



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

Doutoranda: Fernanda Oliveira Ramos

**TERAPIA PRÓ-ATIVA COM ACEPONATO DE HIDROCORTISONA NAS OTITES
EXTERNAS CRÔNICAS RECORRENTES DE FUNDO ALÉRGICO EM CÃES**

Orientador: Eduardo Maurício Mendes de Lima

Área de concentração: Clínica Médica e Cirurgia Animal

**Linha de pesquisa: Métodos de diagnóstico e tratamento de afecções dos animais
domésticos e silvestres**

Brasília, janeiro de 2025



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

Doutoranda: Fernanda Oliveira Ramos

**TERAPIA PRÓ-ATIVA COM ACEPONATO DE HIDROCORTISONA NAS OTITES
EXTERNAS CRÔNICAS RECORRENTES DE FUNDO ALÉRGICO EM CÃES**

FERNANDA OLIVEIRA RAMOS

ORIENTADOR: EDUARDO MAURÍCIO MENDES LIMA

TESE DE DOUTORADO EM SAÚDE ANIMAL

PUBLICAÇÃO:

BRASÍLIA/DF
JANEIRO DE 2025

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

Doutoranda: Fernanda Oliveira Ramos

**TERAPIA PRÓ-ATIVA COM ACEPONATO DE HIDROCORTISONA NAS OTITES
EXTERNAS CRÔNICAS RECORRENTES DE FUNDO ALÉRGICO EM CÃES**

Tese de doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Saúde Animal, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de doutor (a) em “**Saúde Animal**”.

APROVADA POR:

Orientador:

Examinador interno:

Examinador externo:

Brasília – DF, ____/____/____

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Eduardo, meus amigos que colaboraram no projeto, Cláudia, Richard, Marianne e Luisa. E a minha mãe e meu irmão pelas minhas ausências em momentos importantes.

RESUMO

A otite externa em cães, caracterizada por inflamação do epitélio das orelhas externas, é comum na prática veterinária, especialmente em pacientes dermatológicos, com incidência de cerca de 22%. A doença é frequentemente associada a dermatopatias alérgicas, responsáveis por 75% das otites externas recorrentes. Os sinais clínicos incluem edema, eritema, prurido intenso e aumento do cerume. Este estudo investigou a eficácia do aceponato de hidrocortisona como terapia pró-ativa nas otites externas crônicas recorrentes de fundo alérgico em cães. Foram selecionados 46 cães, totalizando 91 orelhas, com histórico de otite externa recorrente. Os cães foram submetidos a tratamento reativo com a otite presente (de acordo com a prescrição do fabricante) com Cipro-otic® e avaliados em cinco momentos distintos sendo, dias zero, 90, 180, 270 e 360 com exames citológicos e otoscopia digital. Após o tratamento reativo, iniciou-se a terapia pró-ativa na forma de pulsoterapia preventiva de manutenção com aplicações locais duas vezes na semana de aceponato de hidrocortisona por 360 dias, também com avaliações periódicas nos dias zero, 90, 180, 270 e 360. Os exames citológicos e OTIS3 foram utilizados para monitorar a presença de agentes infecciosos e o estado clínico das orelhas. Quanto aos resultados, na fase de tratamento reativo com Cipro-otic®, os exames citológicos revelaram um predomínio de malassézias 2+ (M2+) em todos os momentos avaliados, especialmente nos dias RZERO e R90. Os agentes secundários como cocos e bastonetes foram detectados, sendo mais prevalentes em R270 e R360, quando 93% dos cães apresentavam níveis acima do limite mínimo estipulado. Em P90, houve redução de 34,10% nas citologias que continham M1+, 93,32% de M2+ e 87,48% para cocos 1+ em comparação com o dia R90. Quando comparados os momentos R180 e P180 detectou-se diminuição de 76,90% para M1+, 97,21% para M2+ e de 90,90% para cocos1+. Na fase pró-ativa, nos tempos P90 até P360, a variação do escore foi de zero a 3. Sendo escore zero mais evidenciado nos tempos P90 (69,20%), P180 (78,02%), P270 (67,03%) e P360 (82,41%). Com relação ao OTIS3, em RZERO os escores (OTIS3) variaram de 1-9, com maior prevalência dos escores 3 (21,97%), 5 (19,78%) e 7 (15,39%). Nos momentos P90 até P360, os escores foram de 1-8, sendo o escore 3 o mais predominante, com percentuais de 36,26%, 47,25%, 46,15% e 48,35%, respectivamente. Os resultados indicaram que a terapia pró-ativa com aceponato de hidrocortisona foi eficaz na redução da frequência e gravidade das recidivas. Avaliações citológicas e de otoscopia digital mostraram melhora na inflamação e na colonização microbiana, com mais de 85% das amostras isentas de agentes secundários. A terapia pró-ativa também demonstrou ser segura, sem efeitos adversos. Concluiu-se que o uso de aceponato de hidrocortisona é uma abordagem promissora para o manejo a longo prazo de otites de origem alérgica em cães, melhorando a qualidade de vida dos animais e minimizando o uso de medicamentos ototóxicos e antimicrobianos.

Palavras-chave: alergia, otopatia, inflamação

ABSTRACT

External otitis in dogs, characterized by inflammation of the epithelium of the external ears, is a common condition in veterinary practice, particularly in dermatological patients, with an incidence of approximately 22%. The disease is often associated with allergic dermatopathies, which account for 75% of recurrent cases of external otitis. Clinical signs include edema, erythema, intense pruritus, and increased cerumen production. This study investigated the efficacy of hydrocortisone aceponate as a proactive therapy for recurrent chronic allergic otitis externa in dogs. A total of 46 dogs, accounting for 91 ears with a history of recurrent external otitis, were included. The dogs received reactive treatment during active otitis episodes with Cipro-otic®, as prescribed on the label, and were evaluated at five distinct time points: days 0, 90, 180, 270, and 360, through cytological examinations and digital otoscopy. Following the reactive treatment, a proactive therapy regimen was initiated, involving maintenance pulse therapy with twice-weekly topical applications of hydrocortisone aceponate over 360 days, with periodic evaluations at the same time points. Cytological exams and the OTIS3 scoring system were used to monitor the presence of infectious agents and the clinical condition of the ears. During the reactive treatment phase with Cipro-otic®, cytological exams revealed a predominance of *Malassezia* (M2+) at all time points evaluated, particularly on days R0 and R90. Secondary agents, such as cocci and rods, were detected, with higher prevalence at R270 and R360, where 93% of dogs showed levels above the minimum threshold. At P90, there was a reduction of 34.10% in cytologies containing M1+, 93.32% for M2+, and 87.48% for cocci 1+ compared to day R90. Comparing R180 and P180, reductions of 76.90% for M1+, 97.21% for M2+, and 90.90% for cocci 1+ were observed. During the proactive phase (P90 to P360), OTIS3 scores ranged from 0 to 3, with a score of 0 being most frequently observed at P90 (69.20%), P180 (78.02%), P270 (67.03%), and P360 (82.41%). At R0, OTIS3 scores ranged from 1 to 9, with scores of 3 (21.97%), 5 (19.78%), and 7 (15.39%) being the most prevalent. In the proactive phase (P90 to P360), scores ranged from 1 to 8, with score 3 being the most predominant at P90 (36.26%), P180 (47.25%), P270 (46.15%), and P360 (48.35%). The results indicate that proactive therapy with hydrocortisone aceponate was effective in reducing the frequency and severity of recurrences. Cytological and digital otoscopy evaluations demonstrated improvements in inflammation and microbial colonization, with over 85% of samples free from secondary agents. Proactive therapy was also shown to be safe, with no adverse effects observed. It is concluded that the use of hydrocortisone aceponate represents a promising approach for the long-term management of allergic otitis in dogs, improving the animals' quality of life and minimizing the need for ototoxic and antimicrobial medications.

Keywords: allergy, otopathy, inflammation

LISTA DE FIGURAS

Página

- Figura 1.** Delineamento experimental.....17
- Figura 2.** Citologia da orelha externa direita de paciente Pug na fase de tratamento reativo, em diferentes dias: RZERO, tratamento reativo dia zero; R90, tratamento reativo dia 90; R180, tratamento reativo dia 180; R270, tratamento reativo dia 270; R360, tratamento reativo dia 360. Malassézias (setas vermelhas), cocos (seta verde), bacilos (seta preta). Barra 10µm, aumento 100x.....24
- Figura 3.** Representações gráficas das avaliações citológicas das orelhas externas dos cães entre os grupos reativo e pró-ativo (n=91), ao longo dos diferentes momentos (dias: zero, 90, 180, 270 e 360). Asterisco entre os diferentes momentos expressam diferença estatística $p \leq 0,05$, a partir da aplicação do teste exato de Fisher. A- M1+ malassézias uma cruz; B- M2+ malassezia duas cruces; C- M3+ malassézias três cruces; D- C1+ cocos uma cruz; E- C2+ cocos duas cruces.....27
- Figura 4.** Citologias da orelha externa esquerda, do mesmo paciente Pug, na fase de tratamento pró-ativo com aceponato de hidrocortisona. Nos dias: PZERO, tratamento dia zero; P90, tratamento dia 90; P180, tratamento dia 180; P270, tratamento dia 270; P360, tratamento dia 360. Malassézias (setas vermelhas) em P180. Barra 10µm, aumento 100x.....28
- Figura 5.** Exames citológicos comparativos da orelha externa esquerda de paciente Shih tzu em R270 e P270. Setas brancas, corneócitos altamente corados e setas cinzas, levemente corados. Barra 10µm, aumento 100x.....29
- Figura 6.** Representações gráficas do OTIS3 (A, escore 0; B, escore 1; C, escore 2; D, escore 3; E, escore 4, F, escore 5; G, escore 6; H, escore 7; I, escore 8, J, escore 9) das orelhas externas dos cães dos grupos de tratamento reativo e pró-ativo com aceponato de hidrocortisona (n=91), ao longo dos diferentes momentos (dias: zero, 90, 180, 270 e 360). Asterisco entre os diferentes momentos expressam diferença estatística $p \leq 0,05$ - teste exato de Fisher.....32
- Figura 7.** Otoscopia digital da orelha externa esquerda para determinação do escore OTIS3 em paciente Pug durante a fase de tratamento reativo. RZERO dia zero; R90, dia 90; R180, dia 180; R270, dia 270; R360, dia 360. Exsudato (setas verde), hiperplasia severa (setas azul), hiperplasia moderada (setas amarela). Barra 10µm.....33
- Figura 8.** Otoscopia digital da orelha externa esquerda para determinação do escore OTIS3 em paciente Pug na fase de tratamento pró-ativo com aceponato

de hidrocortisona. PZERO, tratamento dia zero; P90, tratamento dia 90; P180, tratamento dia 180; P270, tratamento dia 270; P360, tratamento dia 360. Exsudato (setas verdes), hiperplasia moderada (setas amarelas). Hiperplasia leve (setas laranjas). Barra 10µm.....35

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1. Descrição do delineamento (número de animais, raças, idade, peso) e caracterização da posologia dose-gotas/orelha/frequência (vezes/semana) adotada para os diferentes animais da fase pró-ativa com Cortavance® (período PZERO-P360)	18
Tabela 2. Avaliações citológicas das orelhas externas dos cães do grupo de tratamento reativo (n=91). Valores relativos (%), ao longo dos diferentes momentos (dias: zero, 90, 180, 270 e 360).	23
Tabela 3. Avaliações citológicas das orelhas externas dos cães do grupo com tratamento de pró-ativo com aceponato de hidrocortisona (n=91). Valores relativos (%), ao longo dos diferentes momentos (dias: zero, 90, 180, 270 e 360)	26
Tabela 4. Valores absolutos do escore OTIS3, obtidos por meio de otoscopia digital das orelhas externas cães do grupo de tratamento reativo (n=91). Dias: zero, 90, 180, 270 e 360.....	30
Tabela 5. Valores absolutos do escore OTIS3, obtidos por meio de otoscopia digital das orelhas externas dos cães do grupo tratamento pró-ativo com aceponato de hidrocortisona (n=91). Dias: zero, 90, 180, 270 e 360.....	31

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

RZERO – Dia zero do grupo de tratamento reativo
R90 – Dia 90 do grupo de tratamento reativo
R180 – Dia 180 do grupo de tratamento reativo
R270 – Dia 270 do grupo de tratamento reativo
R360 – Dia 360 do grupo de tratamento reativo
PZERO – Dia zero do grupo de tratamento pró-ativo
P90 – Dia 90 do grupo de tratamento pró-ativo
P180 – Dia 180 do grupo de tratamento pró-ativo
P270 – Dia 270 do grupo de tratamento pró-ativo
P360 – Dia 360 do grupo de tratamento pró-ativo
M1+ – *Malassezia spp.* 1 cruz
M2+ – *Malassezia spp.* 2 cruces
M3+ – *Malassezia spp.* 3 cruces
OTIS3 – Otitis Index scores
DASPP – Dermatite alérgica da saliva da picada de pulga
CONCEA – Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade de Brasília
C1+ – Cocos 1 cruz
C2+ – Cocos 2 cruces
C3+ – Cocos 3 cruces
B1+ – Bacilos 1 cruz
B2+ – Bacilos 2 cruces
B3+ – Bacilos 3 cruces

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
Objetivo geral	2
Objetivos específicos	3
Justificativa	3
REFERENCIAL TEÓRICO	5
Anatomia das orelhas externa, média e interna	5
Histologia das orelhas externa, média e interna	6
Causas e fatores das otites externas	7
Classificação das otites externas	9
Diagnóstico das otites externas	10
Tratamento das otites externas	12
Mecanismos de ação dos glicocorticoides	14
Mecanismos de ação do clotrimazol	15
Mecanismos de ação da gentamicina	15
MATERIAL E MÉTODOS	16
Critério de inclusão e delineamento experimental	16
Fase de tratamento reativo (grupo R)	18
Fase de tratamento pró-ativo (grupo P)	19
Avaliações clínicas dos grupos de tratamentos reativo e pró-ativo – exames citológicos e otoscopia digital	20
Análise estatística	21
RESULTADOS	22
DISCUSSÃO	36
CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	41

INTRODUÇÃO

A otite externa é uma doença inflamatória do canal auditivo externo, incluindo o pavilhão auricular (Zur et al., 2011). A otite externa pode ser aguda ou crônica (otite persistente ou recorrente com duração de 3 meses ou mais), as alterações que ocorrem no canal auditivo externo em resposta à inflamação crônica podem incluir hiperplasia glandular, dilatação glandular, hiperplasia epitelial e hiperqueratose (Bajwa, 2019). Essas alterações geralmente resultam em aumento da produção de cerume ao longo do canal auditivo externo, o que contribui para o aumento da umidade local e do pH do canal auditivo externo, predispondo o ouvido a infecções secundárias (Bajwa, 2019). Acomete, aproximadamente, 22% dos pacientes dermatológicos (Hill et al., 2006). As dermatopatias alérgicas são responsáveis por 75% das otites externas recorrentes bilaterais (Zur et al., 2011).

Os sinais mais evidentes são: edema, eritema, prurido intenso, aumento do cerume e meneios cefálicos. Em casos mais crônicos pode-se encontrar descamação e liquenificação dos pavilhões auriculares (Harvey et al., 2001).

Os cães com dermatite atópica apresentam eritema em regiões como extremidades dos membros, flexuras, região inguinal e nas orelhas externas levando a otites eczematosas recorrentes pois, como o epitélio dos canais verticais e horizontais é o mesmo da pele, geram um ambiente propício para infecções secundárias bacterianas e por leveduras. Outra causa alérgica, como hipersensibilidade alimentar, também pode acarretar em otites de repetição (Harvey e Haar, 2017).

Os tratamentos existentes ainda são limitados, com poucas opções de escolha e mais de 50% dos cães com otite crônica podem apresentar otite média/interna concomitante (Larsson e Lucas, 2020). Esta limitação aumenta devido ao risco de ototoxicidade, já que a maioria das medicações existentes no mercado veterinário apresentam pelo menos um componente ototóxico (Peleva et al., 2011).

As otites crônicas externas recorrentes não têm cura (Nuttall, 2023). Como forma de melhorar a qualidade de vida, bem como, mitigar a inflamação e reduzir a recidiva das otites externas de causas alérgicas, pode ser realizado manejo clínico a longo prazo com uso de corticosteroides de aplicação otológica, preparados com veículos apropriados e que podem ser usados como terapia pró-ativa (pulsoterapia preventiva) (Bergvall et al., 2017).

Objetivo Geral:

O objetivo deste estudo foi realizar uma avaliação comparativa entre fases distintas de tratamento em um mesmo grupo de animais, sendo a primeira fase de tratamento com cipro-otic®, determinado como fase de tratamento reativo (com presença de otite) e fase de tratamento pró-ativo (preventivo), utilizando aceponato de hidrocortisona, em cães com otite externa recorrente de fundo alérgico. Este tratamento visa reduzir a inflamação e diminuir as

recidivas das otites externas de fundo alérgico com o uso tópico de aceponato de hidrocortisona na forma pró-ativa no tratamento de controle e manutenção das orelhas.

Objetivos específicos:

Comparar os exames citológicos de cada orelha externa, quanto à presença de agentes secundários como cocos, bacilos e malassezias nos momentos (dia) zero, 90, 180, 270 e 360 dos grupos de tratamento reativo e pró-ativo.

Comparar os exames de otoscopia digital quanto ao grau de eritema, edema, ulceração e exsudato, usando como parâmetro o escore OTIS3 nos momentos (dia) zero, 90, 180, 270 e 360 dos grupos de tratamento reativo e pró-ativo.

Quantificar a frequência de ocorrência das crises de otites (recidivas) nos grupos de tratamento reativo e pró-ativo com base nos exames citológicos e OTIS3.

Justificativa

É cada vez mais crescente na rotina clínica os pacientes com doenças de causas alérgicas. Com o passar dos anos, os cães se tornaram mais intradomiciliares, nota-se claramente o aumento da aquisição de animais para companhia de raças propensas geneticamente para dermatites atópicas e/ou alergias trofoalérgicas. As otites crônicas eczematosas recorrentes não têm cura e hoje não existem medicações adequadas para um manejo clínico a longo prazo com veículos apropriados e corticoides de ação local com menor absorção sistêmica. Faz-se necessário este estudo, propondo mais uma opção de terapia preventiva, com intuito de melhorar a qualidade de vida, protelar ou minimizar cronificações e aumento da gravidade da doença.

A proposta deste trabalho é a aplicação local, nas orelhas externas, de aceponato de hidrocortisona, nos pacientes que apresentam ao menos 3 otites no período de 360 dias e que

fizeram uso de tratamentos convencionais, mas com quadros recidivantes. Visando reduzir a recorrência das otites externas de causas alérgicas, minimizar a intensidade da inflamação, evitar a estenose da orelha externa.

REFERENCIAL TEÓRICO

Anatomia das orelhas externa, média e interna

Nos padrões anatômicos as orelhas são divididas em três partes: externa, média e interna (Gotthelf, 2007; König, 2011). Faz parte da orelha externa o pavilhão auricular que capta as ondas sonoras e as transmite até a membrana timpânica, os canais vertical e horizontal até finalizar na membrana timpânica, da qual inicia o limite para a orelha média (Harvey e Harr, 2017).

A membrana timpânica localiza-se a 45° em relação ao canal horizontal e separa a orelha externa da média e se divide em duas porções, a *pars flacida* que se localiza no quadrante superior e a *pars tensa* localizada na parte ventral (Njaa et al., 2012). Na face medial da membrana inicia a orelha média, dorsalmente ao tímpano está o recesso epitimpânico onde encontram-se os três ossículos martelo, estribo e bigorna que são responsáveis pela transmissão e amplificação do som (Cole, 2009; König, 2011).

A tuba auditiva se encontra na porção rostral da cavidade timpânica e se comunica com a orofaringe com função de equalizar a pressão interna e externa com relação à orelha externa. E a bula timpânica que se localiza ventralmente preenchida de ar (Cole, 2009; König, 2011).

A orelha interna é responsável pelo recebimento dos sinais auditivos e pelo equilíbrio (ajuste e postura), é composta pelo sistema vestibulo-coclear e está alojada no labirinto ósseo, na porção petrosa do osso temporal (promontório), localizado na parede medial da cavidade timpânica (Njaa et al., 2012; Gotthelf, 2007; König, 2011). Nestes labirintos estão a cóclea, canais semicirculares e o vestíbulo, na face externa dos ductos contém perilinfa e interna a endolinfa e as células sensoriais responsáveis pela transdução sonora. A porção vestibular é composta pelo sáculo e utrículo que são responsáveis pelo equilíbrio (Harvey e Harr, 2017; König, 2011).

Histologia das orelhas externa, média e interna

O pavilhão auricular e a orelha externa apresentam a mesma estrutura histológica, compostos por células epiteliais escamosas queratinizadas juntamente com as glândulas sebáceas, glândulas apócrinas modificadas, denominadas glândulas ceruminosas e folículos pilosos (Cole, 2009), os cães de pelo curto apresentam pelos no final do canal horizontal, nos exames de otoscopia, este pelos são como guia para localizar a membrana timpânica (Njaa et al., 2012).

A derme é constituída por fibras de colágeno e elásticas e uma camada subcutânea que separa a derme da cartilagem (Evans e De Lahunta, 2013) . As glândulas estão localizadas nesta camada, quando estão inflamadas e hiperplásicas se projetam pela epiderme ficando visíveis no exame otoscópico (Gotthelf, 2007). As cartilagens auricular e anular se encontram abaixo da derme, têm com função a sustentação e mobilidade da orelha externa (Njaa et al., 2012).

A membrana timpânica, que separa o meato acústico externo da orelha média, é semitransparente, possui três camadas, a mais interna tem a mesma origem epitelial da nasofaringe, a camada intermediária é constituída por tecido conjuntivo fibroso e a mais externa que se conecta com o canal horizontal apresenta epitélio escamoso estratificado (Cole, 2009).

Na porção dorsal encontra-se a *pars flacida* que contém feixes de colágenos irregulares e compactados frouxamente e a elastina, na parte ventral a *pars tensa*, sendo mais densa com feixes de colágenos externos que se direcionam radialmente e internos com padrão circular que auxiliam na função acústica (Lim, 1995). A cavidade timpânica apresenta epitélio de padrão respiratório com células epiteliais cubóides ou escamosas e células caliciformes produtoras de muco (Harvey e Haar, 2017) .

O cerume é composto por células epiteliais desintegradas das glândulas sebáceas e secreção lipídica das glândulas apócrinas (ceruminosas), o alto teor de lipídios mantém a queratinização normal da epiderme (Harvey e Haar, 2017).

Os ácidos linoleico e oleico presentes no cerume possuem ação antibacteriana, nas otites este composto lipídico diminuem drasticamente somado à hiperplasia das glândulas apócrinas levando ao aumento da umidade interna e alteração do cerume (Harvey et al., 2001). Como nos canais auriculares não existem cílios, as células epiteliais se direcionam de forma centrípeta e carregam o cerume e restos celulares do tímpano para a área externa das orelhas, este processo é chamado de migração epitelial (Gotthelf, 2007; Tabacca et al., 2011).

Causas e fatores das otites externas

As causas de otites podem ser primárias e secundárias. Os fatores são predisponentes e perpetuantes. As primárias são, geralmente, doença de pele que afetam concomitante o epitélio da orelha externa, que dão origem às otites, e na rotina clínica, são negligenciadas no primeiro

momento, incentivando a recorrência das crises (Gotthelf, 2007). Pode-se citar parasitas, como *Otodectes cynotis*, *Demodex spp*, *sarcoptes spp*, pediculose. Dermatopatias alérgicas como dermatite atópica e hipersensibilidade alimentar.

Endocrinopatia, sendo o hipotireidismo mais comum, mas pode-se apresentar otite nos casos de sertolioma, diabetes melito, hiperadrenocorticismo. Além de traumas, corpo estranho, disqueratoses (seborréia primária, dermatose responsiva à vitamina A e zinco, adenite sebácea), doenças autoimunes, leishmaniose e anatomia, principalmente nos braquicefálicos (Harvey e Haar, 2017).

As causas secundárias, não provocam a otite, mas sim, contribuem para a continuidade da patologia já em curso, são os agentes bacterianos (cocos e bacilos) e as leveduras (malassézias e cândidas), presentes em maior quantidade nas orelhas afetadas, agindo de forma oportunista e intensificando a inflamação (Harvey e Haar, 2017) . Nas otites de fundo alérgico, a *Malassezia pachydermatis* é as mais encontradas nos exames citológicos e em seguida *Staphylococcos pseudintermedius* (Ngo et al., 2018).

Outras bactérias encontradas na orelha externas afetadas são *Enterococcos spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcos spp.*, *Corynebacterium spp.* e *Escherichia coli* (Lyskova et al., 2007). Os canais auriculares inflamados apresentam maior disbiose com acentuada diminuição da variedade bacteriana comensais com relação aos saudáveis (Korbelik et al., 2019).

Fatores predisponentes aumentam a possibilidade de ter otites, canais que apresentam quantidade maior de tecido glandular comum nos cocker spaniels (Harvey e Haar, 2017), estreitamento de canal como sharpei e braquicefálicos (Topfer et al., 2022).

Fatores perpetuantes são os que geram uma mudança na fisiologia e anatomia das orelhas que ocorrem com a recorrências das otites externas, agravam e perpetuam as crises, como estenose, hiperplasia severa das glândulas, otite média, colesteatomas, pólipos, neoformações, calcificações das cartilagens (Harvey e Paterson, 2014; Jimenez et al., 2023).

Classificação das otites externas

A classificação das otites é uma forma didática para facilitar o diagnóstico e definir a terapia, porém é comum encontrar no mesmo paciente mais de um tipo de otite a depender da gravidade ou cronicidade do quadro clínico (Larsson e Lucas, 2020).

Otite ceruminosa caracteriza-se pelo aumento significativo do cerume, além da inflamação. São, geralmente, detectadas em cocker spaniel (americano e inglês), labrador, Golden, sharpei, que apresentam maior proporção de glândulas ceruminosas. Pacientes com seborreia primária, otoacariase, sertolioma, hipotireoidismo podem apresentar a otite ceruminosa (Larsson e Lucas, 2020; Jacobson, 2002).

Otite eczematosa é mais evidente em pacientes alergopatas que apresentam dermatite alérgica por picada de ectoparasitas, por alimentos e dermatite atópica, a qual afeta o pavilhão auricular, canais vertical e horizontal. O eritema e a hiperplasia das glândulas ceruminosas (aspecto de “sagu”) são comuns (Larsson e Lucas, 2020), geralmente são acompanhadas de prurido intenso e meneios de cabeça.

Os fatores alergênicos que estimulam as crises nos cães são ectoparasitas como pulga (DASPP), carrapato e mosca, fatores trofoalérgicos (hipersensibilidade alimentar) e fatores ambientais como ácaros domésticos, gramíneas e pólenes (Larsson e Lucas, 2020; Lecru et al., 2022).

Os pacientes alergopatas com dermatite atópica e por alimento, geralmente, apresentam outros sinais associados como eritema nas axilas, face interna das patas, perilabial, periocular, virilha e prurido (Hensel et al., 2015).

Otite bacteriana purulenta está associada a quadros mais graves, as bactérias formam biofilme como barreira física dificultando a penetração dos antibióticos locais (Robinson et al., 2019). A presença desta coleção purulenta em contato direto com a membrana timpânica pode acarretar a sua ruptura e invadir a bula timpânica com instalação de otite média/interna (Larsson e Lucas, 2020).

Otite hiperplásica ocorre com a cronificação das otites anteriores, com as recorrências das crises. É caracterizada pela estenose parcial e edema das orelhas externas, eritema moderado a severo, dor à manipulação (Larsson e Lucas, 2020).

Otite estenosante é representada pela oclusão parcial ou total da orelha externa com estenose completa impossibilitando a entrada de aparelhos otoscópios ou endoscópios (Larsson e Lucas, 2020). É um quadro grave que decorre da cronificação, das contínuas inflamações e hiperplasias das glândulas (Harvey e Paterson, 2014).

A diminuição da acuidade auditiva e até mesmo a surdez são comuns nesta fase. Estas orelhas, na maioria das vezes, já se encontram afuncionais, com alto grau de disbiose e até mesmo com calcificação da cartilagem auricular, a cirurgia de ablação com osteotomia lateral da bula é a terapia mais indicada para oferecer qualidade de vida ao paciente (Filgueiras e Ramos, 2019).

Diagnóstico das otites externas

O diagnóstico baseia-se no histórico clínico, investigação da causa de base, fatores predisponentes e perpetuantes (Gotthelf, 2007). A citologia otológica é o exame padrão ouro

na triagem para detectar bactérias, leveduras, presença de células inflamatórias como neutrófilos e macrófagos (Pye, 2018). É uma ferramenta imprescindível auxiliar na graduação da gravidade da doença. O exame parasitológico direto do cerume é essencial para pesquisar presença de ácaros como *Demodex spp* e *Otodectes cynotis* (Harvey e Paterson, 2014).

Ainda existem discussões a respeito do exame de cultura e antibiograma nas otites externas, mas este exame é indicado nas otites médias com auxílio de equipamentos endoscópios já que se faz necessário o procedimento de miringotomia e a colheita direta do conteúdo da bula timpânica sem contaminação do canal externo, neste caso justifica o uso de terapia sistêmica com antibióticos (Jacobson, 2002; Larson e Lucas, 2020).

Nas otites externas, a concentração dos antibióticos pode chegar até 1000 vezes aplicados diretamente nas bactérias dentro da orelha externa (Larsson e Lucas, 2020). Em casos refratários com possível resistência bacteriana pode-se lançar mão deste exame, mas deve-se avaliar a condição clínica das orelhas por meio de exames otoscópicos, na maioria destes casos com bactérias resistentes, é provável que apresente fatores perpetuantes e mantém uma disbiose constante (Ngo et al., 2018).

O exame de otoscopia é usado na rotina da clínica, deve ser realizado associado ao exame citológico, para avaliar o tipo de otite, grau de hiperplasia, estenose, presença de ectoparasitas, mensuração do cerume, presença ou não de secreção purulenta, neoformações (Bajwa, 2019; Harvey e Haar, 2017). Não se deve utilizar espéculos de otoscópios humanos pediátricos, pois não será possível a avaliação do canal horizontal e das membranas timpânicas, os espéculos devem ter de 4 até 15 cm de comprimento, deve-se levar em conta a variedade de tamanhos e tipos de orelhas dos cães (Larsson e Lucas, 2020).

As otoendoscopias ou vídeo-otoscopia com fibra ótica são exames que oferecem maior riqueza de detalhes, além de proporcionar procedimentos minimamente invasivos, como

biópsias, exéreses de neoformações, pólipos, cauterização de áreas hiperplásicas e lavagem ótica, para remover o cerume em excesso e secreções purulentas (Ghibaud, 2022). A avaliação da membrana timpânica e a miringotomia são procedimentos realizados com estes aparelhos, possibilitando a colheita de conteúdo da bula timpânica em caso de otites médias secretórias e colesteatomas (Ghibaud, 2022; Larsson e Lucas, 2020).

Outros exames complementares de imagens indicados em pacientes com otites crônicas recorrentes, com suspeita de otites média/interna apresentando ou não sinais neurológicos, são a tomografia e a ressonância, sendo que na tomografia a parte óssea é projetada com mais precisão e na ressonância são avaliados os tecidos moles (Lemmerling et al., 2008; Maroldi et al., 2001) e é mais indicada quando o paciente apresenta alterações neurológicas como head tilt, nistagmo, síndrome de horner, paralisia do facial (Garosi et al., 2012).

Tratamento das otites externas

O tratamento das otopatias é multidisciplinar integrando o controle da infecção e inflamação, deve-se investigar as causas de base, classificar o tipo da otite e os possíveis fatores associados (Bajwa, 2019).

A terapia da otite externa preconizada é essencialmente local. A citologia ótica é o exame padrão ouro para determinar a escolha da medicação. A maioria das medicações existentes no mercado veterinário são associações de anti-inflamatórios, antibióticos e antifúngicos (Noli et al., 2017; Larsson e Lucas, 2020).

Na otite externa, o uso de prednisolona oral auxilia na diminuição da inflamação e hiperplasia das glândulas, em caso de estenose moderada a severa pode-se usar a ciclosporina associada ao corticoide na tentativa de aumentar o lúmen dos canais auriculares (Jacobson,

2002; Harvey e Haar, 2017). Em casos graves de estenose, a cirurgia de ablação com osteotomia lateral da bula é a escolha mais indicada (Filgueira e Ramos, 2019).

Como citado anteriormente, a terapia sistêmica de antibióticos deve ser desencorajada na otite externa, já que na terapia tópica a medicação será aplicada diretamente nas bactérias (Bajwa, 2019).

Nas otites ceruminosas, a limpeza com uso de ceruminolíticos é recomendada, para tirar o excesso de restos celulares e exsudatos (Noli et al., 2017). Porém deve-se atentar em casos de ruptura de membrana ou suspeita de otite média/interna, pois a maioria das soluções ceruminolíticas contém substâncias ototóxicas (Roland e Rutka, 2004).

No caso das otites eczematosas de fundo alérgico, os ceruminolíticos com propilenoglicol podem ser mais irritante e intensificar a inflamação (Harvey e Haar, 2017). Nestes casos, o tratamento deve ser mais direcionado para a diminuição da inflamação e manutenção da doença de base para diminuir a recorrência e minimizar a intensidade das crises, evitando a cronificação, estenose e calcificação da cartilagem auricular.

Estudos mais recentes destacam a terapia pró-ativa de corticoide tópico com frequência espaçada de 1-2 vezes por semana para manter as glândulas menos inflamadas e estabilizar clinicamente as orelhas externas e manter mais próximo do estado fisiológico (Larsson e Lucas, 2020; Léonard et al., 2021; Nuttall, 2023).

O aceponato de hidrocortisona (Cortavance®) é um diéster não halogenado que apresenta melhor tolerância local e sistêmica, a dupla esterificação aumenta a penetração do estrato córneo, com metabolismo específico na derme profunda, com isso, diminui os efeitos nos folículos, nos vasos sanguíneos e no fibroblastos dérmicos (Brazzini, 2002).

Mecanismos de ação dos glicocorticoides

Os glicocorticoides promovem a diminuição da liberação da interleucina 1 α pró-inflamatória presente nos queratinócitos e de fatores de transcrição (proteína ativadora-1 e fator nuclear κ B- α) que ativam genes pró-inflamatórios, estes genes como a lipoproteína I e a proteína de ligação p11/calpatina atuam na supressão da liberação do ácido araquidônico (De Bosscher et al., 2000) . A fosfolipase A₂ é inibida pela lipoproteína I que diminui o ácido araquidônico liberado nos fosfolípidos (Laugesen et al., 2016).

O uso prolongado ou altas concentrações de glicocorticoides tópicos, como betametasona, dexametasona, hidrocortisona, pode desencadear a absorção sistêmica com supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O glicocorticoide exógeno promove a retroalimentação negativa deste eixo, inibe a liberação do hormônio liberador de corticotropina e adrenocorticotrópico (ACTH), levando a uma redução do estímulo das adrenais e atrofia das mesmas e por consequência a diminuição da produção de cortisol endógeno (Gómez e Badenhop, 2015; Laugesen et al., 2016).

O aceponato de hidrocortisona, é usado de forma tópica no tratamento das inflamações e do prurido em pacientes atópicos. Ao se ligar nos receptores de glicocorticoides no núcleo celular, desencadeia resposta anti-inflamatória e imunossupressora, bem como efeitos antiproliferativos inibindo a atividade dos fibroblastos e a síntese do colágeno, e vasoconstritores na pele (Hübner et al., 2007; Gupta e Chow, 2014).

Ao penetrar na epiderme, ocorre a conversão na forma ativa que irá modular a expressão gênica estimulando a regulação da produção de citocinas pró-inflamatórias tais como IL-1, IL-2 e TNF- α e enzima como a ciclooxigenase-2 (Hübner et al., 2007; Gupta e Chow, 2014).

O aceponato de hidrocortisona é um glicocorticoide da 4ª geração, diester não halogenado e lipofílico, possui baixa absorção sistêmica, sendo a esterificação em C17 e C21,

após eliminar o éster da posição 21 se transforma na forma ativa local, isto é, intracutâneo e a eliminação metabólica ocorre, principalmente, na pele, tendo mínima ação sistêmica (Wohlrab et al., 2010; Schackert et al., 2000).

Mecanismos de ação do clotrimazol

O clotrimazol é um azol da subclasse imidazol, fungioestático, hidrofóbico que inibe o citocromo P450 microsomal interferindo na biossíntese do ergosterol promovendo alterações na permeabilidade da membrana celular do fungo (Crowley e Gallagher, 2014). O ergosterol atua no crescimento das células fúngicas, o clotrimazol atua neste crescimento a depender da dose e o tempo de tratamento (Crowley e Gallagher, 2014).

Mecanismos de ação da gentamicina

A gentamicina é um aminoglicosídeo bactericida administrado de forma tópica de amplo espectro para gram-negativos como *Aerobacter sp*, *Escherichia sp*, *Kebsiella sp*, *Proteus sp*, *Pseudomonas sp* e gram-positivos sendo os estafilococos mais sensíveis (Schwartz e Al-Matairi, 2010), o mecanismo de ação se dá pela ligação com a subunidade ribossômica 30S do ribossomo da bactéria interrompendo a síntese de proteína bacteriana. É amplamente utilizada para tratamentos de pele e orelhas (Dallo et al., 2023).

MATERIAL E MÉTODOS

Critério de inclusão e delineamento experimental

O estudo foi aprovado com os Princípios Éticos da Experimentação Animal (CONCEA) e Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade de Brasília (protocolo número 23106.107876/2022-17)

Foram selecionados, inicialmente, 61 cães, totalizando 121 orelhas, pois um dos animais apresentava apenas uma, de diferentes raças, idades, pesos e sexo. Todos tinham histórico clínico de otite externa recorrente de fundo alérgico (determinados pela anamnese; relato do tutor da repetição de otites no decorrer dos anos; encaminhamentos de outros veterinários; episódios de quadros alérgicos associados) com três ou mais crises por ano.

Os animais com otites externas recorrentes foram enquadrados clinicamente a partir do protocolo do plano diagnóstico das causas de base alérgicas - alergia a ectoparasitas, hipersensibilidade alimentar e alérgenos ambientais (Miller et al., 2013). Destes, três vieram à óbito e 12 descontinuaram as avaliações ao longo do período de triagem porque apresentaram doenças hormonais associadas, neoformações (pólipos, colestatomas e neoplasias), otites

médias secretórias ou alterações neurológicas, como nistagmo, ataxias, paralisia do nervo facial, “head tilt” e andar em círculos.

Assim, 46 cães fizeram parte do experimento, contabilizando um total de 91 orelhas (Figura 1, Tabela 1). Estes foram inclusos nas fases de tratamento reativo com início no dia zero (RZERO) e fim no dia 360 (R360). De forma sequencial e pareada, deu início à fase pró-ativa de manutenção no dia zero (PZERO) e findando em 360 dias (P360).

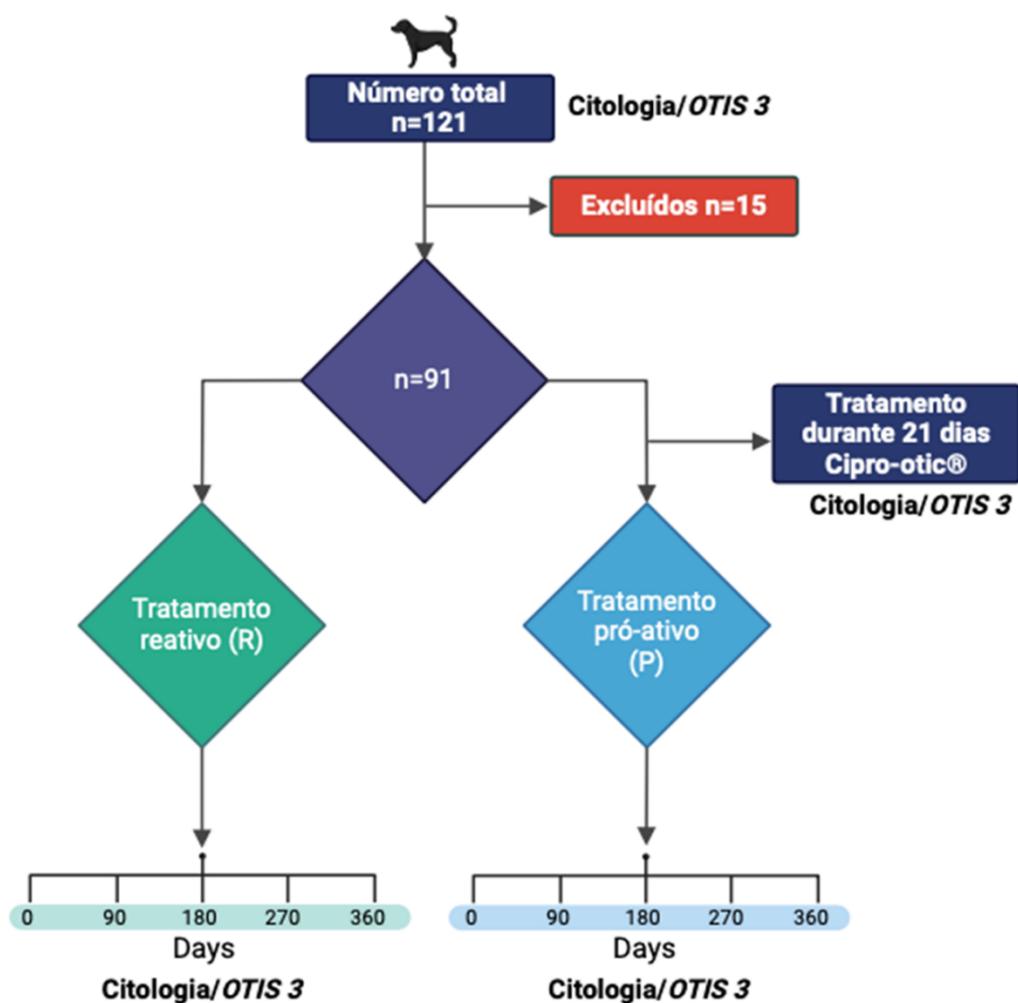


Figura 1. Desenho esquemático da representação do delineamento experimental (arquivo pessoal).

Tabela 1. Descrição do delineamento (número de animais, raças, idade, peso) e caracterização da posologia dose-gotas/orelha/frequência (vezes/semana) adotada para os diferentes animais da fase pró-ativa com Cortavance® (período PZERO-P360).

Número total de animais	Raças	Idade (anos)	Peso (kg)	Dose (gotas/orelha)	Frequência de aplicação (vezes/semana)
8	Bulldog francês	3,7	11,9	6	duas vezes/semana
1	Chow Chow	7	20,7	8	duas vezes/semana
2	Cocker Spaniel	8,5	13,3	6	duas vezes/semana
1	Golden Retriever	4	36,6	8	duas vezes/semana
3	Lhasa Apso	5,3	8,1	6	duas vezes/semana
2	Labrador	6,5	34	8	duas vezes/semana
2	Maltês	5	5,2	6	duas vezes/semana
9	Pug	7,5	10,5	6	duas vezes/semana
2	Sharpei	4,5	25,8	8	duas vezes/semana
12	Shih Tzu	6,6	7	6	duas vezes/semana
1	Sem Raça Definida	10	8,8	6	duas vezes/semana
1	Yorkshire Terrier	9	5,8	6	duas vezes/semana
2	West Highland White Terrier	7	9,2	6	duas vezes/semana

Fase de tratamento reativo (grupo R)

Os pacientes selecionados (n=91 orelhas) na fase de tratamento reativo (R), foram submetidos ao tratamento com Cipro-otic® (ciprofloxacina 0,5g/100g, clotrimazol 1g/100g e betametasona 0,172g/100g). Foram avaliados por meio de exames citológicos e de otoscopia digital, entre os dias zero, 90, 180, 270 e 360. Foi estabelecido como portador de otite os pacientes que apresentaram citologias com malassézias 2+ (M2+) ou mais e/ou cocos 2+ (C2+) ou mais e/ou bastonetes 1+ (B1+) ou mais, e de forma concomitante o escore OTIS3 (*Otitis*

Index scores) acima de um. A posologia e duração do tratamento foram prescritos conforme a bula: animais até 15kg foram administradas de forma tópica seis gotas e acima de 15kg foram administradas oito gotas, a cada 12 horas, durante 21 dias.

Os animais foram avaliados ao longo dos cinco diferentes momentos, sendo estes: RZERO- dia zero, R90- dia 90, R180- dia 180, R270- dia 270 e R360 - dia 360. Em todos esses momentos, foram obtidos exames citológicos para identificação de: malassézias e bactérias, como cocos ou bacilos (Angus, 2004). No mesmo momento, foi efetuada otoscopia digital, para avaliação clínica usando o escore OTIS3 (Nuttall e Bensignor, 2014). Avaliações citológicas e otoscópicas foram realizadas sempre pelo mesmo observador.

No dia R360, todos os pacientes foram submetidos por mais 21 dias de tratamento com cipro-otic® para estabilizar e manter os pacientes mais próximos do estado fisiológico, no 21º dia foi estabelecido o PZERO da terapia pró-ativa.

Fase de tratamento pró-ativo (grupo P)

Os critérios para inclusão de animais (n=91) para iniciar o tratamento de manutenção com aceponato de hidrocortisona, foram:

1. Ausência de crise e com exame citológico sem a presença de bactérias, malassézias ou com a presença de cocos (1+) ou malassézias (1+) (Tater et al., 2003);
2. Exame de otoscopia digital com OTIS3 com escore máximo um.
3. No 21º dia de tratamento com cipro-otic do dia R360 deu-se início ao momento PZERO.

Cada paciente foi submetido ao tratamento pró-ativo de manutenção tópica em forma de pulsoterapia nas orelhas externas com Aceponato de hidrocortisona (Cortavance®), sendo: administração duas vezes na semana (quarta-feira e domingo), na concentração estabelecida de 0,058mg/ml, a dose administrada para cães de 4,6-15kg foi de seis gotas em cada orelha externa,

e em cães de 15,1-36,6kg foram aplicadas oito gotas, equivalendo a 0,35ml e 0,46ml, respectivamente (Bensignor et al., 2017) do dia PZERO até o dia P360.

Os cães foram avaliados com exames citológicos e com otoscopia digital nos dias zero, 90, 180, 270 e 360 (PZERO, P90, P180 e P360). Foi preconizada a não utilização de qualquer produto ceruminolítico, ao longo do estudo.

Avaliações clínicas dos grupos de tratamentos reativo e pró-ativo – exames citológicos e otoscopia digital

Os grupos foram avaliados clinicamente, por meio exames citológicos e otoscopia digital nos dias zero, 90, 180, 270 e 360.

Para a avaliação citológica, foram utilizadas lâminas de vidro fosca para microscopia, swabs estéreis e corante panótico Instant Prov® I, II e III. O material foi coletado nas orelhas externas, com o swab estéril girando 360 graus em apenas um sentido e em seguida colocado nas lâminas de microscopia e corado com panótico. Avaliadas no microscópio Nikon E200, sob objetiva de 100x, com óleo de imersão, para avaliação e quantificação dos agentes bacterianos e leveduras (Zur et al., 2011). O parâmetro de cruces para malassézias, foi (1+) 0-5 por campo, (2+) 6-20 por campo e (3+) mais de 20 por campo. Para cocos, (1+) 0-25 por campo, (2+) 26-40 por campo, (3+) mais de 40 por campo e bacilos (+1) 0-25 por campo, (2+) 26-40 por campo e (3+) mais de 40 por campo (Angus, 2004).

Os exames de otoscopia digital foram realizados com o aparelho Welch Allyn Macroview (Bajwa, 2019) avaliando o grau de eritema, edema, escoriação, ulceração e exsudato por meio do *Otitis Index scores* OTIS3 (Nuttall e Bensignor, 2014). Esta graduação variou de 0-12; a depender da gravidade do acometimento de cada orelha externa. Sendo escore zero mais próximo ao fisiológico e escore 12 pior quadro clínico (Nuttall e Bensignor, 2014).

Análise estatística

Os parâmetros citológicos e OTIS3 foram apresentados de forma relativa e absoluta, respectivamente, em relação aos grupos de tratamento reativo e pró-ativo. A distribuição normal foi determinada aplicando teste de Kolmogorov-Smirnov. Comparando em seguida os dados da citologia e OTIS3 a partir da aplicação do teste exato de Fisher, considerando $p \leq 0,05$ (GraphPad Software, Inc. Prism 9 for Windows. San Diego, CA: GraphPad Software, Inc.).

RESULTADOS

Os dados obtidos pelos exames citológicos da fase de tratamento reativo estão apresentados na tabela 2, com predomínio de M2+ em todos os momentos. Na figura 2 verificou-se a presença de agentes secundários nos dias RZERO e R90, com predomínio de malassézias. Em R270, foram detectados cocos, bastonetes e malassézias. Em R90 e R180, os níveis de agentes estiveram acima do limite fisiológico, com crise instalada, em torno de 70% (65 animais em R90 e 63 em R180), enquanto em R270 e R360 foi de 93% (88 animais em R270 e 89 em R360).

Tabela 2. Avaliações citológicas das orelhas externas dos cães do grupo de tratamento reativo (n=91). Valores relativos (%), ao longo dos diferentes momentos (dias: zero, 90, 180, 270 e 360).

Agentes	RZERO (%)	R90 (%)	R180 (%)	R270 (%)	R360 (%)
M1+	1,10	12,09	14,29	3,30	2,20
M2+	32,97	49,45	39,56	73,63	81,31
M3+	28,57	6,59	18,67	7,68	4,40
B2+	-	-	1,10	-	-
B3+/C2+/ M2+	-	-	-	1,10	-
B3+/C3+/ M2+	-	-	-	1,10	-
B3+/M2+	1,10	-	-	-	-
B3+/C3+	1,10	-	-	-	-
C1+	5,49	8,79	12,09	4,40	4,40
C2+	15,37	12,09	7,69	8,79	6,59
C3+	3,30	2,20	2,20	-	1,10
C1+/M1+	1,10	-	-	-	-
C2+/M1+	3,30	-	-	-	-
C2+/M2+	1,10	1,10	-	-	-
C2+/M3+	1,10	-	-	-	-
C3+/M1+	2,20	-	-	-	-
C3+/M2+	1,10	-	-	-	-
C3+/M3+	1,10	-	-	-	-
Sem agentes	-	7,69	4,40	-	-
Total	100	100	100	100	100

RZERO, tratamento reativo dia zero; R90, tratamento reativo dia 90; R180, tratamento reativo dia 180; R270, tratamento reativo dia 270; R360, tratamento reativo dia 360. M1+ malassézias uma cruz; M2+ malassézias duas cruces; M3+ malassézias três cruces; C1+ cocos uma cruz; C2+ cocos duas cruces; C3+ cocos três cruces; B2+ bacilos duas cruces; B3+ bacilos três cruces.

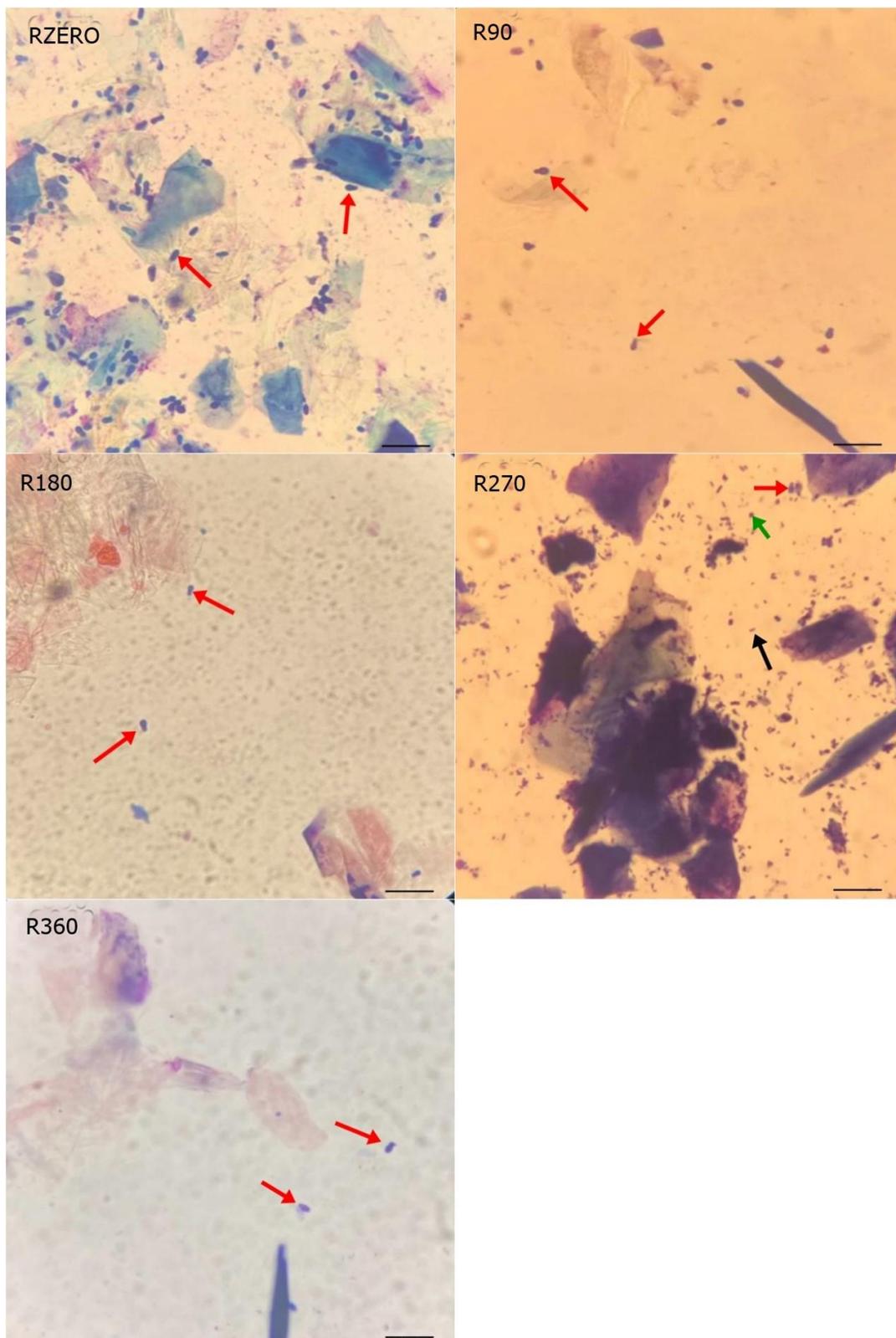


Figura 2. Citologia da orelha externa direita de paciente Pug na fase de tratamento reativo, nos dias: RZERO, tratamento reativo dia zero; R90, tratamento reativo dia 90; R180, tratamento reativo dia 180; R270, tratamento reativo dia 270; R360, tratamento reativo dia 360. Malassézias (setas vermelhas), cocos (seta verde), bacilos (seta preta). Barra 10 μ m, aumento 100x.

Nos exames citológicos realizados 21 dias após o momento R360 foram detectados M1+ (7,69%), C1+ (4,40%), C2+ (1,1%) e sem agentes (86,81%). Na avaliação otoscópica, os escores obtidos de acordo com OTIS3, foram zero (18,68%), 1 (74,72%) e 2 (6,60%), neste momento foi estabelecido o PZERO da terapia pró-ativa.

Em P90, com relação aos exames citológicos, houve redução de 34,10% nas lâminas que continham M1+, 93,32% de M2+ e 87,48% para cocos 1+ em comparação com o mesmo período do dia R90. Os exames citológicos quando comparados os momentos P180 e R180 revelaram diminuição de 76,90% para M1+, 97,21% para M2+ e de 90,90% para cocos1+ (Tabelas 1 e 2, Figura 2).

No período P270 em comparação com o R270, M1+ a proporção ficou a mesma, com diminuição de 95,52% de M2+ e de 50% para cocos 1+ (Tabelas 1 e 2, Figura 3). Em P360, 87,91% dos animais estavam sem crises, sem presença de agentes, ou próximos do estado fisiológico. Ainda em P360 12,09% dos animais apresentaram M1+ (Tabelas 1 e 2).

Nos dias PZERO, P90, P270 e P360 foi percebida uma estabilidade nos exames citológicos, apresentando apenas malassezias (M2+) no momento P180 ilustrados para um mesmo paciente de acordo com a figura 4. Na fase de tratamento pró-ativa foi nítido o predomínio de lâminas sem agentes, nos diferentes momentos, sendo mais de 85% das lâminas (Tabela 3). Agentes secundários foram evidenciados apenas no dia P180 e não foram detectados agentes nos outros momentos (Figura 4).

Tabela 3. Avaliações citológicas das orelhas externas dos cães do grupo com tratamento de pró-ativo com aceponato de hidrocortisona (n=91). Valores relativos (%), ao longo dos diferentes momentos (dias: zero, 90, 180, 270 e 360).

Agentes	PZERO (%)	P90 (%)	P180 (%)	P270 (%)	P360 (%)
M1+	7,69	7,69	3,30	3,30	12,09
M2+	-	3,30	1,10	3,30	-
M3+	-	-	-	-	-
B3+/C2+/ M2+	-	-	-	-	-
B3+/ C3+/ M2+	-	-	-	-	-
B2+	-	-	-	-	-
B3+/ M2+	-	-	-	-	-
B3+/ C3+	-	-	-	-	-
C1+	4,40	1,10	1,10	2,20	-
C2+	1,10	-	-	-	-
C3+	-	-	-	-	-
C1+/ M1+	-	-	-	-	-
C2+/ M1+	-	-	-	-	-
C2+/ M2+	-	-	-	-	-
C2+/ M3+	-	-	-	-	-
C3+/ M1+	-	-	-	-	-
Cocos3+/ M2+	-	-	-	-	-
Cocos3+/ M3+	-	-	-	-	-
Sem agentes	86,81	87,91	94,51	91,2	87,91
Total	100	100	100	100	100

PZERO, tratamento pró-ativo dia zero; P90, tratamento pró-ativo dia 90; P180, tratamento pró-ativo dia 180; P270, tratamento pró-ativo dia 270; P360, tratamento pró-ativo dia 360; M1+ malassézias uma cruz; M2+ malassezia duas cruces; M3+ malassézias três cruces; C1+ cocos uma cruz; C2+ cocos duas cruces; C3+ cocos três cruces; B2+ bacilos duas cruces; B3+ bacilos três cruces.

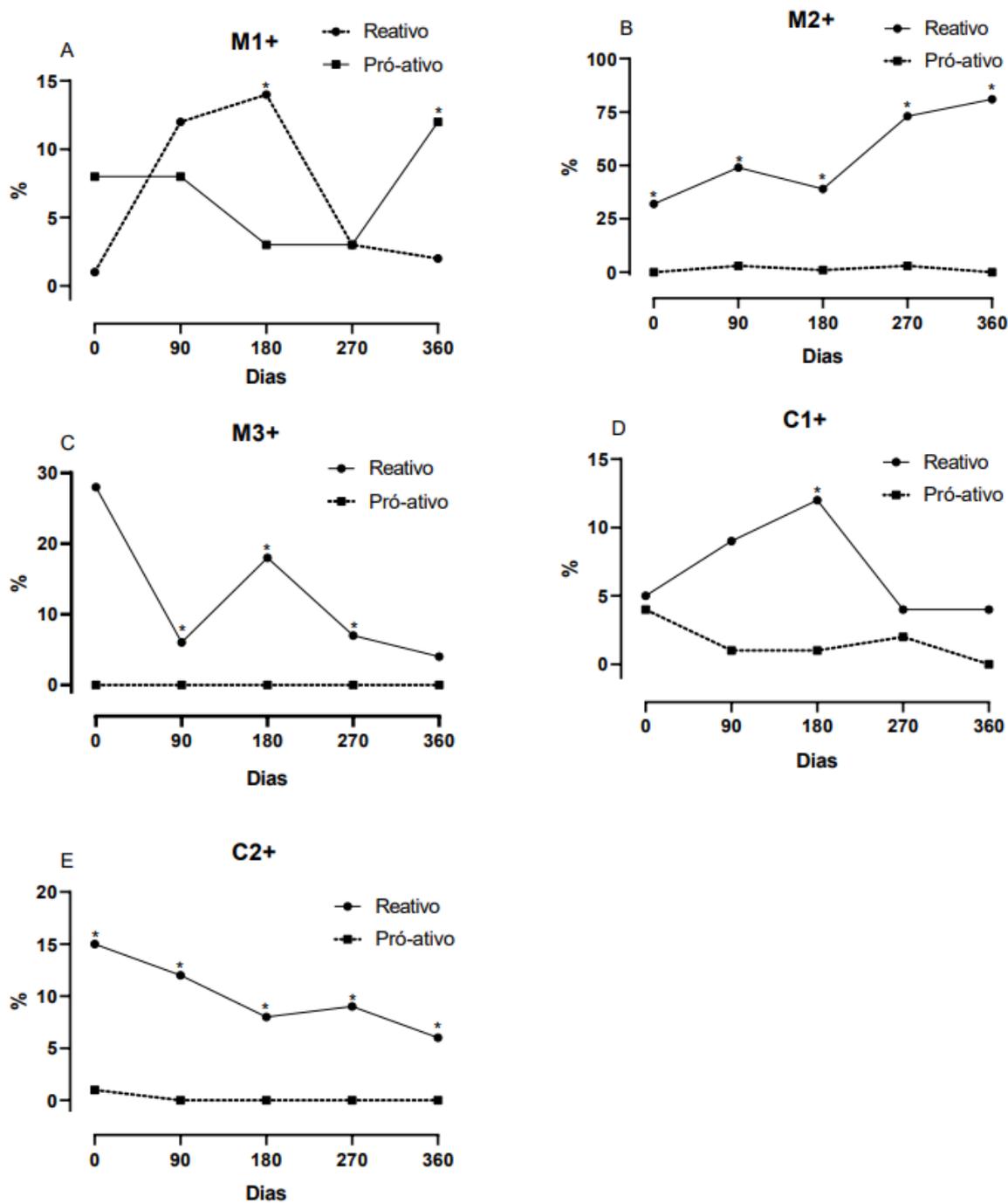


Figura 3. Representações gráficas das avaliações citológicas das orelhas externas dos cães entre os grupos reativo e pró-ativo (n=91), ao longo dos diferentes momentos (dias: zero, 90, 180, 270 e 360). Asterisco entre os diferentes momentos expressam diferença estatística $p \leq 0,05$, a partir da aplicação do teste exato de Fisher. A, M1+ malassézias uma cruz; B, M2+ malassezia duas cruces; C, M3+ malassézias três cruces; D, C1+ cocos uma cruz; E, C2+ cocos duas cruces.

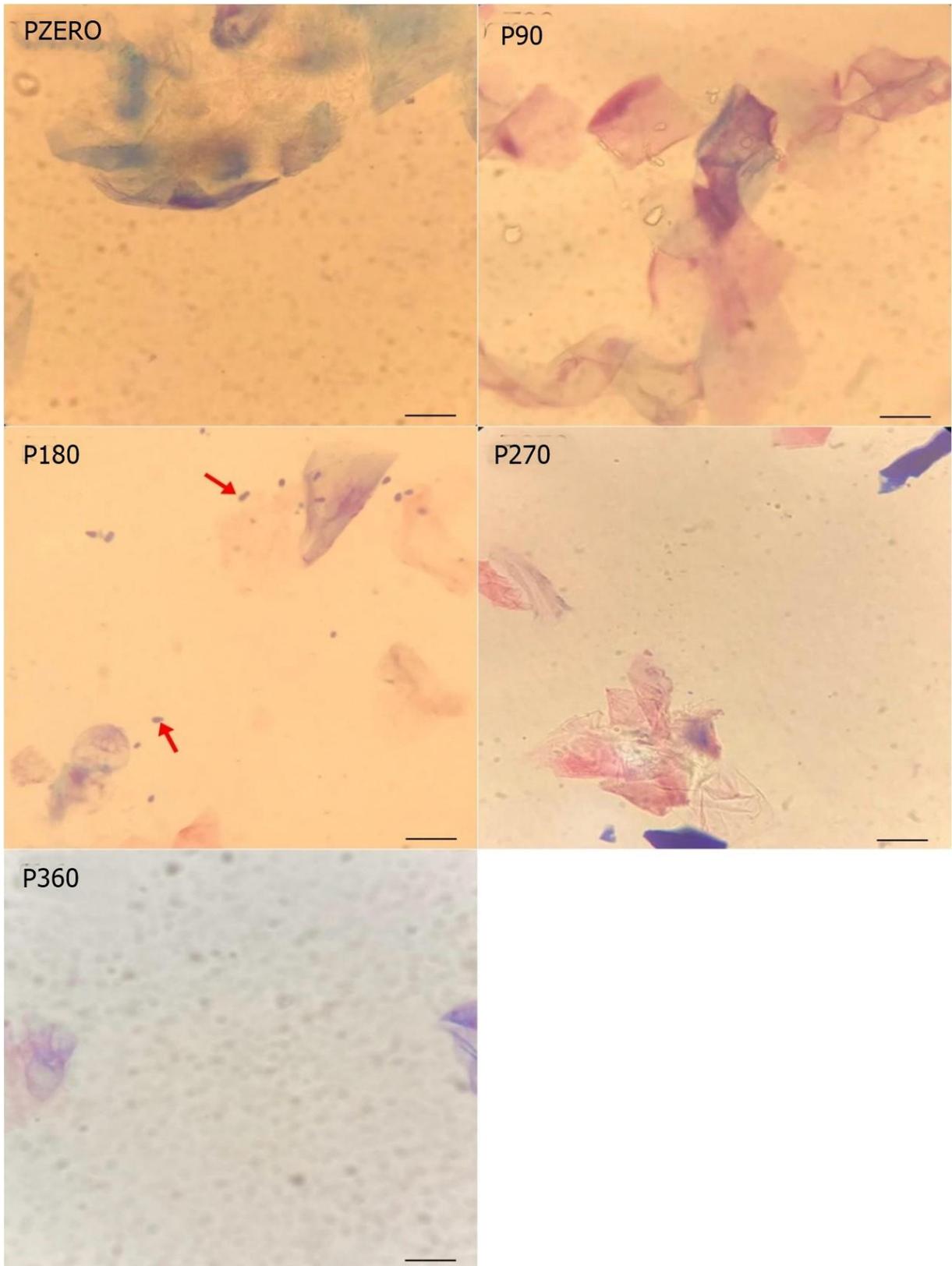


Figura 4. Citologias da orelha externa esquerda, do mesmo paciente Pug, na fase de tratamento pró-ativo com aceponato de hidrocortisona. Nos dias: PZERO, tratamento dia zero; P90, tratamento dia 90; P180, tratamento dia 180; P270, tratamento dia 270; P360, tratamento dia 360. Malassézias (setas vermelhas) em P180. Barra 10 μ m, aumento 100x.

Foi constatada, nos tempos P90, P180, P270 E P360 da fase de tratamento pró-ativo, coloração menos basofílica dos corneócitos, com aparência esperada para pacientes clinicamente estáveis em mais de 80% dos pacientes (Figura 5).

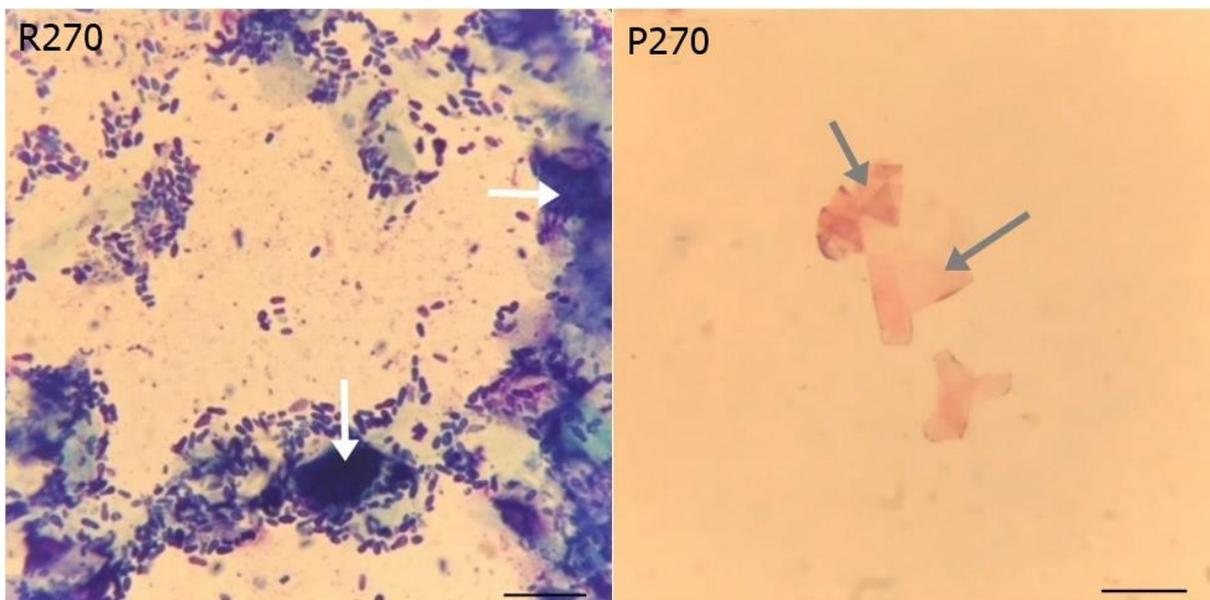


Figura 5. Exames citológicos comparativos da orelha externa esquerda de paciente Shih tzu em R270 e P270. Setas brancas, corneócitos altamente corados e setas cinzas, levemente corados. Barra 10 μ m, aumento 100x.

A partir dos dados da tabela 4, observou-se que em RZERO os escores (OTIS3) variaram de 1-9, com maior prevalência dos escores 3 (21,97%), 5 (19,78%) e 7 (15,39%). Nos momentos R90, R180, R270 e R360, os escores foram de 1-8, sendo o escore 3 o mais predominante, com percentuais de 36,26%, 47,25%, 46,15% e 48,35%, respectivamente.

Tabela 4. Valores absolutos do escore OTIS3, obtidos por meio de otoscopia digital das orelhas externas cães do grupo tratamento reativo (n=91). Dias: zero, 90, 180, 270 e 360.

OTIS3	RZERO	R90	R180	R270	R360
0	-	-	-	-	-
1	2	2	4	4	-
2	5	23	19	15	11
3	20	33	43	42	44
4	13	16	14	22	28
5	18	10	7	2	4
6	7	5	2	3	4
7	14	1	2	3	-
8	10	1	-	-	-
9	2	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-
Total	91	91	91	91	91

OTIS3 *Otitis Index scores*. RZERO, tratamento reativo dia zero; R90, tratamento reativo dia 90; R180 tratamento reativo dia 180; R270, tratamento reativo dia 270; R360, tratamento reativo dia 360.

Em PZERO, houve predominância do escore 1 (74,72%). Nos demais (P90-P360), a variação do escore foi de zero a 3. Sendo escore 0 o mais evidenciado nos tempos P90 (69,20%), P180 (78,02%), P270 (67,03%) e P360 (82,41%) (Tabela 5 e Figura 6).

Tabela 5. Valores absolutos do escore OTIS3, obtidos por meio de otoscopia digital das orelhas externas dos cães do grupo tratamento pró-ativo com aceponato de hidrocortisona (n=91). Dias: zero, 90, 180, 270 e 360.

OTIS3	PZERO	P90	P180	P270	P360
0	17	63	71	61	75
1	68	27	16	25	10
2	6	-	3	5	4
3	-	1	-	-	-
4	-	-	1	-	2
5	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-
Total	91	91	91	91	91

OTIS3 *Otitis Index scores*. PZERO, tratamento pró-ativo dia zero; P90, tratamento pró-ativo dia 90; P180, tratamento pró-ativo dia 180; P270, tratamento pró-ativo dia 270; P360, tratamento pró-ativo dia 360.

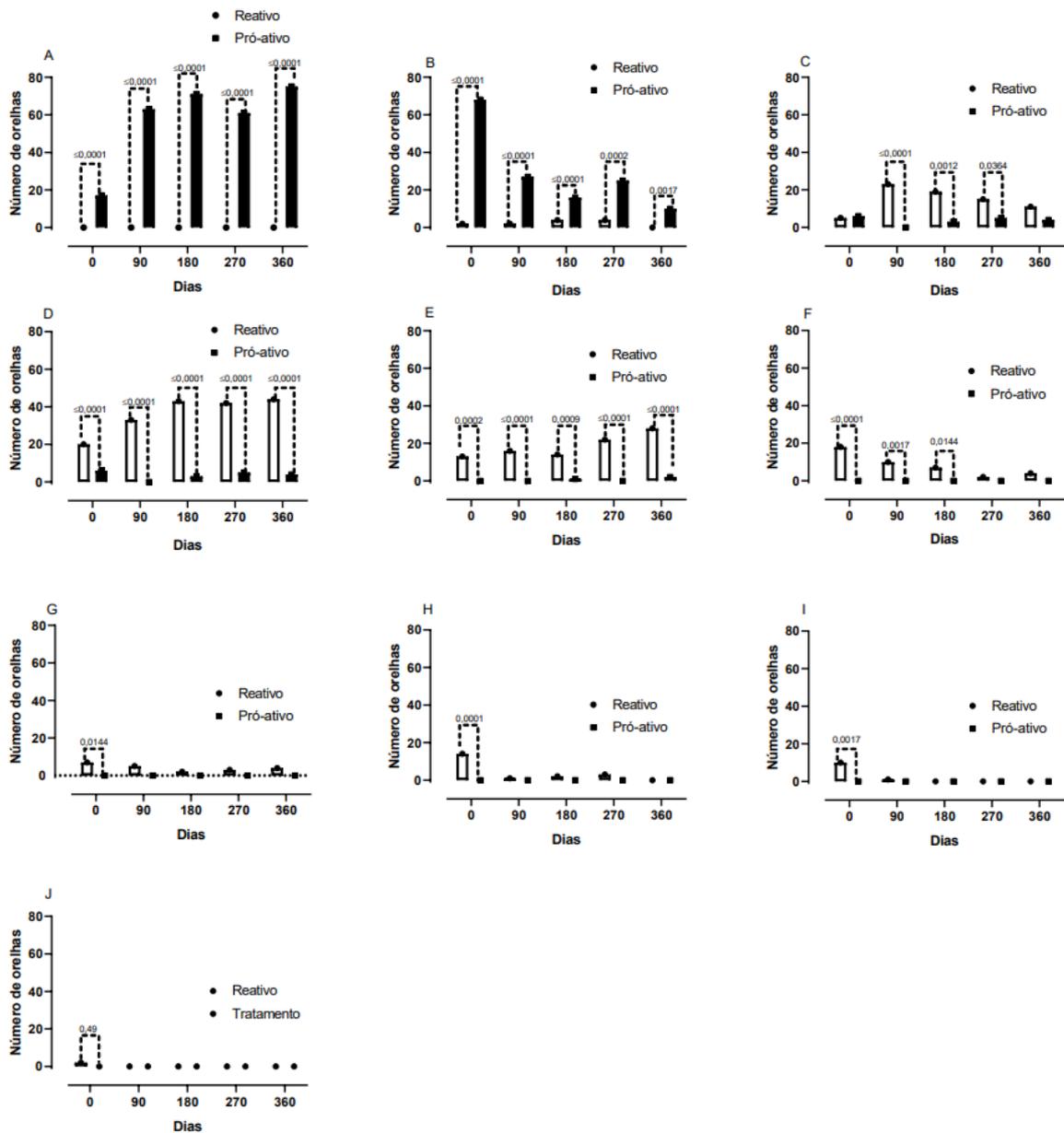


Figura 6. Representações gráficas do OTIS3 (A, escore 0; B, escore 1; C, escore 2; D, escore 3; E, escore 4; F, escore 5; G, escore 6; H, escore 7; I, escore 8; J, escore 9) das orelhas externas dos cães dos grupos de tratamento reativo e pró-ativo com aceponato de hidrocortisona (n=91), ao longo dos diferentes momentos (dias: zero, 90, 180, 270 e 360). Asterisco entre os diferentes momentos expressam diferença estatística $p \leq 0,05$ - teste exato de Fisher.

Em RZERO foram detectados eritema moderado, hiperplasia moderada e exsudato de aspecto purulento. Eritema e hiperplasia moderados estiveram presentes nos momentos R90 e

R180. Foi evidenciado que em R270, houve piora clínica e aumento do exsudato, sendo que o eritema e hiperplasia, foram considerados moderados (Figura 7).

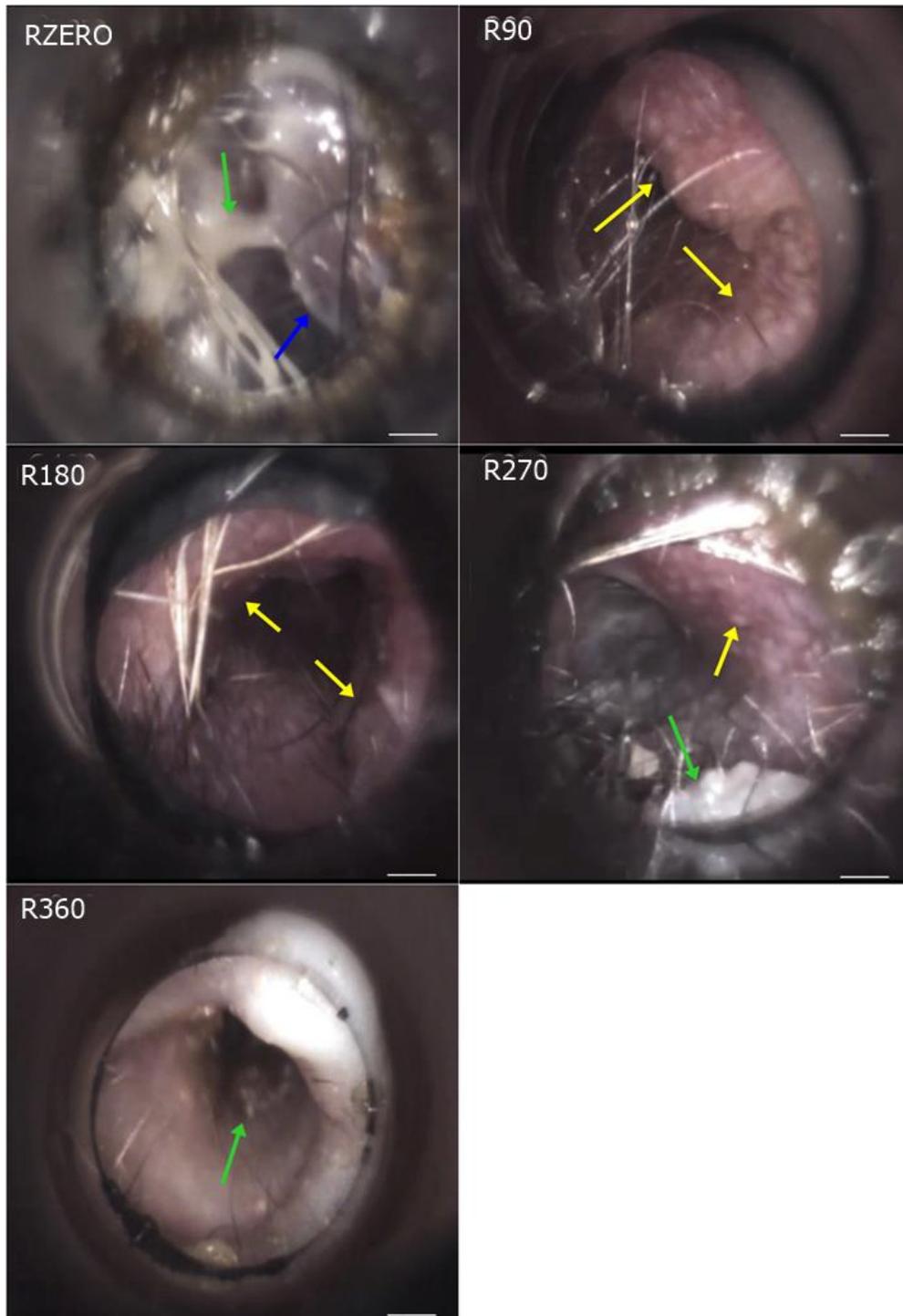


Figura 7. Otipia digital da orelha externa esquerda para determinação do escore OTIS3 em paciente Pug durante a fase de tratamento reativo. RZERO, tratamento reativo dia zero; R90, tratamento reativo dia 90; R180, tratamento reativo dia 180; R270, tratamento reativo dia 270; R360, tratamento reativo dia 360. Exsudato (setas verde), hiperplasia severa (setas azul), hiperplasia moderada (setas amarela). Barra 10 μ m.

Na fase de tratamento pró-ativo, no dia PZERO houve leve hiperplasia e leve aumento do exsudato. Em P180, ocorreu uma crise, apresentando hiperplasia moderada e leve aumento do cerume. Nos outros momentos não houve alterações clínicas nas orelhas externas e permaneceram clinicamente estáveis (Figura 8).

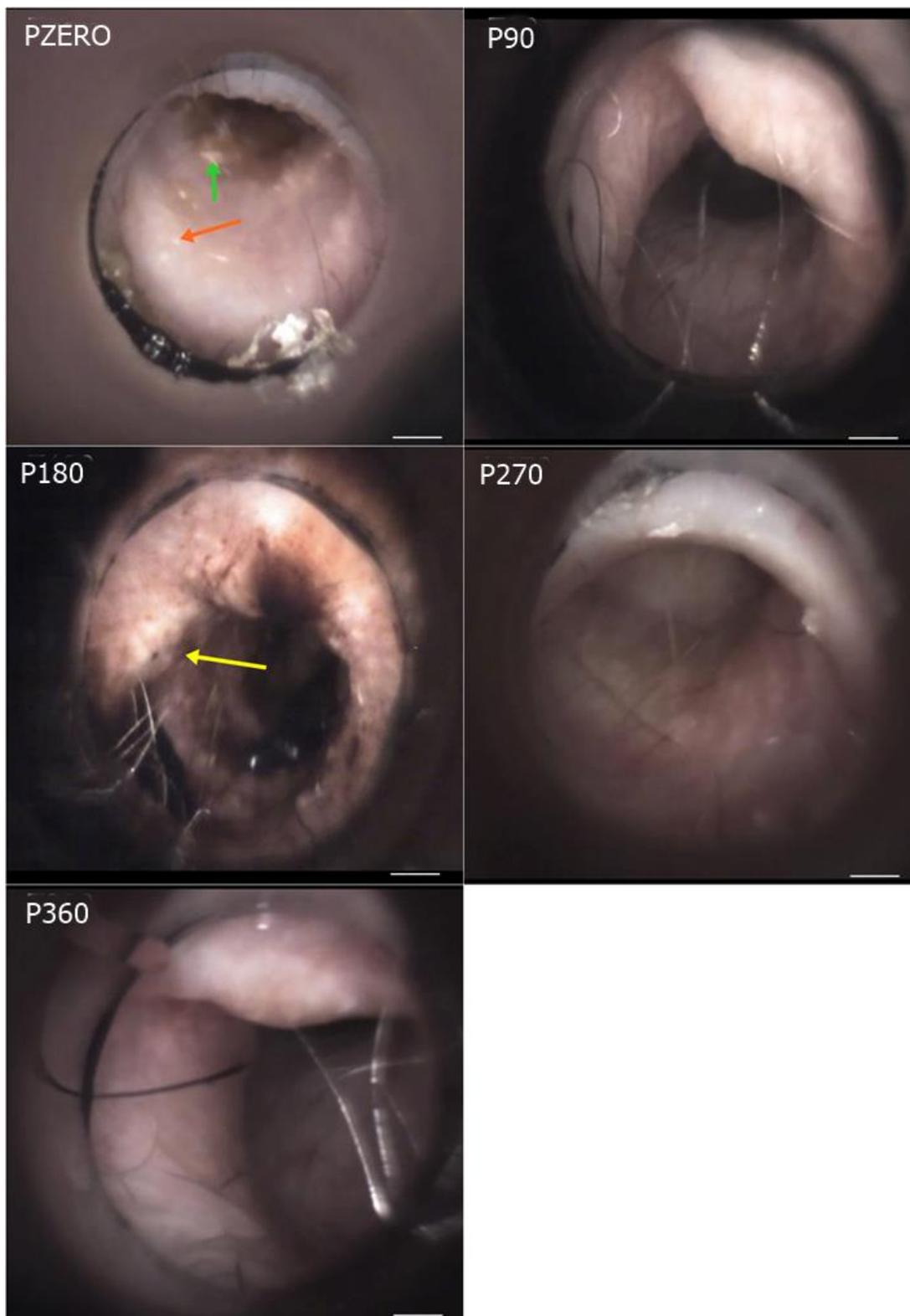


Figura 8. Otoscopia digital da orelha externa esquerda para determinação do escore OTIS3 em paciente Pug na fase de tratamento pró-ativo com aceponato de hidrocortisona. PZERO, tratamento pró-ativo dia zero; P90, tratamento pró-ativo dia 90; P180, tratamento pró-ativo dia 180; P270, tratamento pró-ativo dia 270; P360, tratamento pró-ativo dia 360. Exsudato (setas verdes), hiperplasia moderada (setas amarelas). Hiperplasia leve (setas laranjas). Barra 10 μ m.

DISCUSSÃO

Em cães com otite externa recorrente de causas alérgicas, o tratamento terapêutico foi dividido em dois momentos. Sendo o primeiro, terapia reativa, com a resolução de lesões agudas ou crônicas, ou até mesmo infecções, na busca da remissão clínica (Nuttall, 2023). No segundo momento, foi adotada a terapia pró-ativa, ou de manutenção a longo prazo, com uso de glicocorticóides tópicos, mitigando a inflamação e evitando a recidiva (Nuttall, 2023). A abordagem combinada também foi eficaz, integrando estratégia para otimizar os resultados desejados. Em humanos, com dermatite atópica, a adoção tópica de corticosteroide, diminuiu a recorrência de 3-5 vezes, quando comparada com uso apenas de emoliente (Peserico et al., 2008).

De forma independente, quando do tratamento reativo, cerca de 90% das orelhas avaliadas apresentaram certo grau de inflamação, com quadros recorrentes da otite. Com a adoção da terapia pró-ativa, verificou-se diminuição da recorrência em cerca de 85% dos animais, que minimizaram a inflamação e o prurido. Evitando, a cronificação do processo

inflamatório e o desenvolvimento de hiperplasia e estenose da orelha externa graças a associação das terapias de longo prazo. A eficácia do tratamento pró-ativo em cães atópicos com otite externa, foi confirmada e coincidiu estudos anteriores (Bensignor et al., 2017).

Ao longo do tratamento reativo, as citologias revelaram cocos e bacilos, contudo, houve predomínio de *malassézia spp* (Meason-Smith et al., 2015; Korbelik et al., 2018; Léonard et al., 2021). A disbiose, coincidiu com o verificado em cães atópicos, quando essa alteração exerceu agravamento da otite (Sumonja e Kotnik, 2024), verificou-se que no tratamento pró-ativo, houve um equilíbrio da microbiota ao manter o controle da inflamação, e com isso tornar mais eficaz no manejo da otite recorrente (Léonard et al., 2021). A eficácia do tratamento pró-ativo foi comprovada de acordo com as avaliações citológicas, nas quais, mais de 87% das amostras não apresentaram agentes secundários.

Como desejável, a utilização de corticosteroides tópicos no tratamento pró-ativo, não houve aumento da microbiota na orelha externa, o que favoreceu o equilíbrio local (Léonard et al., 2021; Rigaut et al., 2023). Em humanos com dermatite atópica, o uso tópico de propionato de fluticasona em lesões infectadas por estafilococos também não aumentou a disbiose (Gonzalez et al., 2016). Sugerindo que a adoção ideal de corticoides, topicamente, foi eficaz e efetiva na remissão de afecções crônicas na orelha externa em cães.

Mais um parâmetro citológico associado ao tratamento pró-ativo, foi a identificação da baixa intensidade da coloração dos corneócitos, menos basofílicos, próximo ao estado fisiológico e sem inflamação (Angus, 2004). A baixa intensidade da coloração dos corneócitos foi um indicador valioso já que em epitélios saudáveis, o citoplasma apresenta uma coloração rosa claro, levemente eosinofílico (Navarrete, 2003), sobretudo deve ser avaliado em conjunto com outros parâmetros clínicos.

Qualitativamente, a partir do OTIS3, o processo inflamatório na orelha externa dos animais submetidos ao tratamento reativo ao longo de 360 dias, variou de entre o escore 1 ao 8. Os cães continuaram com algum grau de inflamação, com crises de otite ainda recorrentes. Enquanto no tratamento pró-ativo, houve diminuição do eritema e hiperplasia, com OTIS3 variando entre zero e 1. Portanto, no estudo a partir do tratamento pró-ativo garantiu a estabilidade clínica da orelha externa dos cães (Bensignor et al., 2017).

Destacando as medicações auriculares tópicas, foi verificado um ponto crítico, visto que a maioria delas combinam antifúngicos, antibióticos e anti-inflamatórios (Puigdemont et al., 2021). Contribuindo, potencialmente para o desenvolvimento de resistências bacterianas e fúngicas nos animais submetidos ao tratamento tópico das otites externas.

Em contraste, o tratamento ideal deveria envolver medicamentos a partir de compostos farmacológicos separados e específicos para diferentes agentes das lâminas citológicas. Então, fato precursor para a prescrição de medicações “*off label*” ou manipuladas. O tratamento pró-ativo apenas com aceponato de hidrocortisona na fase de manutenção revelou-se como uma alternativa terapêutica, pois levou a remissão clínica, evitando estabelecimento de processo inflamatório crônico progressivo e demais complicações em terapia de manutenção de longo prazo, em cães com otite externa de fundo alérgico diminuindo o uso indevido e ineficaz de antimicrobianos. Pois, certas formulações manipuladas melhoraram os resultados terapêuticos, mesmo considerando a variabilidade na resposta individual (Sadeghi et al., 2021).

Neste trabalho foi adotada a menor dose comparada à literatura disponibilizada (Bergvall et al., 2017), com resultados semelhantes. O uso de aceponato de hidrocortisona foi seguro e não promoveu efeitos adversos, sendo de fácil aplicação, eficaz no controle das otites externas e seguro quanto ao uso a longo prazo. Sem efeitos colaterais e nem modificações fisiológicas, considerando hemograma completo, perfil bioquímico e concentração do

hormônio adrenocorticotrófico (Nuttall et al., 2009; Lourenço et al., 2016; Bensignor et al., 2017). Deste modo, não promoveu efeitos adversos cutâneos e/ou sistêmicos, em contraste com outros corticosteroides tradicionais (Takahashi et al., 2021).

Outro fator relevante do tratamento pró-ativo, com aceponato de hidrocortisona, foi o fato desta droga não ser ototóxica, não acomete as orelhas média e interna. Sendo que mais de 50% dos pacientes crônicos podem apresentar otites médias/internas, com rompimento da membrana timpânica em decorrência a cronificação clínica (Larsson e Lucas, 2020).

A maioria dos medicamentos tópicos disponíveis no mercado apresentam na sua formulação alguma substância ototóxica desde antibióticos até diferentes veículos lesivos, necessitando de um monitoramento cuidadoso (Hernández et al., 2019).

Neste experimento não foram aplicados ceruminolíticos, contrariando parte da literatura disponível, quando fizeram uso dos limpadores auriculares nos tratamentos reativos para o controle da inflamação e infecção (Rème et al., 2006; Marignac et al., 2019; Moog et al., 2022).

A intenção deste estudo foi avaliar de forma isolada o aceponato de hidrocortisona, sem a associação de outros medicamentos, agentes limpadores ou veículos. E a resposta ao tratamento foi efetiva, com a diminuição do cerume à medida que foi diminuindo e controlando a inflamação e hiperplasia. Adicionalmente, nem todo o cão avaliado apresentava aumento do volume do cerume isoladamente, mas sim, quando quadros inflamatórios instalados eram recorrentes.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou a eficácia do aceponato de hidrocortisona como terapia pró-ativa no controle e manutenção das otites externas de fundo alérgico em cães. A redução significativa da inflamação auricular foi evidenciada por meio de melhorias nos exames citológicos e de otoscopia digital ao longo do período do experimento.

Comparações citológicas evidenciaram uma redução progressiva na presença de agentes secundários, como cocos, bacilos e malassézias, no grupo tratado com terapia pró-ativa. De forma paralela, os exames de otoscopia digital mostraram melhora consistente nos sinais clínicos

A análise da frequência das crises de otite demonstrou que o protocolo pró-ativo foi altamente eficaz em minimizar recidivas, quando comparado à abordagem reativa, podendo ser uma estratégia para o manejo de longo prazo.

Este trabalho reforça a importância de estratégias preventivas e de manutenção no manejo eficaz e seguro das otites externas alérgicas, oferecendo uma contribuição relevante para a prática da dermatologia veterinária.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- ANGUS, J.C., **Otic cytology in health and disease**. Vet Clin Small Anim; 34 (2004), 411-424.
- BAJWA, J. **Canine otitis externa – Treatment and complications**. Canadian Academy of Veterinary Dermatology (CAVD), 2019; 60:97-99.
- BENSIGNOR, E.; GERMAIN, P.A.; ROUSSEL, A.; VLAUD, S.; VIDEMONT, E.; CHALA., V.; COEDO, R.; NAVARRO, C. **Safety of a proactive therapy with aceponate (Cortavance®) in the ears to reduce the risk of recurrence of otitis externa in atopic dogs: a retrospective study**. Barcelona, 2017.
- BERGVALL, K.E.; AHMAN, S.; MULLER, R., et.al. **Can topical Hydrocortisone aceponate effectively control allergic otitis externa and reduce the risk of recurrence? A double blinded, placebo-controlled, prospective study**. Veterinary Dermatology (2017); 28:535.
- BLACKWELL, G.J; CARNUCCIO, R; DIROSA, M et al. **Macro cortin: a polypeptide causing the anti-phospholipase effect of glucocorticosteroids**. Nature, 1980; 287: 147-9.
- BRAZZINI, B; PIMPINELLI, N. **New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use**. American Journal of Clinical Dermatology, 2002; 3:47-58.
- COLE, L.K. **Anatomy and physiology of the canine ear**. Veterinary dermatology, 2009; 20:412-21.
- CROWLEY, P.D; GALLAGHER, H.C. **Clotrimazol as a pharmaceutical: past, present and future**. Journal of Applied Microbiology, 2014; 611-617.
- DE BOSSCHER K; VANDER B.W; HAEGEMAN G. **Mechanism of anti-inflammatory action and of immunosuppression by glucocorticoids: negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors**. J Neuroimmunol, 2000; 109 (1): 16-22.

- DALLO, M; PATEL, K; HEBERT, A.A. **Topical antibiotic treatment in dermatology.** *Antibiotics*, 2023; 12, 188.
- EVANS, H.E.; de LAHUNTA, A. **The ear.** In: **Evans, de Lahunta A, editors. Miller's anatomy of the dog.** 4th edition. St. Louis (MO): Elsevier, 2013. P.731-45.
- FILGUEIRAS, R.; RAMOS, F. **Promevet: Pequenos animais. Programa de atualização em medicina veterinária.** Cirurgia otológica em cães e gatos. Ciclo 5, vol1, Artmed panamericana, 2019.
- GAROSI, L.S.; LOWRIE, M.L.; SWINBOURNE, N.F. **Neurological manifestations of ear disease in dog and cats.** *Vet Clin Small Anim*, 2012; 42:1143-1160.
- GHIBAUDO, G. **Manual to veterinary video-oto-endoscopy. Use and utility in canine e feline ear diseases.** 0th ed. Polleto Editore, 2022.
- GÓMEZ, J.M.; BADENHOOP, K. **Adrenal gland suppression after topical and inhaled glucocorticoids: are we fully aware of the real risks?.** *European Journal Internal Medicine*; 26(6): 373-379, 2015.
- GONZALES, M.E; SCHAFFER, J.V; ORLOW, S.J; GAO, Z; LI, H; ALEKSEYENKO, A.V, et al. **Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis.** *J Am Acad Dermatol*, 2016; 75: 481-493, e8.
- GOTTHELF, L.N. **Doenças do ouvido em pequenos animais: guia ilustrado.** São Paulos: Roca, 2007.
- GUPTA, A.K; CHOW, M. **Corticosteroids for skin disorders: A review of the newer agents.** *American Journal of Clinical Dermatology*; 15(6), 557-564, 2014.
- HARVEY, R.G.; HAAR, G.T. **Ear, nose and throat diseases of the dog and cat.** Taylor and Francis Group, 2017.
- HARVEY, R.G.; HARARI, J.; Delauche, A.J. **Ear disease of th dog and cat.** London: Manson Publishing, 2001.
- HARVEY, R.G.; PATERSON, S. **Otitis externa- An essential guide to diagnosis and treatment.** Taylor & Francis group, 2014.
- HENSEL, P.; SANTORO, D.; FAVROT, C.; HILL, P.; GRIFFIN, C. **Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification.** *BMC Veterinary Research*, 2015; 11:196.
- HERNÁNDEZ, A; TSATSAKIS, A.M; KONTADAKIS, G.A. **Biomarkers of ototoxicity.** 2019; 385-399.
- HILL, P.B, EDEN, A.N. et al. **Survey the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice.** *Vet Record*, 2006; 25: 530-e92.

HIRATA, F; SCHIFFMANN, E; VENKATASUBAMANIAN, K et al. **A phospholipase a2 inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticosteroids.** Proc Natl Acad SCI USA, 1980; 77: 2533-6.

HÜBNER, C; JESCHKE, M.G; KLEIN, D; HERNDON, D.N. **Topical corticosteroids for the treatment of skin conditions.** Burns; 33(5): 643-650, 2007.

JIMENEZ, F.A; BERNAL, C.M; LEON, D.H; NAVAS, J.L.F; CALVO, I. **Short- and long-term outcomes of subtotal ear canal ablation and lateral bulla osteotomy in French bulldogs.** The Canadian of Veterinary Research, 2023; 87:277-281.

JACOBSON, L.S. **Diagnosis and medical treatment of otitis externa in the dog and cat.** Journal of the South African Veterinary Association, 2002; 73(4):162-170.

KÖNIG, H.E. **Anatomia dos animais domésticos: texto e atlas colorido.** 6ªed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

KORBELIK, J.; SINGH, A.; ROUSSEAU, J.; WEESE, J.S. **Analysis of the otic mycobiota in dogs with otitis externa compared to healthy individuals.** Veterinary Dermatology, 2018; 29: 417-e138.

KORBELIK, J.; SINGH, A.; ROUSSEAU, J.; WEESE, J.S. **Characterization of the bacterial microbiota in dogs with otitis externa compared to healthy individuals.** Vet Dermatology, 2019; 30:228-e70.

KRAGBALLE, K. **Topical corticosteroids: mechanism of action.** Acta Derm Venereol, 1989; 69 Suppl. 151: 7-10.

LARSSON, C.; LUCAS, R. **Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária.** 2ª e, 2020.

LAUGESEN, K; BROERSEN, L.H.A; DEKKER, O.M; JORGENSEN, J.O.L. **Corticosteroid-induced adrenal insufficiency: prevalence and risk factors.** European Journal of Endocrinology, 175 (4): R83-R89, 2016.

LECRU, L.A.; COMBARROS, D.; MOOG, F.; MARINOVIC, L.; KONDRATJEVA, J.; AMALRIC, N.; PRESSANTI, C.; CADIERGUES, M.C. **Multiplex cytokine analyses in ear canals of dogs suggest involvement of IL-8 chemokine in atopic otitis and otodectic mange – preliminary results.** Animals, 2022; 12:515.

LEMMERLING, M.M.; DE BOER, B.; VANDEVYVER, V. et al. **Imaging of the opacified middle ear.** Eur J Radiol, 2008; 66:363-371.

LÉONARD, C.; TAMINIAU, B.; NGO, J.; FANTINI, O.; DAUBE, G.; FONTAINE, J. **Preventive use of a topical anti-inflammatory glucocorticoid in atopic dogs without clinical signo of otitis does not affetc ear canal microbiota and mycobiota.** Veterinary Dermatology, 2021; 32:355-e98.

- LIM, D.J. **Structure and function of the tympanic membrane: a review.** Acta Otorhinolaryngologia Belg, 1995; 49:101-15.
- LOURENÇO, A.; SCHMIDT, V.; BRAZ, B. et al. **Efficacy of proactive long-term maintenance therapy of canine atopic dermatitis with 0,0584% hydrocortisone aceponate spray: a double-blind placebo-controlled pilot study.** Veterinary Dermatology, 2016; 27(2): 88-92e25
- LYSKOVA, P.; VYDRZALOVA, M.; MAZUROVA, J. **Identification and antimicrobial susceptibility of bacteria and yeast isolated from healthy dogs and dogs with otitis externa.** J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med, 2007; 54:559-563.
- MARIGNAC, G.; PETIT, J.Y.; JAMET, J.F.; DESQUILBET, L.; PETIT, J.L. et al. **Double Blinded, Randomized and Controlled Comparative Study Evaluating the Cleaning Activity of two Ear Cleaners in Client-Owned Dogs with Spontaneous Otitis Externa.** Open J. Vet. Med, 2019; 9: 67.
- MAROLDI, R.; FARINA, D.; PALVARINI, L. et al. **Computed tomography and magnetic resonance imaging of pathologic conditions of the middle ear.** Eur J Radiol 2001; 40:78-93.
- MEASON-SMITH, C.; DIESEL, A.; PATTERSON, A.P. et al. **What is living on your dog's skin? Characterization of the canine cutaneous mycobiota and fungal dysbiosis in canine allergic dermatitis.** FEMS Microbiol Ecol, 2015; 91: fiv139.
- MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. **Muller & Kirk's small animal dermatology.** 7. ed. St. Louis, MO: Elsevier, 2013
- MOOG, F.; MIVIELLE, J.; BRUN, J.; DUMITRACHE, M.O.; AMALRIC, N. et al. **Clinical and microbiological performances and effects on lipid and cytokine production of a ceruminolytic ear cleaner in canine erythemato-ceruminous otitis externa.** Veterinary Sciences, 2022; 9:185.
- NAVARRETE, G. **Histologia da pele.** Rev Fac Med UNAM, 2003; 46 (4): 130-133. NGO, J.; TAMINIAU, B.; FALL, P.A.; DAUBE, G.; FONTAINE, J. **Ear canal microbiota – a comparison between healthy dogs and atopic dogs without clinical signs of otitis externa.** Vet Dermatology, 2018; 29:425-e140.
- NJAA, B.L.; COLE, L.K.; TABACCA, N. **Practical otic anatomy and physiology of the dog and cat.** Vet Clin Small Animal, 2012; 42: 1109-1126.
- NOLI, C.; SARTORI, R.; CENA, T. **Impact of a terbinafrine-florfenicol-betametasonone acetate otic gel on the quality of life of dogs with acute otitis externa and their owners.** Vet dermatology, 2017.
- NUTTALL, T; MULLER, R; REME, C.A et al. **Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial.** Vet Dermatology, 2009; 20:191-198.

NUTTALL, T.; BENSIGNOR, E. **A pilot study to develop an objective clinical score for canine otitis externa.** *Veterinary Dermatology*, 2014; 25: 530-e92.

NUTTALL, T. **Managing recurrent otitis externa in dogs: what have we learned and what can we do better?** *J Am Vet Med Assoc*, 2023, 261(S1): S10-S22.

PESERICO, A; STÄDTLER, G; SEBASTIAN, M; SUAREZ, F.R; VICK, K; BIEBER, T. **Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study.** *British Journal of Dermatology*, 2008; 158: 801-807.

PELEVA, E.; MOURAD, S; CITRA, D; DANIEL, S.J. **Assessment of the ototoxicity of almond oil in a chinchilla animal model.** *The Laryngoscope*, 2011; 121:2661-2664.

PUIGDEMONT, A.; D'ANDREANO, S.; RAMIÓ-LLUCH, L. et al. **Effect of an anti-inflammatory pomegranate otic treatment on the clinical evolution and microbiota profile of dog with otitis externa.** *Veterinary Dermatology*, 2021; 32:158-e37.

PYE, C. **Pseudomonas otitis externa in dogs.** *Canadian Academy of Veterinary Dermatology (CAVD)*, 2018; 59: 1231-1234.

RÈME, C.; PIN, D.; COLLINOT, C.; CADIERGUES, M.; JOYCE, J.; FONTAINE, J. **The efficacy of an antiseptic and microbial anti-adhesive ear cleanser in dogs with otitis externa.** *Vet. Ther*, 2006; 7: 15.

RIGAUT, D; BRIANTAIS, P; JASMIN, P; BIDAUD, A. **Efficacy and safety of a hydrocortisone aceponate-containing ear spray solution in dogs with erythematoceruminous otitis externa: A randomised, multicentric, single-blinded, controlled trial.** *Veterinary Dermatology*, 2024; 35:197–206.

ROBINSON, V.H.; PATERSON, S.; BENNETT, C.; STEEN, S.I. **Biofilm production of *Pseudomonas spp.* isolate from canine otitis in the different enrichment broths.** *Vet Dermatology*, 2019; 30:218-e67.

ROLAND, P.S.; RUTKA, J.A. **Ototoxicity.** BC Decker Inc, 2004.

SADEGHI, S; KAMRANI, A; KUC URSZULA, POLISSAR, N; SELUKAR, S; SADEGHI, S. **Use of a modified burow's solution to treat canine otitis externa: A randomized comparative clinical study.** *Veterinary Record*, 2021; e503: 1-6.

SCHACKERT, C; KORTING, H.C; SCHÄFER-KORTING, M. **Qualitative and quantitative assessment of the benefit risk ratio of medium potency topical corticosteroids in vitro and in vivo. Characterization of drugs with an increased benefit-risk.** *Biodrugs*, 2000; 13 (4):267-277.

SCHWARTZ, R.A; AL-MUTAIRI, N. **Topical antibiotics in dermatology: An update.** *The Gulf Journal of Dermatology and Venereology*, 2010; vol 17, n°1.

STEFANO, T.; COMEGLIANI, L.; PERSICO, P.; NOLI, C. **Comparison of 4 fixation and staining methods for the cytologic evaluation of ear canals with clinical evidence of ceruminous otitis externa.** Veterinary Clinical Pathology, 2006, vol.33 n°2.

SUMONJA, I; KOTNIK, T. **Skin dysbiosis in atopic dogs: is phage therapy an alternative to antibiotics?** Slov Vet Res, 2024; 85-96.

TABACCA, N.E.; COLE, L.K.; HILLIER, A.; RAJALA-SCHULTZ, P.J. **Epithelial migration on the canine tympanic membrane.** Veterinary Dermatology, 2011; 22:502-10.

TAKAHASHI, J; KANDA, S; IMANISHI, I; HISANO, T et al. **Efficacy and safety of 0.0584% hydrocortisone aceponate topical spray and systemic oclacitinib combination therapy in dogs with atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial.** Veterinary Dermatology, 2021; 32: 119-e25.

TATER, K.C.; SCOTT, D.W.; MILLER, W.H., ERB, H.N. **The cytology of the external ear in the normal dog and cat.** J.Vet.Med.A, 2003; 50: 370-374.

TOPFER, T.; KOHLER, C.; ROSCH, S.; OECHTERING, G. **Brachycephaly in French bulldogs and pugs is associated with narrow ear canals.** Vet Dermatology, 2022; 33:214-e60.

WOHLRAB, J; BECK, G.M; NEUBERT, B.C; SISCHKA, U; KREFT, B. **Hydrocortisone aceponate activity and benefit risk ratio in relation to reference topical glucocorticoids.** Skin Pharmacol Physiol, 2010; 23:177-182.

ZUR, G.; LIFSHITZ, B.; BDOLAH-ABRAM, T. **The association between the signalment, common causes of canine otitis externa and pathogens.** Journal of Small Animal Practice, 2011; 52: 254-258.