medicine* 89:1122.
- Griffin, C. (1993). Otitis Externa and Media. Em Griffin C, Kwochka K, MacDonald JM, editors. *Current Veterinary Dermatology, The Science and Art of Therapeutics*, St Louis, Mosby Year Book.
- Griffin, C.E. (2001). Otitis diagnosis, methods for determining secondary infections. *American Academy of Veterinary Dermatology and American College of Veterinary Dermatology*, Norfolk
- Griffin, J.S., Scott, D.W., Erb, H.N. (2007). *Malassezia* otitis externa in the dog: the effect of heat-fixing otic exudate for cytological analysis. *Journal of Veterinary Medicine A Physiology, Pathology, Clinical Medicine*. 2007 Oct;54(8):424-7.

- Griffin, C. E. (2010). Classifying cases of otitis externa: the PPSP System. Proceedings of ESVD Workshop on Otitis. St Helens.
- Grono, L.R., Frost, A.J., (1969). Otitis externa in the dog. The microbiology of the normal and affected external ear canal. Australian Veterinary Journal 45, 420–422.
- Guardabassi, L., Loeber, M.E., Jacobson, A. (2004). Transmission of multiple antimicrobial-resistant *Staphylococcus intermedius* between dogs affected by deep pyoderma and their owners. Veterinary Microbiology 2004; 98: 23–7.
- Guardabassi, L., Ghibaudo, G., Damborg, P. (2010). *In vitro* antimicrobial activity of a commercial ear antiseptic containing chlorhexidine and Tris-EDTA: Antiseptic activity against canine otitis pathogens. Veterinary Dermatology, 21(3), 282–286.
- Gupta, A.K., Kohli, Y., Li, A., Faergemann, J., Summerbell, R.C. (2000). *In vitro* susceptibility of the seven *Malassezia* species to ketoconazole, voriconazole, itraconazole and terbinafine. British Journal of Dermatology 2000;142:758–65.
- Hallu, R.E., Gentilini, E., Rebuelto, M., Albarellos, G.A. (1996). The combination of norfloxacin and ketoconazole in the treatment of canine otitis. Canine Practice 1996; 21: 26–8.
- Hariharan, H., McPhee, L., Heaney, S., Bryenton, J. (1995). Antimicrobial drug susceptibility of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Canadian Veterinary Journal;36:166–8.
- Hariharan, H., Coles, M., Poole, D., Lund, L., Page, R. (2006). Update on antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from canine and feline otitis externa. Canadian Veterinary Journal 47:253–255.
- Harvey, R.G. (1993). Food allergy and dietary intolerance in dogs: a report of 25 cases. Journal of Small Animal Practice 1993;34:175–9.
- Harvey, R. H., Harari, J., Delauche, A. J. (2017) Cleaning the external ear canal. In: Ear Diseases of the Dog and Cat. Manson, Barcelona. 219-223.
- Hayes, H., Jr, Pickle, L., Wilson, G. (1987). Effects of ear type and weather on the hospital prevalence of canine otitis externa. Research in Veterinary Science 42(3):294–298.
- Heine, P.A. (2004). Anatomy of the ear. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 2004; 34: 379–95.
- Henneveld, K., Rosychuk, R. A., Olea-Popelka, F. J., Hyatt, D. R., Zabel, S. (2012). *Corynebacterium* spp. in dogs and cats with otitis externa and/or media: a retrospective study. Journal of the American Animal Hospital Association, 48(5), 320–326.
- Hill, P.B., Lo, A., Eden, C.A., Eden, C.A.N., Huntley, S., Morey, V., Ramsey, S., Richardson, C., Smith, D.J., Sutton, C., Taylor, M.D., Thorpe, E., Tidmarsh, R., Williams, V. (2006). Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. Vet Rec 158(16):533–539.

- Hoffman, S. (1984). Silver sulfadiazine: an antibacterial agent for topical use in burns. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery* 1984;18:119–26.
- Huang, H.P., Little, C.J., Fixter, L.M. (1993). Effects of fatty acids on the growth and composition of *Malassezia pachydermatis* and their relevance to canine otitis externa. *Research in Veterinary Science* 55(1):119–123.
- Huang, H.P., Fixter, L.M., Little, C.J. (1994). Lipid content of cerumen from normal dogs and otitic canine ears. *Veterinary Record* 1994; 134: 380–1.
- Huang, H.P., Huang, H.M. (1999) Effects of ear type, sex, age, body weight, and climate on temperatures in the external acoustic meatus of dogs. *American Journal of Veterinary Research* 60(9):1173–1176
- Huang, H.P., Little, C. J. L., McNeil, P. E. (2009). Histological changes in the external ear canal of dogs with otitis externa: Histological features of canine otitis externa. *Veterinary Dermatology*, 20(5–6), 422–428.
- Jinn, T.H., Kim, P.D., Russell, P.T., Church, C.A., John, E.A., Jung, T.T.K. (2001). Determination of ototoxicity of common otic drops using isolated cochlear outer hair cells. *Laryngoscope* 2001;111:2105–8.
- Jerzsele, Á., Pászti-Gere, E. (2015). Evaluating synergy between marbofloxacin and gentamicin in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from dogs with otitis externa. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 62(1), 45–55.
- Kiss, G., Radvanyi, S., Szigeti, G. (1997). New combination for the therapy of canine otitis externa. I. Microbiology of otitis externa. *Journal of Small Animal Practice* 38(2):51–56
- Kowalski, J.G. (1998). The microbial environment of the ear canal in health and disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 18: 743-754.
- Krieger, K., Heine, J., Dumont, P., Hellmann, K. (2005). Efficacy and safety of imidacloprid 10% plus moxidectin 2.5% spot-on in the treatment of sarcoptic mange and otoacariosis in dogs: results of a European field study. *Parasitology Research* 97(Suppl 1): S81–S88.
- Lambert, R.J.W., Hanlon, G.W., Denyer, S.P. (2004). The synergistic effect of EDTA/antimicrobial combinations on *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Applied Microbiology* 2004; 96: 244–53.
- Larson, E. L., Morton, H. E. (1991). Alcohols. In: *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. 4th edn. Ed S. S. Block. Lea e Febiger Philadelphia. 191-203.
- Lehner, G., Sauter Louis, C., Mueller, R. S. (2010). Reproducibility of ear cytology in dogs with otitis externa. *Veterinary Record*, 167(1), 23–26.
- Lloyd, D.H. (1998). Antibiotic resistance. The challenge in small animal dermatology. In: *Proceedings of the British Veterinary Dermatology Study Group*. Birmingham, UK: Leo Animal Health; 1998. p. 8–11.

- Loeffler, A., Linek, M., Moodley, A., Guardabassi, L., Sung, J. M. L., Winkler, M., Lloyd, D. H. (2007). First report of multiresistant, *mecA*-positive *Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany. *Veterinary Dermatology*, 18(6), 412–421.
- Logas, D.B. (1994). Diseases of the ear canal. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 24:905-919, 1994 4.
- Lorimier, L., Clifford, C. (2016). Complications of Anticancer Therapy em "Textbook of Veterinary Internal Medicine" 8th edition; Chapter 343; p4983-4999
- Lyskova, P., Vydrzalova, M., Mazurova, J. (2007). Identification and antimicrobial susceptibility of bacteria and yeasts isolated from healthy dogs and dogs with otitis externa. *Journal of Veterinary Medicine. A Physiology, Pathology, Clinical Medicine*. 2007;54:559–63.
- Maestrone, G., Thompson, E., Yeisley, H., Mitrovic, M. (1976). *In vitro* activity of antimicrobial agents against *Pityrosporum canis*. *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician* 1976;71:1681–3.
- Mansfield, P.O. (1990). Ototoxicity in Dogs and Cats. *Compendium on continuing Education of the Practising Veterinarian* 12:331337.
- Mansfield, P.D., Steiss, J.E., Boosinger, T.R., Marshall, A.E. (1997). The effects of four, commercial ceruminolytic agents on the middle ear. *Journal of the American Animal Hospital Association* 33:479–486.
- Marone, P., Monzillo, V., Perversi, L., Carretto, E. (1998). Comparative *in vitro* activity of silver sulfadiazine, alone or in combination with cerium nitrate, against *staphylococci* and gramnegative bacteria. *Journal of Chemotherapy* 1998;10:17–21.
- Marrero, E. J., Silva, F. A., Rosario, I., Déniz, S., Real, F., Padilla, D., Acosta-Hernández, B. (2017). Assessment of *in vitro* inhibitory activity of hydrogen peroxide on the growth of *Malassezia pachydermatis* and to compare its efficacy with commercial ear cleaners. *Mycoses*, 60(10), 645–650.
- Marshall, M.J., Harris, A.M., Horne, J.E. (1974). The bacteriological and clinical assessment of a new preparation for the treatment of otitis externa in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice* 1974; 15: 401–10.
- Mason, C. L., Steen, S. I., Paterson, S., Cripps, P. J. (2013). Study to assess *in vitro* antimicrobial activity of nine ear cleaners against 50 *Malassezia pachydermatis* isolates. *Veterinary Dermatology*, 24(3), 362-e81.
- McCarthy, P.E., Hosgood, G., Pechman, R.D. (1995). Traumatic ear canal separations and para-aural abscessation in three dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 31:419- 423.
- Mekic, S., Matanovic, K., & Seol, B. (2011). Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from dogs with otitis externa. *Veterinary Record*, 169(5), 125–125.

- Mendelsohn, C.L., Griffin, C.E., Rosenkrantz, W.S., Brown, L.D., Boord, M.J. (2005). Efficacy of boric-complexed zinc and acetic-complexed zinc otic preparations for canine yeast otitis externa. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2005 Jan-Feb;41(1):12-21.
- Mendelsohn CL. (2014) em "Kirk's Current Veterinary Therapy XV". Riverport Lane St. Louis, Missouri. Chapter 110
- Merchant, S.R. (1994). Ototoxicity. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 1994;24(5):971–9.
- Merchant, S.R., Mark Neer T., Tedford B.L., Alan, C., Cheramie P.M., Strain G.M. (2015). Ototoxicity Assessment of a Chlorhexidine Otic Preparation in Dogs. Page 72-75 vol. 4, no.3. *Progress in veterinary neurology*
- Meunier, D., Acar, J.F., Martel, J.L., Kroemer, S., Valle, M. (2004). A seven-year survey of susceptibility to marbofloxacin of pathogenic strains isolated from pets. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2004;24:592-598.
- Michaels, L., Soucek, S. (1990). Auditory epithelial migration on the human tympanic membrane: II. The existence of two discrete migratory pathways and their embryologic correlates. *Am J Anat*. 1990 Nov;189(3):189-200.
- Miller, W.H., Griffin, G.C., Campbell, K.L. (2013). *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 7th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2013:741–766.
- Modak, S.M., Fox, C.L. (1981). Sulfadiazine silver-resistant *Pseudomonas* in burns. New topical agents. *The Archives of Surgery* 1981;116:854–7.
- Molina, J., Cordero, E., Pachón, J. (2009). New information about the polymyxin/colistin class of antibiotics. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10(17), 2811–2828.
- Moneib, N.A. (1995). *In vitro* activity of commonly used antifungal agents in the presence of rifampin, polymyxin B and norfloxacin against *Candida albicans*. *Journal of Chemotherapy* 1995; 7: 525–529.
- Morris, D. O. (2004). Medical therapy of otitis externa and otitis media. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34(2), 541–555.
- Murphy, K. M. (2001). A review of techniques for the investigation of otitis externa and otitis media. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 16(4), 236–241.
- Nakano, Y., Wada, M., Tani, H., Sasai, K., Baba, E. (2005). Effects of beta-thujaplicin on anti *Malassezia pachydermatis* remedy for canine otitis externa. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2005 67(12):1243–1247.
- Negre, A., Bensignor, E., Guillot, J. (2009). Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of interventions for *Malassezia dermatitis* in dogs. *Veterinary Dermatology*, 20(1), 1–12.

- Nesbitt, G.H., Schmitz, J.A. (1997). Contact dermatitis in the dog: a review of 35 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1997;13:155–63.
- Njaa, B. L., Cole, L. K., Tabacca, N. (2012). Practical Otic Anatomy and Physiology of the Dog and Cat. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 42(6), 1109–1126.
- Norström, M., Sunde, M., Tharaldsen, H., Mørk, T., Bergsjø, B., Kruse, H. (2009). Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* in the Norwegian Dog Population *Microb Drug Resist.* 2009 Mar;15(1):55-9.
- Nunn-Brooks, L., Michael, R., Ravitz, L.B., Kordick, D., Lappin, M.R. (2011). Efficacy of a single dose of an otic ivermectin preparation or selamectin for the treatment of *Otodectes cynotis* infestation in naturally infected cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13(8):622–624.
- Nuttall, T. (1998). Use of ticarcillin in the management of canine otitis externa complicated by *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Small Animal Practice* 1998;39:165–8
- Nuttall, T., Cole, L.K. (2004). Ear cleaning: the UK and US perspective. *Veterinary Dermatology* 15(2):127–136, 2004.
- Nuttall, T., Cole, L. K. (2007). Evidence-based veterinary dermatology; a systemic review of interventions for treatment of *Pseudomonas* otitis in dogs. *Veterinary Dermatology* 18, 69-77.
- Nuttall, T., Mueller, R., Bensignor, E., Verde, M., Noli, C., Schmidt, V., Rème, C. (2009). Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Veterinary Dermatology.* 2009; 20:191.
- Nuttall, T. (2014) em “Kirk’s Current Veterinary Therapy XV”. Riverport Lane St. Louis, Missouri. Chapter 109
- Nuttall, T., Bensignor, E. (2014). A pilot study to develop an objective clinical score for canine otitis externa. *Veterinary Dermatology*, 25(6), 530-e92.
- O’Neill, A.J., McLaws, F., Kahlmeter, G., Henriksen, A.S., Chopra, I. (2007). Genetic basis of resistance to fusidic acid in staphylococci. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 51:1737–1740.
- O’Neill, D., Baral, L., Church, D., Brodbelt, D., Packer, R. (2018). Demography and disorders of the French Bulldog population under primary veterinary care in the UK in 2013. *Canine Genetics and Epidemiology* 2018 May 3;5:3.
- Pankey, G. A., & Ashcraft, D. S. (2009). The detection of synergy between meropenem and polymyxin B against meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii* using Etest® and time-kill assay. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 63(2), 228–232.
- Paterson, S. (2003). A review of 200 cases of otitis externa in the dog. *Veterinary Dermatology* 14 abst(5):249.

- Pedersen, K., Pedersen, K., Jensen, H., Finster, K., Jensen, V.F., Heuer, O. E. (2007). Occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from diagnostic samples from dogs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 60, 775–781.
- Penna, B., Vargas, B., Medeiros, I., Martins, G. M., Martins, R. R., Lilenbaum, W. (2010). Species distribution and antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from canine otitis externa. *Veterinary Dermatology*. 2010 Jun;21(3):292-6. Epub 2009 Dec 23.
- Peterson, A.D., Walker, R.D., Bowman, M.M., Schott, H., Rosser, E.J. (2002). Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility patterns of *Staphylococcus intermedius* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from canine skin and ear samples over a 6-year period. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2002;38:407–13.
- Pietschmann, S., Hoffmann, K., Voget, M. Pison, U. (2009). Synergistic effects of miconazole and polymyxin B on microbial pathogens. *Veterinary Research Communications* 2009; 33: 489–505.
- Pietschmann, S., Meyer, M., Voget, M., Cieslicki, M. (2013). The joint *in vitro* action of polymyxin B and miconazole against pathogens associated with canine otitis externa from three European countries. *Veterinary Dermatology*, 24(4), 439-e97.
- Pinchbeck, L.R., Hillier, A., Kowalski, J.J., Kwocha, K.W. (2002). Comparison of pulse administration versus once-daily administration of itraconazole for the treatment of *Malassezia pachydermatis* dermatitis and otitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2002; 220:1807.
- Plumb, D.C. (2002). Drug monographs. em *Veterinary drug handbook*. 4th edition. Ames, IA: Iowa State Press.
- Podell M, Friberg C. (2014) em "Kirk's Current Veterinary Therapy XV". Riverport Lane St. Louis, Missouri. Chapter 112
- Prescott, J.F., Brad Hanna, B.J., Reid-Smith R., Drost, K. (2002). Antimicrobial drug use and resistance in dogs. *Canadian Veterinary Journal* 43, 107–116.
- Proverbio, D., Perego, R., Spada, E., Ferro, E. (2010). Prevalence of adverse food reactions in 130 dogs in Italy with dermatological signs: a retrospective study. *Journal of Small Animal Practice* 51(7):370–374.
- Reeder, C.J., Griffin, C.E., Polissar, N.L., Neradilek, B., Armstrong, R.D. (2008). Comparative adrenocortical suppression in dogs with otitis externa following topical otic administration of four different glucocorticoid-containing medications. *Veterinary Therapeutics* 2008;9:111–21.
- Rème, C.A., Gatto, H. (2004). Field evaluation of the cleansing and deodorizing efficacy of physiological ear care solution. *Veterinary Dermatology* 15(3):201.

- Rème, C.A., Pin, D., Collinot, C., Cadiergues, M.C., Joyce, J.A., Fontaine, J. (2006). The efficacy of an antiseptic and microbial anti-adhesive ear cleanser in dogs with otitis externa. *Veterinary Dermatology* 7(1):15–26.
- Rème, C.A., Dufour, P. (2010). Effects of repeated topical application of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray on skin thickness in beagle dogs. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*. 2010; 8:1.
- Roland, P. (2004). Animal ototoxicity of topical antibiotics and the relevance to clinical treatment of human subjects. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 130(3), S57–S78.
- Rose, W.R., (1976). Otitis externa. I: incidence. *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician* 71(5):638–640
- Rosser, E.J. Jr. (1993). Diagnosis of food allergy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 203(2):259–262.
- Rosychuk, R.A.W. (1994). Management of otitis externa. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* 1994; 24: 921–52.
- Sagit, M., Somdas, M.A., Korkmaz, F., Akcadag, A. (2013). The ototoxic effect of intratympanic terbinafine applied in the middle ear of rats. *Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2013;42:13.
- Sánchez-Leal, J., Mayós, I., Homedes, J., Ferrer, L. (2006). *In vitro* investigation of ceruminolytic activity of various otic cleansers for veterinary use. *Veterinary Dermatology*. 2006 Apr;17(2):121-7.
- Saridomichelakis, M.N., Farmaki, R., Leontides, L.S., Koutinas, A.F. (2007). Aetiology of canine otitis externa: a retrospective study of 100 cases. *Veterinary Dermatology*. 2007 Oct;18(5):341-7.
- Scott, D.W. (1981). Observations on canine atopy. *Journal of the American Animal Hospital Association* 17:91.
- Schick, A., Angus, J.C., Coyner, K. (2007). Variability of laboratory identification and antibiotic susceptibility reporting of *Pseudomonas* spp. isolates from dogs with chronic otitis externa. *Veterinary Dermatology* 18(2):120–126.
- Seol, B., Naglic, T., Madic, J., Bedekovic, M. (2002). *In vitro* antimicrobial susceptibility of 183 *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from dogs to selected antipseudomonal agents. *Journal of Veterinary Medicine B*, 49, 188–192.
- Silva, N. (2001). Identification and antimicrobial susceptibility patterns of *Staphylococcus* spp. Isolated from canine chronic otitis externa. *Arquivo Brasileiro de medicina veterinaria e zootecnia* 53(2):1–5.
- Sims, M.H. (1988). Electrodiagnostic evaluation of auditory function. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1988; 18: 913–44.

- Six, R.H., Clemence, R.G., Thomas, C.A., Behan, S., Boy, M.G., Watson, P., Benchaoui, H.A., Clements, P.J., Rowan, T.G., Jernigan, A.D. (2000). Efficacy and safety of selamectin against *Sarcoptes scabiei* on dogs and *Otodectes cynotis* on dogs and cats presented as veterinary patients. *Veterinary Parasitology* 91(3-4):291–309.
- Stahl, J., Mielke, S., Pankow, W.R., Kietzman, M. (2013). Ceruminol diffusion activities and ceruminolytic characteristics of otic preparations an *in vitro* study. *BMC Veterinary Research* 2013;9:70–8.
- Steen, S. I., Paterson, S. (2012). The susceptibility of *Pseudomonas spp.* isolated from dogs with otitis to topical ear cleaners. *Journal of Small Animal Practice*, 53(10), 599–603.
- Steiss, J.E., Boosinger, T.R., Wright, J.C., Pillai, S.R. (1992). Healing of experimentally perforated tympanic membranes demonstrated by electrodiagnostic testing and histopathology. *Journal of the American Hospital Association* 1992;28:307–10
- Stout-Graham, M., Kainer, R.A., Whalen, L.R., Macy, D.W. (1990). Morphologic measurements of the external horizontal ear canal of dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1990;51:990–4.
- Strain, G.M., Merchant, S.R., Neer, T.M., Tedford, B.L. (1995). Ototoxicity assessment of gentamicin sulfate otic preparation in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1995;56(4):532–8.
- Strauss, T.B., McKeever, P.J., Mckeever, T.M. (2005). The efficacy of an acidified sodium chlorite solution to treat canine *Pseudomonas aeruginosa* otitis externa. *Journal of Veterinary Medicine* 100(1):55–63.
- Swinney, A., Fazakerley, J., McEwan, N., Nuttall, T. (2008). Comparative *in vitro* antimicrobial efficacy of commercial ear cleaners. *Journal of Veterinary Dermatology*, 19(6), 373–379.
- Tabacca, N. E., Cole, L. K., Hillier, A., Rajala-Schultz, P. J. (2011). Epithelial migration on the canine tympanic membrane: Epithelial migration on canine tympanum. *Journal of Veterinary Dermatology*, 22(6), 502–510.
- Takeuchi, N., Anniko, M. (2000). Dexamethasone modifies the effect of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A on hearing. *Acta Otolaryngol.* 2000; 120:363.
- Tarpataki, N., Papa, K., Reiczigal, J., Vajdovich, P., Voros, K. (2006). Prevalence and features of canine atopic dermatitis in Hungary. *Acta Veterinaria Hungarica* 2006;54:353–66.
- Tejedor, J. M., Martín, B. J. L. (2002). Identification and antimicrobial susceptibility of coagulase positive *staphylococci* isolated from healthy dogs and dogs suffering from otitis externa. *Journal of Veterinary Medicine, B. Infectious Diseases and Veterinary Public Health* 49, 419–423.
- Tempera G., Mangiafico A., Genovese C., Giudice E., Mastrojeni S., Nicolosi D., Furneri P.M. (2009). *In vitro* evaluation of the synergistic activity of neomycin-polymyxin b association against

- pathogens responsible for otitis externa. International journal of immunopathology and pharmacology vol. 22, no. 2, 299-302.
- Trott, D., Moss, S., See, A., Rees, R. (2007). Evaluation of disc diffusion and MIC testing for determining susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates to topical enrofloxacin/silver sulfadiazine. Australian Veterinary Journal, 85(11), 464–466.
- Van Cutsem, J.M., Thienpont, D. (1972). Miconazole, a broad-spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. Chemotherapy. 1972;17(6):392-404.
- Waller, J. M., Dreher, F., Behnam, S., Ford, C., Lee, C., Tiet, T., Maibach, H. I. (2006). “Keratolytic” Properties of Benzoyl Peroxide and Retinoic Acid Resemble Salicylic Acid in Man. Skin Pharmacology and Physiology, 19(5), 283–289.
- Walsh, P., Aeling, J.L., Huff, L., Weston, W.L. (1993). Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. Journal of the American Academy of Dermatologu 1993;29:501–3.
- Wefstaedt, P., Behrens, B.A., Nolte, I., Bouguecha A. (2011). Finite element modelling of the canine and feline outer ear canal: benefits for local drug delivery? Berl Munch Tierarztl Wochenschr 124(1-2):78–82.
- Werner, A.H., Russell, A.D. (1999). Mupirocin, fusidic acid and bacitracin: activity, action and clinical uses of three topical antibiotics. Journal of Veterinary Dermatology 1999;10:225–40.
- White, P. (1999). Medical management of chronic otitis in dogs. Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian 21:716.
- Wilcke, J.R. (1988). Otopharmacology. Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice. 1988 Jul;18(4):783-97.
- Wildermuth, B.E., Griffin, C.E., Rosenkrantz, W.S., Boord, M.J. (2007). Susceptibility of *Pseudomonas* isolates from the ears and skin of dogs to enrofloxacin, marbofloxacin and ciprofloxacin. Journal of the American Animal Hospital Association 43(6):337–341.
- Wright, C.G., Meyerhoff, W.L., Halama, A.R. (1987). Ototoxicity of neomycin and polymyxin B following middle ear application in the chinchilla and baboon. American Journal of Otolaryngology 1987;8:495–9.
- Zdovc, I. (2004). *Corynebacterium auricanis* in dog - a causative agent of otitis externa or a part of normal microflora? / *Corynebacterium auricanis* pri psu - povzročitelj vnetja zunanjega sluhovoda ali del normalne mikroflore? Veterinarske Novice 2004;30: 279–84.