



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Artigo de revisão

**Fatores moduladores para o desenvolvimento de otite externa crónica canina e novas abordagens
terapêuticas**

Typhaine, Marie-Charlotte Synakowski

Coimbra, Julho, 2024





ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Artigo de revisão

**Fatores moduladores para o desenvolvimento de otite externa crónica canina e novas abordagens
terapêuticas**

Coimbra, Julho, 2024

Typhaine, Marie-Charlotte Synakowski

Constituição do Júri

*Presidente do Júri: Prof. Dra. Anabela Maduro de
Almeida Francisco*

Arguente: Prof. Dra. Maria José Félix Saavedra

*Orientadora: Prof. Dra. Maria Eduarda Moreno da
Silveira*

Trabalho realizado sob a orientação da
Professora Doutora

Maria Eduarda Moreno da Silveira

e da Mestre

Karla Menezes Cardoso



Dissertação do Estágio Curricular do ciclo de Estudos
Conducente ao grau de Mestre em Medicina Veterinária da EUVG

Agradecimentos

Dirijo os meus sinceros agradecimentos à Escola Universitária Vasco da Gama por me ter proporcionado uma formação de excelência, ao seu corpo docente por toda a formação académica e pessoal que me transmitiram e pela oportunidade de desenvolver este trabalho.

Gostaria também de agradecer calorosamente a toda a equipe da clínica Univet St-Raphaël: Dr. Blum, Dr. Lemarchand, Dr. Griseri, Dr. Salomon, Mélanie, Tanguy e Juliette, pelo acolhimento, por tudo o que me ensinaram e pelo amor que têm pelo trabalho e pelos pacientes.

Gostaria de agradecer à minha orientadora interna, Prof. Doutora Maria Eduarda Moreno da Silveira, pelo suporte incansável, os encorajamentos e todas as horas que dedicou à elaboração desta tese.

À minha orientadora externa, MSC Karla Menezes Cardoso, pelo acompanhamento ao longo deste processo, pelas correções e sugestões.

Gostaria de agradecer de todo o coração ao meu pai e à minha mãe, sem os quais nada disso teria sido possível. Obrigado por serem os melhores pais que alguém poderia desejar. Obrigado pelo vosso apoio incondicional e por me permitirem realizar o sonho da minha vida.

Mas igualmente à minha irmã obrigada pelos seus encorajamentos e a sua presença ao longo desta jornada.

Não poderia esquecer Somersby, pelo tema desta tese com as suas otites incessantes, assim como O'Malley. Todos os dias, eles iluminam a minha vida e me dão forças para continuar.

À Clémence Provost, por estar sempre ao meu lado, por gerir as crises, por me fazer crescer e evoluir.

À Juliette Novel, o meu *duit de savoir*. Provavelmente teríamos conseguido cada uma por si, mas estou feliz que o tenhamos feito juntas.

À Coralie Graffagnino, Mélanie Molza-Abinne e Solène Berger, por estarem sempre ao meu lado quando preciso.

A Anaïka Paul pelo seu suporte e ajuda com as tabelas Excel.

Um pensamento especial ao longo da redação desta tese para o Dr. Cherdieu, que me deu inspirou a perseguir esta profissão.

Por fim, gostaria de agradecer à Marion Michaud, minha amiga do DUT, com quem revi e entreguei inúmeros trabalhos, que um dia me disse: "Quando terminares os teus grandes estudos, tens que me colocar nos agradecimentos da tua tese!" Aqui estás, e eu não te esqueço.

Índice geral

1. INTRODUÇÃO.....	4
2. CARACTERIZAÇÃO DA ANATOMIA E FISILOGIA DO OUVIDO	5
3. DEFINIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DIFERENTES PERFIS DES OTITES.....	6
3.1. FISIOPATOLOGIA DA OTITE EXTERNA AGUDA E CRÓNICA	7
3.2. CAUSAS, FATORES DE RISCOS E PATOLOGIAS SUBJACENTES.....	8
4. DIAGNÓSTICO	9
5. MICROBIOTA DO OUVIDO VERSUS DISBIOSE COMO FACTOR PROTECTOR OU DETERMINANTE PARA O DESENVOLVIMENTO DE OTITE EXTERNA RECORRENTE	10
5.3. POPULAÇÃO BACTERIANA ENVOLVIDA NA OTITE EXTERNA EM CÃES	12
5.4. PREVALÊNCIA DE AGENTES ETIOLÓGICOS BACTERIANOS PORTADORES DE RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM OTITE EXTERNA CRÓNICA EM CANÍDEOS.....	16
6. ABORDAGENS TERAPÊUTICAS CONVENCIONAIS E INOVADORAS EM CÃES PORTADORES DE OTITE	21
6.1. TERAPÊUTICA CONVENCIONAL	21
6.2. NOVAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS	22
6.2.1. Terapia fágica	22
6.2.2. Terapia fotodinâmica antimicrobiana	24
6.2.3. Ablação dos tecidos hiperplásicos com laser de dióxido de carbono	24
6.2.4. Fotobiomodulação	25
6.2.5. Fitoterapia	26
6.2.6. Probióticos.....	27
7. CONCLUSÃO	27
Bibliografia.....	29

Índice de figuras

Figura 1. Representação esquemática do ouvido externo, médio e interno do cão.....	6
---	---

Índice de gráficos

Gráfico 1 Abundância relativa bacteriana em ouvido portador de otite <i>versus</i> ouvido saudável	12
Gráfico 2 Abundância relativa bacteriana em ouvido portador de otite <i>versus</i> ouvido saudável (continuação)	12
Gráfico 3 Distribuição das taxas medias de resistência a antimicrobianos nas principais espécies bacterianas isoladas de otite canina entre os períodos 2006-2011 e 2012-2022	19

Índice de tabelas

Tabela 1. Caracterização dos diferentes tipos de otites 7

Tabela 2. Abundância relativa bacteriana em ouvido portador de otite *versus* ouvido saudável 13

Tabela 3. Dados comparativos das taxas médias de resistência a antimicrobianos nas principais espécies bacterianas isoladas em otite canina entre os períodos 2006-2011 e 2012-2022 19

Lista de siglas, símbolos e abreviaturas

e.g. - do latim, *exempli gratia*

MDR - do inglês, *MultiDrug-resistance* (multiresistência a antimicrobianos)

RAM - Resistência a antimicrobianos

AR - Abundância relativa

ATP - Adenosina-trifosfato

Fatores moduladores para o desenvolvimento de otite externa crónica canina e novas abordagens terapêuticas

Typhaine, Marie-Charlotte Synakowski^a, Karla Menezes Cardoso^{b,c,d,e,f,g}, Maria Eduarda Moreno da Silveira^{a,g,h,i,j}

^a Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal (eduardasilveira@euvg.pt)

^b Hospital Veterinario da Universidade de Évora (HVUE), Nossa senhora da Tourega – herdade da Mitra, Évora, Portugal;

^c Instituto de Investigação e Formação Avançada (IIFA), Palacio do Vimioso Largo Marques de Marialva, Évora, Portugal;

^d Instituto Mediterrâneo para a Agricultura, Ambiente e Desenvolvimento (MED), Palácio do Vimioso Largo Marques de Marialva 94, Évora 7002 – 554, Universidade de Évora, Portugal;

^e Instituto de Biofísica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Azinhaga de Santa Comba, 13 3000-548, Portugal;

^f Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR), área de Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia (CIMAGO), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal;

^g Centro de Inovação em Biomedicina e Biotecnologia (CIBB), Universidade de Coimbra Azinhaga de Santa Comba, 3000-548, Portugal;

^h Centro de Investigação Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal

ⁱ Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, 3000-548 Coimbra, Portugal

^j CERNAS – Research Center for Natural Resources, Environment and Society, 3045-601 Coimbra, Portugal

Resumo

A otite externa canina é uma patologia comumente encontrada na medicina veterinária, caracterizada por inflamação do canal auditivo externo, potencialmente colonizado por microrganismos patogênicos. O tratamento convencional para otite canina envolve a administração tópica de agentes anti-inflamatórios e antimicrobianos. No entanto, o uso prolongado de antimicrobianos, particularmente em casos de otite crônica, pode promover resistência bacteriana, representando um risco de transmissão para seres humanos devido ao contato próximo entre cães e tutores.

Durante o processo diagnóstico de otite, vários fatores devem ser levados em conta. Raramente primária, a otite é, frequentemente, a consequência de uma patologia subjacente, como atopia, hipotireoidismo, hiperadrenocorticismo ou reações de hipersensibilidade (*e.g.* hipersensibilidades alimentares ou de contato). Mas também pode ser associado a um canal auditivo anormalmente moldado ou à prática natação frequente.

Encontra-se reportado que um desequilíbrio na microbiota da orelha contribui para o aparecimento e a progressão da otite. Esta disbiose caracteriza-se por uma redução na biodiversidade de espécies bacterianas e por um crescimento excessivo de patógenos oportunistas específicos, *como Staphylococcus pseudintermedius, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus canis* ou *Proteus mirabilis*. Certas estirpes desses patógenos podem desenvolver perfis de multirresistência, comprometendo a eficácia do tratamento.

Abordando a emergência alarmante e a disseminação dessas estirpes, novas abordagens terapêuticas têm sido propostas: terapia fágica, terapia fotodinâmica, ablação de tecidos hiperplásicos com laser de dióxido de carbono, fotobiomodulação, terapia fotodinâmica antimicrobiana fitoterapia e probióticos

Este estudo teve por objetivo investigar a influência de fatores moduladores como microbiota e resistência antimicrobiana no desenvolvimento de otite em cães através de uma revisão abrangente da literatura existente. Além disso, procurou avaliar a eficácia das terapias convencionais e explorar novas abordagens para o tratamento da otite em cães.

Palavras-chave: *Canidae*, fitoterapia, fotobiomodulação, microbiota, otite, probióticos, resistência a antimicrobianos, terapia fágica.

Abstract

Canine external otitis is a commonly encountered pathology in veterinary medicine, characterized by inflammation of the external auditory canal potentially colonized by pathogenic microorganisms. The conventional treatment for canine otitis involves topical administration of anti-inflammatory, antimicrobial agents. However, prolonged antimicrobial use, particularly in cases of chronic otitis, can foster bacterial resistance, posing a risk of transmission to humans due to close contact between dogs and their owners.

During the diagnostic process of otitis, several factors need to be taken into account. Rarely primary, otitis is often the consequence of an underlying pathology such as atopy, hypothyroidism, hyperadrenocorticism, or hypersensitivity reactions (*e.g.* food allergies, contact allergies). But can also be associated with an abnormally shaped auditory canal or frequent swimming.

Reports suggest that an imbalance in the ear microbiota contributes to the onset and progression of otitis, which is characterized by a reduction in bacterial species diversity and the overgrowth of specific opportunistic pathogens, such as *Staphylococcus pseudintermedius*, and *Staphylococcus aureus*, followed by *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus canis*, and *Proteus mirabilis*. Notably, certain strains of these pathogens may develop multidrug-resistant profiles, compromising treatment efficacy. Addressing the alarming emergence and spread of these strains, novel therapeutic approaches have been proposed (*e. g.* phage therapy, photodynamic therapy, ablation of hyperplastic tissues com carbon dioxide laser, photobiomodulation, phytotherapy, and probiotics) for otitis management.

This study aims to investigate the influence of modulating factors such as microbiota and antimicrobial resistance on the development of otitis in dogs through a comprehensive review of existing literature. Furthermore, it seeks to evaluate the effectiveness of conventional therapies and explore novel approaches for the treatment of otitis in dogs.

Keywords : Antimicrobial resistance, *Canidae*, microbiota, otitis, phage therapy, photobiomodulation, phytotherapy, probiotics.

1. INTRODUÇÃO

A otite externa em canídeos é uma das patologias mais frequentemente observadas na prática clínica de animais de companhia em medicina veterinária (Bourély *et al.*, 2019). Caracteriza-se por uma inflamação primária ou secundária dos tecidos do canal auricular externo, e, em alguns casos, pela colonização destes tecidos por micro-organismos patogénicos, ou oportunistas (Kasai *et al.*, 2020). Geralmente, apresenta uma resolução rápida em resposta a uma terapêutica de primeira linha, que consiste na limpeza e aplicação tópica de um antimicrobiano e um anti-inflamatório no ouvido externo (Bourély *et al.*, 2019). Contudo, em alguns casos podem observar-se ciclos consecutivos de inflamação, resultando em infeções recorrentes e conduzindo a alterações inflamatórias crónicas, em que esta abordagem não apresenta eficácia (Rosser, 2004). Relativamente aos fatores determinantes para o desenvolvimento de otite externa recorrente são de referir a disbiose da microbiota auricular, as patologias subjacentes e os agentes etiológicos bacterianos portadores de resistência aos antimicrobianos (Rosser, 2004).

De facto, a utilização de antibacterianos nas medicinas humana e veterinária a partir do final da década de 40 do século XX permitiu um domínio eficaz das infeções bacterianas, salvaguardando assim milhares de vidas humanas e animais. No entanto, este processo teve como consequência o aumento de pressão seletiva nas populações bacterianas, promovendo o aparecimento de bactérias portadoras de resistência aos antimicrobianos (RAM). As más práticas e a utilização abusiva destes compostos (uso profilático ou sem evidência de infeção bacteriana) ao longo de várias décadas levaram ao surgimento de bactérias multi-resistentes (MDR), comprometendo a eficácia destes compostos, quer na saúde humana, quer na animal (WHO, 2023: <https://www.who.int/europe/news/item/23-11-2023-control-antibiotic-misuse-or-the-drugs-won-t-work--warn-who-experts>).

Os cães, devido à sua proximidade com o Homem, representam importantes reservatórios microbiológicos de contaminação para os seres humanos e ambiente, onde devem ser consideradas as bactérias portadoras de perfis MDR. Assim, é de suma importância a utilização responsável e racional de antimicrobianos em Medicina Veterinária de forma a salvaguardar a saúde humana, animal e ambiental, enquadrando e compreendendo este problema numa perspetiva holística internacional, designada de *One Health* (Naziri *et al.*, 2022; Badau, 2021).

Neste enquadramento, e em virtude da elevada taxa de otites recorrentes, nomeadamente em canídeos, a comunidade científica internacional tem respondido aos apelos para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas eficazes, que permitam dar resposta a estas situações (WHO, 2017). Assim, novas abordagens como a terapia fágica, fotobiomodulação, fitoterapia, ou administração de

probióticos constituem potenciais ferramentas terapêuticas, que podem ser utilizadas em sinergismo ou não para o tratamento eficaz de cães portadores de otites causadas por bactérias MDR (Sellera *et al.*, 2019; Agulian *et al.*, 2020; Couto *et al.*, 2020; Tambella *et al.*, 2020; Ferriol-González & Domingo-Calap, 2021; Vercelli *et al.*, 2021).

Este estudo, com recurso a uma revisão da literatura científica, pretendeu contribuir para uma melhor compreensão sobre a influência de fatores moduladores como a microbiota e a RAM no desenvolvimento da otite em cães, analisar a eficácia das terapias convencionais e das novas abordagens para o tratamento da otite em cães.

2. CARACTERIZAÇÃO DA ANATOMIA E FISIOLOGIA DO OUVIDO

O aparelho auditivo canino é subdividido em três compartimentos distintos: o ouvido externo, médio e interno. O ouvido externo abrange o pavilhão auricular e o canal auditivo externo, dividindo-se em canal horizontal e canal vertical, culminando no tímpano. Este canal é constituído por duas estruturas cartilaginosas elásticas, o auricular e o anular, revestido por epitélio contendo glândulas sebáceas e ceruminosas. As glândulas sebáceas, proeminentes e numerosas nas porções distais do canal auditivo externo, têm seus ductos abrindo-se nos folículos pilosos. As glândulas ceruminosas, análogas às glândulas sudoríparas apócrinas, apresentam uma configuração simples de glândulas tubulares enroladas. Estas glândulas secretam lípidios, que, com as células resultantes da descamação do *epithelium* formam o cerúmen. É de referir que a proporção lipídica do cerúmen e o seu pH evolui em função do estado do canal. De facto, em caso de inflamação, a porção lipídica diminui à semelhança do pH, criando assim um ambiente menos propício ao desenvolvimento de populações bacterianas (Cole, 2009).

Relativamente a fisiologia do canal auditivo externo, o pH normal situa-se entre 4.6 e 7.2, com uma média de 6.1 nos canídeos machos e 6.2 nas fêmeas. Em caso de otites agudas, observa-se uma diminuição do pH, que oscila entre 5.2 e 7.2 com uma média de 5.9. No entanto, nos cães afetados por otite crónica, o pH varia entre valores de 6.0 a 7.6 com uma média de 6.8 (Cole, 2009). Enquanto o grau de humidade relativa do canal auditivo externo situa-se entre 30 e 70%, notando-se um aumento de aproximadamente 20% em caso de otites (Gray *et al.*, 2005).

Já o ouvido médio compreende a membrana timpânica, de coloração esbranquiçada e semitransparente, dividida em porções tensa e flácida, os três ossículos auditivos (martelo, estribo, bigorna) e a cavidade timpânica, ou bulha timpânica, preenchida por ar. Enquanto, o ouvido interno é

constituído pela cóclea, posicionada dorsalmente à bulha timpânica, pelo labirinto e pelo meato auditivo, que se conecta à nasofaringe (Figura 1) (Cole, 2009).

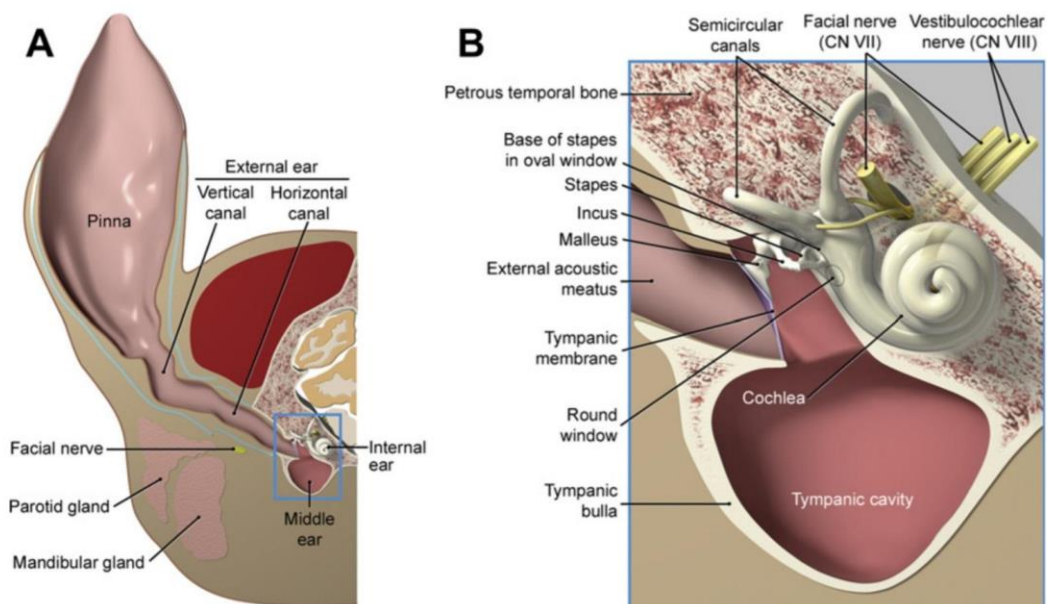


Figura 1. Representação esquemática do ouvido externo, médio e interno do cão (Njaa *et al.*, 2012).

3. DEFINIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DIFERENTES PERFIS DES OTITES

O termo otite refere-se a qualquer inflamação do conduto auricular, independentemente da sua etiologia. A caracterização de uma otite engloba vários parâmetros, levando em consideração a localização no ouvido, a temporalidade e a patogenia.

Em relação à profundidade da afeição, esta diferencia-se em otite externa, média e/ou interna. Quando se trata de otite externa, a patologia afeta o conduto auricular externo, desde o pavilhão do ouvido até a membrana timpânica. Na otite média, a inflamação localiza-se dentro do ouvido médio, geralmente sendo secundária a uma otite externa. A otite interna corresponde à inflamação do ouvido interno.

Quanto à duração, definem-se como aguda ou subaguda se a afeição persistir no prazo de um mês, ou crônica se ultrapassar esse período de tempo ou se apresentar recorrência.

Além disso, as otites também são caracterizadas pela patogenia e pelos sinais clínicos observados. No caso das otites externas, existem quatro tipos: i) otite eritematosa, que corresponde à inflamação do canal externo do ouvido sem secreções associadas; ii) otite eritemato-ceruminosa, além da inflamação, apresenta numerosas secreções ceruminosas; iii) otite supurativa, que se diferencia pela erosão do

canal e pela presença de pus e de uma população bacteriana/fúngica e iv) otite estenótica, na qual são observadas modificações hiperplásicas da mucosa (Tabela 1) (Ettinger *et al.*, 2017).

Tabela 1. Caracterização dos diferentes tipos de otites (adaptado de Ettinger *et al.*, 2017).

Tipos de otite	Características
Externa	Pavilhão do ouvido conduto auricular externo
Media	Ouvido medio
Interna	Ouvido interno
Aguda/Subaguda	< 1 mês
Crônica	> 1 mês
Eritematosa	Inflamação
Eritemato-ceruminosa	Inflamação; secreções ceruminosas
Supurativa	Inflamação; pús; erosão do canal; bactérias/fungos
Estenótica	Hiperplasia da mucosa

3.1. FISIOPATOLOGIA DA OTITE EXTERNA AGUDA E CRÔNICA

A otite pode ser classificada como unilateral ou bilateral. Durante as fases iniciais da otite externa aguda, a inflamação resulta em graus variados de sinais. Posteriormente, pode haver uma ampla gama de sinais clínicos, incluindo sacudidas de cabeça, prurido na orelha, secreção ótica (ceruminosa ou purulenta), um certo grau de eritema no pavilhão, evidência de auto-traumatismo e escoriações, alopecia e crostas (incluindo hematomas auriculares e dermatite húmida aguda perto da base da orelha), mau odor, edema e dor. Em função do tipo de otite, o canal pode apresentar lesões ulcerativas, hiperemia, secreções supurativas ou ceruminosas (Rosser, 2004; Bajwa, 2019).

Esta inflamação gera edema no canal, um aumento do *turnover* epidérmico, e uma hiperplasia das glândulas sebáceas acompanhado pela dilatação dos canais excretores. Estas alterações levam a um estreitamento do lúmen do meato auditivo. À medida que a patologia progride para a cronicidade, as glândulas ceruminosas sofrem igualmente adenomegalia e aumento dos canais excretores, diminuindo assim ainda mais o lúmen (Paterson, 2016).

Nas otites externas crônicas, ocorrem alterações proliferativas e hiperplásicas nos tecidos moles do canal auditivo, resultando em estenose progressiva e eventual obstrução. Isso predispõe o tímpano a rupturas e ao desenvolvimento simultâneo de otite média. Na ausência de identificação e tratamento das causas subjacentes, essas mudanças crônicas nos tecidos moles podem progredir para fibrose e mineralização dos tecidos adjacentes ao canal auditivo externo. Nessa fase, a terapêutica revela-se ineficaz, requerendo intervenção cirúrgica adicional. Além disso, o epitélio do canal auditivo externo

pode desenvolver erosões e úlceras, contribuindo para um aumento considerável na sintomatologia dolorosa (Rosser, 2004).

3.2. CAUSAS, FATORES DE RISCOS E PATOLOGIAS SUBJACENTES

Alguns fatores constituem risco para o desenvolvimento de otites, nomeadamente a conformação do pavilhão auricular ou do canal auditivo, assim como a presença de pelos. A predisposição racial, pode ser um fator significativo devido à anatomia da orelha, como é o caso dos animais de orelhas caídas (*e.g.* Basset Hound), que têm por consequência o aumento da humidade do meato ou a acumulação de pelos dentro do conduto auricular, que impedem a evacuação normal do cerúmen. Também os animais portadores de estenose do conduto auricular apresentam maior suscetibilidade ao desenvolvimento de otites (Rosser, 2004).

As causas primárias da otite são variadas. As reações de hipersensibilidade (*e.g.* alimentares e/ou dermatite atópica) devem ser consideradas em caso de otite crónica, pois levam ao desenvolvimento de reações inflamatórias, que se podem manifestar no meato acústico (Cole, 2009; (Ngo *et al.*, 2018). Devem também ser consideradas algumas patologias endócrinas, como o hipotireoidismo e o hiperadrenocorticismo, que podem causar alterações da queratinização. Estes distúrbios têm por consequência a alteração do conteúdo e da produção de cerúmen, podendo desencadear otite (Rosser, 2004). Doenças imunomediadas, como pênfigo foliáceo, pênfigo bolhoso, lúpus eritematoso cutâneo (discóide), eritema multiforme, vasculite, distúrbios da queratinização *sebaceous adenitis* e seborreia primária idiopática também devem ser consideradas nos diagnósticos diferenciais da causa primária da otite (Paterson, 2016).

Também os ectoparasitas (*Otodectes cynotis*, *Demodex* spp.) constituem uma causa comum de otite e devem ser descartados, devendo a terapêutica ser apropriada (Paterson, 2016).

Entre os fatores exógenos que podem contribuir para o desenvolvimento de otites, é relevante mencionar a prática frequente de natação. A água, ao penetrar no canal auditivo, aumenta os níveis de humidade, criando um ambiente propício para o desenvolvimento de patógenos, além de poder introduzir microrganismos patogénicos. Corpos estranhos também podem ser encontrados e causar inflamação no local (Paterson, 2016).

A antibioterapia local ou sistémica deve ser considerada, uma vez que pode induzir disbiose, favorecendo o surgimento de infeções.

No caso particular das otites crónicas, o perfil de RAM das bactérias implicadas no processo da doença devem ser consideradas.

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das otites é realizado através de informações recolhidas a partir de uma anamnese criteriosa. Normalmente os tutores referem que o animal apresenta desconforto, balança a cabeça, apresenta prurido e até alopecias e eritema atrás dos pavilhões auriculares. As informações recolhidas na anamnese permitirão determinar certos fatores, que poderão ser controlados (*e.g.* fatores de riscos e patologias subjacentes) e excluir ou de incluir eventuais patologias concomitantes. O exame clínico não se deve concentrar apenas na zona auricular, mas sim na avaliação de todo o corpo do animal, permitindo igualmente a associação ou dissociação a patologias subjacentes (*e.g.* atopia, alergias) e limitar a cronicidade da infeção (Rosser, 2004).

O exame do ouvido começa com uma observação macroscópica do pavilhão do ouvido, que pode apresentar vários sinais clínicos (*e.g.* alopecia, escoriação, eritema, hiperpigmentação) e deve ser seguido por um exame citológico com zaragatoa estéril no canal vertical, idealmente na junção entre o canal horizontal e vertical, e coloração de Romanowsky (*e.g.* diff-quick) (Ettinger *et al.*, 2017; Bajwa, 2019). Esta abordagem possibilita avaliar a presença de infeção e a identificação do género, ou espécie bacteriana presente, permitindo uma maior especificidade de tratamento (Paterson, 2016; Ettinger *et al.*, 2017). Após a terapêutica, deve ser realizada nova avaliação, devendo repetir-se a realização deste exame a fim de assegurar a resolução do quadro clínico (Ettinger *et al.*, 2017).

O exame otoscópico, sempre realizado nos dois ouvidos começando pelo menos afetado, permitirá evidenciar a presença, quantidade e natureza do exsudado. O ouvido pode ser limpo com uma solução ceruminolítica a fim de permitir verificar o aspeto da mucosa, grau de estenose do canal auricular e a presença de úlceras, pólipos ou neoplasias, ou de corpos estranhos e integridade do tímpano. Em casos severos com dor importante, este exame pode necessitar de algum grau de analgesia ou sedação (Ettinger *et al.*, 2017; Bajwa, 2019).

Em caso de estenose severa do canal auricular, deverá recorrer-se a imagiologia a fim de determinar a presença eventual de otite média ou de calcificação do canal. A identificação de ambas situações implica uma abordagem cirúrgica, em caso de ineficácia da terapêutica. (Ettinger *et al.*, 2017).

5. MICROBIOTA DO OUVIDO VERSUS DISBIOSE COMO FACTOR PROTECTOR OU DETERMINANTE PARA O DESENVOLVIMENTO DE OTITE EXTERNA RECORRENTE

O ouvido possui a sua própria microbiota, constituída por bactérias e fungos. Evidências científicas revelam que a abundância absoluta da população bacteriana estimada num ouvido oscila entre 4.0×10^4 e 1.0×10^7 UFC (Tang *et al.*, 2020). Encontra-se documentado cientificamente que a microbiota do ouvido saudável difere da microbiota do ouvido portador de infeção pela biodiversidade e concentração de microrganismos presentes. Estudos sugerem que em caso de desenvolvimento de otite observa-se uma alteração da microbiota, caracterizada por uma redução significativa da diversidade bacteriana e um crescimento excessivo de algumas populações bacterianas (Kasai *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020).

5.1. CONSTITUIÇÃO DA MICROBIOTA DO OUVIDO SAUDÁVEL EM CÃES

Estudos recentes revelam que a microbiota do ouvido saudável em cães é constituída por cerca de 22 a 29 *Phylum* do domínio *Bacteria*, referindo *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* and *Fusobacteria* como os *Phylum* mais prevalentes, embora ocorram variações na sua proporção consoante os indivíduos e a região geográfica onde residam (Kasai *et al.*, 2020; Léonard *et al.*, 2023; Ngo *et al.*, 2018).

Já no que diz respeito à classificação por famílias, um estudo com uma amostragem de 20 animais revela que *Enterobacterales* apresenta uma maior prevalência na microbiota do ouvido saudável (15%), seguida por *Neisseriaceae*, *Moraxellaceae*, *Corynebacteriaceae* e *Staphylococcaceae* (5% a 10%). Quanto ao género foi descrito que *Escherichia* era o mais abundante, seguido de *Conchiformibius* spp., *Corynebacterium* spp. and *Staphylococcus* spp. (Ngo *et al.*, 2018). Contudo outros autores identificaram *Staphylococcus* spp. (*Phylum Firmicutes*), *Corynebacterium* spp. (*Phylum Actinobacteria*) e *Pseudomonas* spp. como os mais abundantes em animais saudáveis, sendo de referir que *Pseudomonas* spp. (*Phylum Proteobacteria*) só foi identificada em animais não portadores de otite (n=10), contrariamente aos dois géneros referidos anteriormente (Kasai *et al.*, 2020). Já Léonard *et al.*, em um estudo publicado em 2023 (n=8) verificaram que *Turicibacter* spp., *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli*, *Shigella* spp. e *Corynebacterium* spp. eram as bactérias com maior prevalência na microbiota do ouvido de cães não portadores de otite. (Tabela 1; Gráfico 2)

Relativamente às espécies, foram identificadas 7846 espécies de bactérias e fungos como constituintes da microbiota do ouvido saudável. Estas espécies variam em função do indivíduo, do seu modo de vida e da zona geográfica (Tang *et al.*, 2020).

5.2. CONSTITUIÇÃO DA MICROBIOTA DO OUVIDO EM CÃES PORTADORES DE OTITE

A principal diferença entre a microbiota do ouvido saudável e portador de otite reside na redução da diversidade e da uniformidade das espécies bacterianas do local. De facto, as microbiotas são sistemas complexos em equilíbrio. E, em caso de inflamação do canal auricular, os parâmetros químicos do ambiente resultam na desvantagem de certas espécies, causando uma redução na biodiversidade e permitindo o sobre-crescimento de microrganismos patogénicos oportunistas. (Nuttall 2023; Tang *et al.*, 2020)

Vários estudos confirmam que a microbiota do ouvido de cães portadores de otite sofre um aumento significativo na abundância de espécies consideradas patogénicas oportunistas (*e. g. Staphylococcus pseudintermedius*, *Corynebacterium freneyi* e *Pseudomonas aeruginosa*), bem como a quase ausência de outras espécies, como *Metyl bacterium* spp. e *Fusobacterium* spp. (Gráfico 1; Tabela 2) (Tang *et al.*, 2020; Ngo *et al.*, 2018; Bradley *et al.*, 2020; Borriello *et al.*, 2020; Lysková *et al.*, 2007).

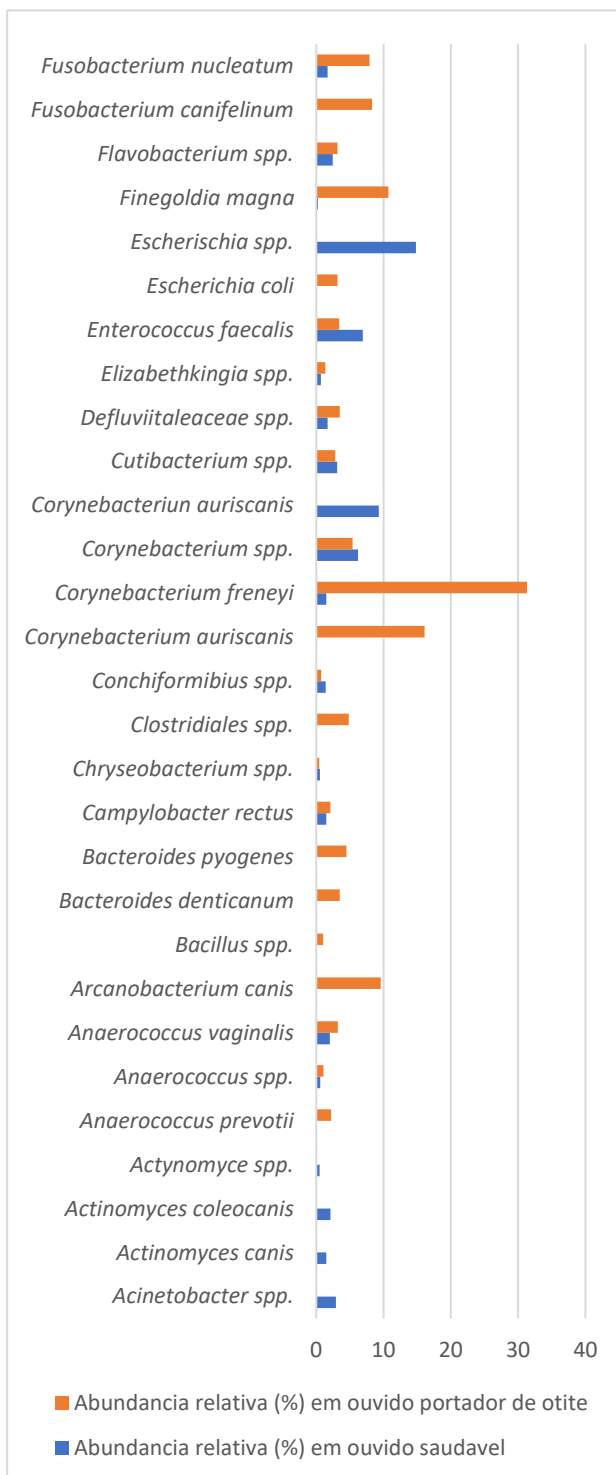


Gráfico 1. Abundância relativa bacteriana em ouvido portador de otite versus ouvido saudável (adaptado de Tang et al., 2020; Ngo et al., 2018; Bradley et al., 2020; Borriello et al., 2020; Lysková et al., 2007)

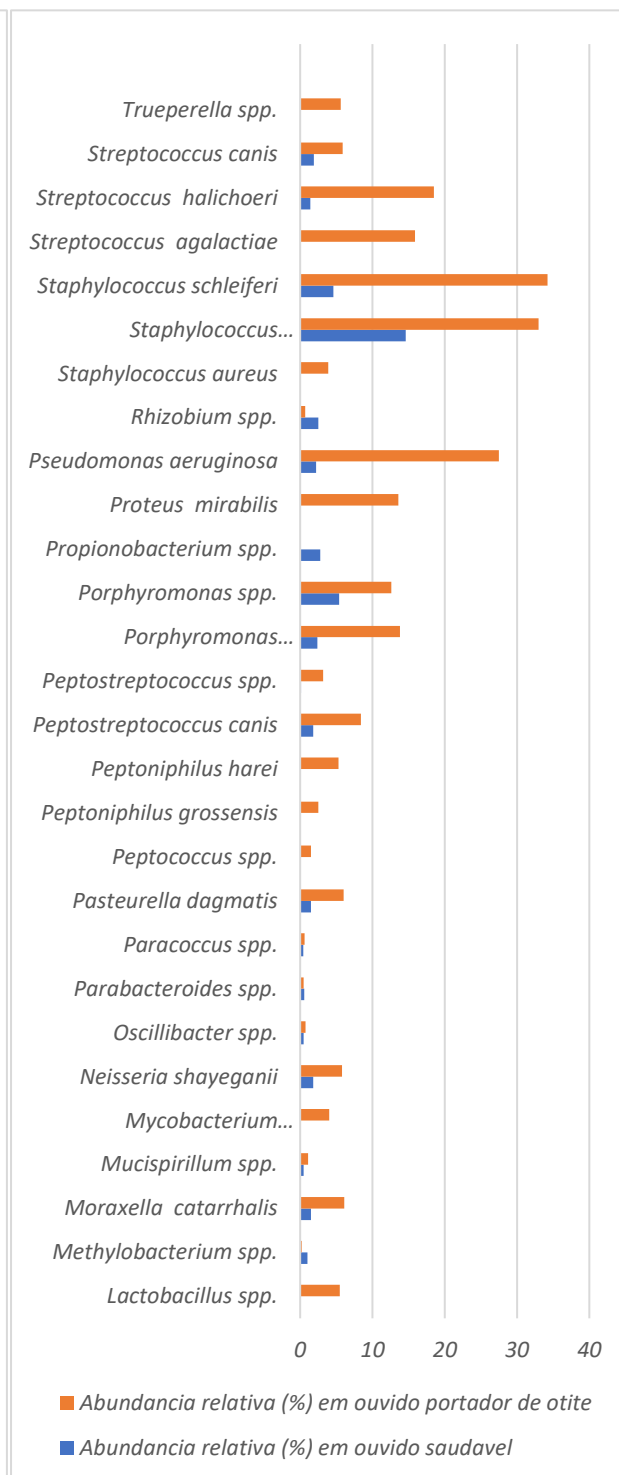


Gráfico 2. Abundância relativa bacteriana em ouvido portador de otite versus ouvido saudável (continuação) (adaptado de Tang et al., 2020; Ngo et al., 2018; Bradley et al., 2020; Borriello et al., 2020; Lysková et al., 2007)

Tabela 2. Abundância relativa bacteriana em ouvido portador de otite versus ouvido saudável (adaptado de Tang et al., 2020; Ngo et al., 2018; Bradley et al., 2020; Borriello et al., 2020; Lysková et al., 2007)

Isolado	AR (%) em ouvido saudável	AR (%) em ouvido portador de otite	Isolado	AR (%) em ouvido saudável	AR (%) em ouvido portador de otite
<i>Acinetobacter</i> spp.	2,9	0	<i>Lactobacillus</i> spp.	0,02	5,5
<i>Actinomyces</i>	1,5	0	<i>Methylobacterium</i> spp.	0,99	0,19
<i>Actinomyces coleocanis</i>	2,1	0	<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,5	6,1
<i>Actynomyce</i> spp.	0,5	0	<i>Mucispirillum</i> spp.	0,49	1,11
<i>Anaerococcus prevotii</i>	0	2,2	<i>Mycobacterium timonense-yongonense</i>	0	4
<i>Anaerococcus</i> spp.	0,57	1,05	<i>Neisseria shayeganii</i>	1,8	5,8
<i>Anaerococcus vaginalis</i>	2	3,2	<i>Oscillibacter</i> spp.	0,49	0,76
<i>Arcanobacterium canis</i>	0	9,6	<i>Parabacteroides</i> spp.	0,58	0,48
<i>Bacillus</i> spp.	0	0,99	<i>Paracoccus</i> spp.	0,43	0,59
<i>Bacteroides denticanum</i>	0	3,5	<i>Pasteurella dagmatis</i>	1,5	6
<i>Bacteroides pyogenes</i>	0	4,5	<i>Peptococcus</i> spp.	0	1,5
<i>Campylobacter rectus</i>	1,5	2,1	<i>Peptoniphilus grossensis</i>	0	2,5
<i>Chryseobacterium</i> spp.	0,52	0,44	<i>Peptoniphilus harei</i>	0	5,3
<i>Clostridiales</i> spp.	0	4,81	<i>Peptostreptococcus canis</i>	1,8	8,4
<i>Conchiformibius</i> spp.	1,38	0,73	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,12	3,16
<i>Corynebacterium auriscanis</i>	0	16,1	<i>Porphyromonas cangingivalis</i>	2,4	13,8
<i>Corynebacterium freneyi</i>	1,5	31,3	<i>Porphyromonas</i> spp.	5,37	12,59
<i>Corynebacterium</i> spp.	6,19	5,4	<i>Propionobacterium</i> spp.	2,8	0
<i>Corynebacterium auriscanis</i>	9,3	0	<i>Proteus mirabilis</i>	0	13,6
<i>Cutibacterium</i> spp.	3,09	2,81	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,2	27,5
<i>Defluviitaleaceae</i> spp.	1,7	3,5	<i>Rhizobium</i> spp.	2,5	0,7
<i>Elizabethkingia</i> spp.	0,66	1,33	<i>Staphylococcus aureus</i>	0	3,9
<i>Enterococcus faecalis</i>	6,9	3,4	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	14,6	33
<i>Escherichia coli</i>	0	3,17	<i>Staphylococcus schleiferi</i>	4,6	34,2
<i>Escherischia</i>	14,81	0	<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	15,9
<i>Finegoldia magna</i>	0,23	10,7	<i>Streptococcus halichoeri</i>	1,4	18,5
<i>Flavobacterium</i> spp.	2,45	3,17	<i>Streptococcus canis</i>	1,9	5,9
<i>Fusobacterium canifelinum</i>	0	8,3	<i>Trueperella</i> spp.	0	5,6
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1,7	7,9			

AR: abundância relativa.

5.3. POPULAÇÃO BACTERIANA ENVOLVIDA NA OTITE EXTERNA EM CÃES

Entre as bactérias mais frequentemente isoladas em cães portadores da otite são referidas *Staphylococcus* spp., nomeadamente *Staphylococcus pseudintermedius* e *Staphylococcus aureus*, seguidos por *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus canis*, e *Proteus mirabilis* (Bourély *et al.*, 2019; Oliveira *et al.*, 2008; Petrov *et al.*, 2019 Secker *et al.*, 2023). Essas bactérias possuem características patogénicas como vários fatores de virulência e resistência intrínseca a várias categorias de antimicrobianos. Adicionalmente, encontra-se descrita a sua elevada capacidade de captar elementos genéticos móveis portadores de genes de resistência adquirida a antimicrobianos (Bourély *et al.*, 2019; Rosales *et al.*, 2024).

Entre o género *Staphylococcus* encontram-se identificadas 89 espécies e 30 subespécies (<https://lpsn.dsmz.de/search?word=Staphylococcus>). Algumas destas espécies são agentes etiológicos de infeções, sendo simultaneamente classificadas como comensais e oportunistas da pele no Homem e animais (Haag *et al.*, 2019). *Staphylococcus aureus* destaca-se com algumas estirpes responsáveis por causarem uma variedade de patologias graves tanto em medicina humana quanto em veterinária. Representando atualmente uma preocupação internacional devido à sua elevada capacidade de desenvolver mutações ou de captar DNA exógeno por transferência horizontal, conferindo-lhe resistência a todas as famílias de antimicrobianos disponíveis (Vestergaard *et al.*, 2019).

Contrariamente às espécies pecuárias, os cães não constituem um reservatório natural de *Staphylococcus aureus*. A sua colonização ocorre pela proximidade com os tutores portadores, geralmente após antibioterapia ou internamento hospitalar. No entanto, essa colonização pode resultar em patologias graves da pele e tecidos moles, incluindo otites. Os principais mecanismos de resistência nesta espécie bacteriana prendem-se com a expressão da proteína ligante à penicilina PBP α , que corresponde a uma mutação no local alvo de atuação/ligação de B-lactâmicos (*e.g.* Penicilinas, aminopenicilinas, cefalosporinas), ou através da produção de β -lactamases, que são enzimas capazes de hidrolisar o anel β -lactâmico do antibiótico, inibindo a sua atividade (Haag *et al.*, 2019).

Staphylococcus pseudintermedius e *Staphylococcus intermedius* são espécies muito próximas, diferenciando-se pela presença/ausência da enzima arginina dihidrolase e pela fermentação de β -gentiobiose e D-mannitol. *Staphylococcus pseudintermedius* foi descrito pela primeira vez em 2005 (Devriese *et al.*, 2005) tendo sido demonstrado que a maioria das patologias associadas a *Staphylococcus intermedius* eram realmente causadas por *Staphylococcus pseudintermedius* (Sasaki *et*

al., 2007). Razão pela qual, neste artigo de revisão serão considerados as menções de *Staphylococcus intermedius* como *Staphylococcus pseudintermedius*.

Staphylococcus pseudintermedius, comumente identificado em pioderma nos canídeos, apresenta um perfil de AMR elevado sendo, também, portador de vários fatores de virulência (e.g. coagulase, termonuclease, proteases, toxinas, hemolisinas). Adicionalmente, é portador de genes codificadores de produção de biofilme e de resistência intrínseca à meticilina através da expressão do gene *mecA*. Todos estes fatores favorecem grandemente a patogenicidade desta bactéria. Contudo, não deve ser ignorado que faz parte integrante da microbiota normal da pele e das mucosas de canídeos saudáveis, representando cerca de 90% dos *Staphylococcus* spp. presentes na pele desses animais. (Bannoehr & Guardabassi, 2012)

Pseudomonas aeruginosa caracteriza-se por ser uma bactéria de Gram-negativo oportunista e, simultaneamente, patogénica. A colonização de cães pode ocorrer de diferentes formas: por contato direto, inalação ou mordida por um hospedeiro portador. *Pseudomonas aeruginosa* tem uma grande adaptabilidade, sendo capaz de se replicar na pele, trato respiratório ou gastrointestinal. Tem ainda a capacidade de se disseminar pelo organismo, incluindo o sistema sanguíneo e órgãos internos. *Pseudomonas aeruginosa* deve, em grande parte, a sua virulência à capacidade de produção de biofilme, através da secreção de uma matriz constituída por uma substância polimérica extracelular, que tem como objetivo a proteção da sua população contra fatores externos (De Sousa *et al.*, 2023).

Streptococcus canis faz parte da microbiota de carnívoros domésticos, principalmente, da pele e das mucosas de cães e gatos, mas também de outros mamíferos, sendo uma espécie com múltiplos hospedeiros. Caracteriza-se por ser uma bactéria de Gram-positivo, pertencente ao grupo G do género *Streptococcus* spp. (β -hemolíticos). Classifica-se como patógeno oportunista, está envolvido em processos infecciosos principalmente na cavidade das mucosas oral, nasal, do ouvido externo, do reto e genitais. Em termos de virulência, foi demonstrada a produção da toxina estreptolisina O, enzima hemolítica comum a várias espécies de *Streptococcus* spp. com significado clínico quer nas Medicina humana ou veterinária (Pagnossin *et al.*, 2022; Haenni *et al.*, 2018).

Proteus mirabilis é considerada uma bactéria emergente em medicina veterinária sendo agente etiológicos de várias infeções em Medicina humana. De natureza Gram-negativa, essa espécie é encontrada em diversos ambientes com elevado teor de humidade, desde o solo até aos tratos urinários e gastrointestinais dos animais. Ainda que, frequentemente, associada a infeções do trato urinário superior após cateterização. *Proteus mirabilis* possui uma habilidade excepcional para invadir

outros órgãos. Dotado de uma série de fatores de virulência, que lhe conferem uma notável capacidade de adaptação ambiental e evasão do sistema imunológico do hospedeiro, essa bactéria revela-se capaz de desenvolver infecções cutâneas e, foi detectada em estudos no canal auditivo de cães portadores de otite crônica (Kwon *et al.*, 2022). Entre os vários fatores de virulência são referidas proteínas flagelares, 17 tipos distintos de fímbrias e adesinas, que lhe facilitam a adesão a diversas superfícies (bióticas ou abióticas). Além disso, é portador de genes codificadores de produção de biofilme, que lhe permite ser insensível à atividade de moléculas antimicrobianas. Ademais, *Proteus mirabilis* é portador de resistência natural às polimixinas, nitrofuranos, tigeciclina e tetraciclina (Gráfico 3; Tabela 3) (De Sousa *et al.*, 2023; Armbruster *et al.*, 2018).

5.4. PREVALÊNCIA DE AGENTES ETIOLÓGICOS BACTERIANOS PORTADORES DE RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM OTITE EXTERNA CRÔNICA EM CANÍDEOS

A prevalência de estirpes bacterianas portadoras de perfil de resistência e MDR a antimicrobianos em otite externa crônica em cães é um fator preocupante e determinante para a dificuldade acrescida na resolução do quadro clínico. Assim, as taxas de RAM representam um desafio constante na luta contra as infecções bacterianas. Vários estudos têm reportado e analisado as cinco bactérias mais frequentemente associadas à otite canina externa assim como o seu perfil de RAM (*Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus canis*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus pseudintermedius* e *Staphylococcus aureus*) (Gráfico 3; Tabela 3) (Bourély *et al.*, 2019; Costa *et al.*, 2022; Kwon *et al.*, 2022; Lysková *et al.*, 2007; Oliveira *et al.*, 2008; Petrov *et al.*, 2019).

No período que decorreu entre 2006-2011 e 2012-2022 as maiores taxas de RAM foram observadas em *Pseudomonas aeruginosa* em relação à Lincomicina/Espectinomicina, Amoxicilina/Ácido Clavulânico e Cloranfenicol, ultrapassando 90% de resistência, e em *Streptococcus canis* relativamente à sua susceptibilidade a Enrofloxacina (Gráfico 3; Tabela 3) (Bourély *et al.*, 2019; Costa *et al.*, 2022; Kwon *et al.*, 2022; Lysková *et al.*, 2007; Oliveira *et al.*, 2008; Petrov *et al.*, 2019).

Já as taxas globais de resistência aos antimicrobianos demonstraram um aumento significativo entre os períodos de 2006-2011 e 2012-2022 (T-student = 0.005; p-value < 0.05) (Gráfico 3; Tabela 3) (Bourély *et al.*, 2019; Costa *et al.*, 2022; Kwon *et al.*, 2022; Lysková *et al.*, 2007; Oliveira *et al.*, 2008; Petrov *et al.*, 2019).

A resistência à Amoxicilina associada ao ácido clavulânico apresentou um aumento significativo (T-student = 0.011; p-value < 0.05), particularmente para *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus canis*.

Relativamente ao Cloranfenicol, as taxas aumentaram nas três espécies bacterianas *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus canis* (T-student = 0.03; p-value < 0.05). Também a resistência à enrofloxacinina aumentou de forma ligeira não significativa em termos estatísticos (T-student = 0.5; p-value < 0.05), exceto em *Proteus mirabilis*, onde se observou uma ligeira diminuição (Gráfico 3; Tabela 3) (Bourély *et al.*, 2019; Costa *et al.*, 2022; Kwon *et al.*, 2022; Lysková *et al.*, 2007; Oliveira *et al.*, 2008; Petrov *et al.*, 2019).

Pseudomonas aeruginosa foi a única espécie a apresentar um aumento significativo na resistência global aos antimicrobianos entre os períodos de 2006-2011 e 2012-2022 (T-student = 0.017; p-value < 0.05) (Gráfico 3; Tabela 3) (Bourély *et al.*, 2019; Costa *et al.*, 2022; Kwon *et al.*, 2022; Lysková *et al.*, 2007; Oliveira *et al.*, 2008; Petrov *et al.*, 2019).

Foram ainda reportados perfis de MDR em bactérias isoladas de otites canina externa: *Staphylococcus pseudintermedius* (20,7%), *Staphylococcus aureus* (17,0%), *Streptococcus* spp. (12,9%) e *Proteus mirabilis* (11,8%). Os casos de pan-resistência foram considerados raros representando menos de 1% com exceção de *Staphylococcus aureus* onde a prevalência destas estirpes foi de 2,8% (Bourely *et al.*, 2019).

É de dar nota que uma estirpe bacteriana é classificada como MDR, quando é portadora simultaneamente de resistência a três ou mais categorias de antimicrobianos (Magiorakos *et al.*, 2012).

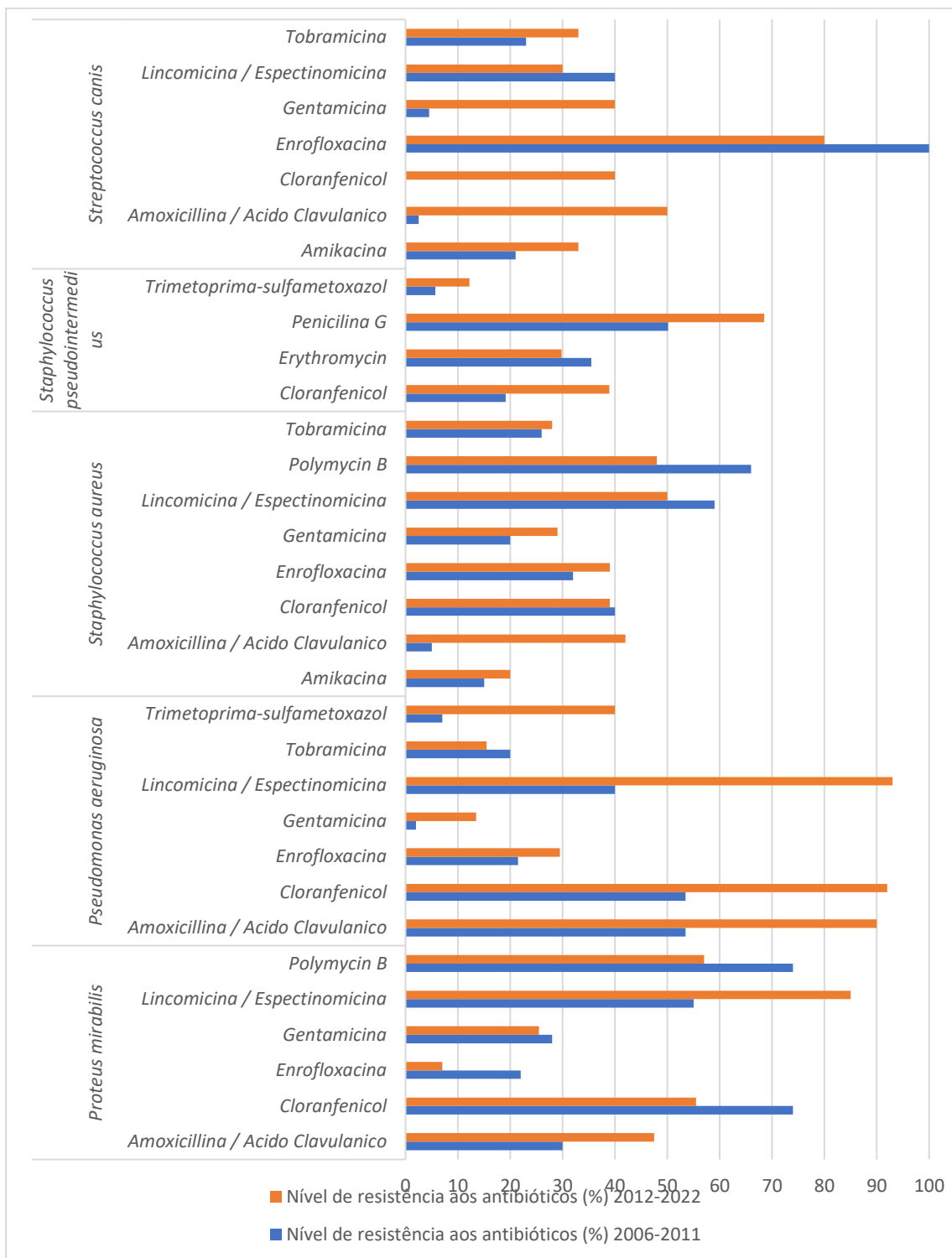


Gráfico 3. Distribuição das taxas médias de resistência a antimicrobianos nas principais espécies bacterianas isoladas em otite canina entre os períodos 2006-2011 e 2012-2022 (adaptado de: Bourély et al., 2019; Costa et al., 2022; Kwon et al., 2022; Lysková et al., 2007; Oliveira et al., 2008; Petrov et al., 2019).

Tabela 3. Tabela comparativa das taxas médias de resistência a antimicrobianos nas principais espécies bacterianas isoladas em otite canina entre os períodos 2006-2011 e 2012-2022 (adaptado de: Bourély et al., 2019; Costa et al., 2022; Kwon et al., 2022; Lysková et al., 2007; Oliveira et al., 2008; Petrov et al., 2019).

Isolado	Antimicrobiano	Taxa de resistência aos antibióticos (%) 2006-2011	Taxa de resistência aos antibióticos (%) 2012-2022
<i>Proteus mirabilis</i>	Amoxicilina / Acido Clavulanico	30	47,5
	Cloranfenicol	74	55,5
	Enrofloxacina	22	7
	Gentamicina	28	25,5
	Lincomicina / Espectinomicina	55	85
	Polymycin B	74	57
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amoxicilina / Acido Clavulanico	53,5	90
	Cloranfenicol	53,5	92
	Enrofloxacina	21,5	29,5
	Gentamicina	2	13,5
	Lincomicina / Espectinomicina	40	93
	Tobramicina	20	15,5
	Trimetoprima-sulfametoxazol	7	40
<i>Staphylococcus aureus</i>	Amikacina	15	20
	Amoxicilina / Acido Clavulanico	5	42
	Cloranfenicol	40	39
	Enrofloxacina	32	39
	Gentamicina	20	29
	Lincomicina / Espectinomicina	59	50
	Polymycin B	66	48
	Tobramicina	26	28
<i>Staphylococcus pseudointermedius</i>	Cloranfenicol	19,145	38,9
	Erythromycin	35,5	29,8
	Penicilina G	50,15	68,5
	Trimetoprima-sulfametoxazol	5,71	12,2
<i>Streptococcus canis</i>	Amikacina	21	33
	Amoxicilina / Acido Clavulanico	2,5	50
	Cloranfenicol	0	40
	Enrofloxacina	100	80
	Gentamicina	4,5	40
	Lincomicina / Espectinomicina	40	30
	Tobramicina	23	33

Os dados apesar de escassos, nomeadamente sobre a prevalência de estirpes portadoras de perfil MDR, sublinham a urgência na gestão adequada do uso dos antimicrobianos de forma a prevenir o aumento e disseminação da resistência bacteriana.

Nesse contexto, em 2017, a Agência Europeia de Medicamentos atualizou a categorização de antimicrobianos de uso veterinário em quatro categorias: A (Evitar), B (Restringir), C (com precaução) e D (com prudência). A categoria A (*e.g.* Colistina, Carbapenemos) inclui famílias de antimicrobianos de importância crítica para a Medicina humana, cuja administração é reservada para infeções graves ou muito graves sem outra alternativa terapêutica; a categoria B (*e.g.* Fluoroquinolonas, Cefalosporinas de terceira e quarta geração) engloba também antimicrobianos essenciais para a Medicina Humana, cujo uso em Medicina Veterinária é autorizado somente em casos de evidência de falha terapêutica das moléculas dos grupos C e D; categoria C (*e.g.* Cefalosporinas de primeira e segunda geração, aminoglicosídeos) corresponde a antimicrobianos que devem apenas ser administrados como segunda opção e com precaução, sendo o seu uso menos restritivo; na categoria D (*e.g.* penicilinas, tetraciclina) representa um risco mínimo de desenvolvimento de resistência e pode ser utilizada como primeira opção em Medicina Veterinária, desde que observadas as boas práticas veterinárias (realização de testes de suscetibilidade a antimicrobianos) (Nuttall, 2023; EMA, 2017).

Também em 2019 a União Europeia publicou o Regulamento (UE) 2019/6, que especifica procedimentos relativos à prescrição de medicamentos de uso veterinário, nomeadamente, exigindo a adoção da prescrição eletrónica, onde é exigido o registo de identificação da espécie animal, o que permitirá o tratamento de dados relativos ao consumo de antimicrobianos por grupo animal. A regulamentação ao nível da prescrição de antimicrobianos por espécie, assim como a categorização dos antimicrobianos para uso em Medicina Veterinária tem como objetivo reduzir a pressão seletiva exercida sobre as populações bacterianas, visando limitar o surgimento e disseminação de RAM e, simultaneamente, preservar as categorias de uso exclusivo hospitalar em Medicina Humana e que por esse motivo são críticos, por constituírem o último recurso de que esta dispõe. Adicionalmente, encontra-se descrito que a antibioterapia sistémica, compromete não apenas os agentes etiológicos causadores da infeção, mas também toda a microbiota do indivíduo, que desempenha um papel indispensável na imunidade (Nuttall, 2023).

6. ABORDAGENS TERAPÊUTICAS CONVENCIONAIS E INOVADORAS EM CÃES PORTADORES DE OTITE

Entre as diferentes alternativas disponíveis para o tratamento da otite em cães serão abordadas as medidas terapêuticas convencionais e novas alternativas. No primeiro caso serão referidas as medidas de limpeza, antibioterapia e imunossupressão, já no caso de novas alternativas terapêuticas serão abordadas terapia fágica, terapia fotodinâmica antimicrobiana, ablação dos tecidos hiperplásicos com laser de dióxido de carbono, fotobiomodulação, fitoterapia e probióticos.

6.1. TERAPÊUTICA CONVENCIONAL

Como medida de primeira linha ao tratamento da otite é indicada a limpeza do canal auditivo. Este passo é crucial no processo terapêutico, permitindo a remoção da matéria orgânica (microrganismos, células, eventuais corpos estranhos), das toxinas e a destruição dos biofilmes que irão inativar ou diminuir os efeitos da medicação. Esta deve ser realizada diariamente com uma solução ceruminolítica adaptada (Nuttall, 2023; Ettinger *et al.*, 2017).

A dor deve sempre ser considerada. De facto, a otite pode ser uma patologia muito dolorosa e a manipulação da orelha inflamada pode provocar reações agressivas por parte do paciente, levando a fobias e aversão à manipulação. Associada à resposta inflamatória, esta dor deverá ser tratada com glucocorticoides por via local ou oral (Nuttall, 2023).

A terapia geralmente é iniciada com aplicação tópica de antimicrobianos e anti-inflamatórios. Esta terapia está particularmente recomendada em otite supurativa. Os fármacos específicos disponíveis no mercado são geralmente compostos por uma combinação de antibacterianos, antifúngicos e glucocorticoides. A maioria corresponde a fármacos com aplicação diária *in situ*, diretamente no canal auditivo, (*e.g.* Easotic®, Surolan®), após a limpeza do ouvido com produto adequado. Existem também formas farmacêuticas de libertação prolongada que permitem uma aplicação única semanal sem necessidade de limpeza diária (*e.g.* Mometamax®, Osúrnica®) (Ettinger *et al.*, 2017).

Em casos de otite eritematosa ou eritemato-ceruminosa, as recomendações preconizam a aplicação local de aceponato de hidrocortisona duas vezes ao dia por um período de sete a quatorze dias. Este tratamento demonstrou resultados semelhantes aos obtidos com a associação de antimicrobianos e anti-inflamatórios, tanto na melhora dos sinais clínicos quanto nas alterações citológicas, permitindo evitar o uso sistemático de antimicrobianos (Rigaut *et al.*, 2023).

No caso das otites crônicas hiperplásicas com obstrução completa do lúmen, a ablação total do canal auricular representa a terapêutica mais adequada. Esta consiste na remoção cirúrgica dos canais horizontal e vertical juntamente com o epitélio, implicando assim a exérese dos tecidos infetados e neoplásicos. É importante salientar que este procedimento não compromete a capacidade auditiva do animal, no entanto requer um exame neurológico completo prévio e exames radiológicos a fim de analisar a extensão da otite externa para o ouvido interno, nomeadamente para a bula timpânica, que implicaria a sua osteotomia. É referido ainda a importância crucial da assepsia e da terapêutica antimicrobiana pelo facto de ser uma zona propensa a elevada contaminação (Lanz and Wood, 2004).

6.2. NOVAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Devido ao comprometimento da eficácia das terapêuticas convencionais, a comunidade científica tem reunido esforços para a pesquisa de novas alternativas terapêuticas para a resolução de otites em cães. Assim e de acordo com o apelo realizado pela Organização Mundial de Saúde em 2017, para a desenvolvimento de novos compostos com atividade antibacteriana eficazes em estirpes bacterianas portadoras de perfis de pan-resistência, também novas estratégias têm sido propostas: terapia fágica, terapia fotodinâmica antimicrobiana, ablação dos tecidos hiperplásicos com laser de dióxido de carbono, fotobiomodulação, fitoterapia, e probióticos (Tambella *et al.*, 2020; Costa *et al.*, 2022; Ferriol-González & Domingo-Calap, 2021; Vercelli *et al.*, 2021; Sellera *et al.*, 2019; Aslan *et al.*, 2021; Coleman & Cervin, 2019).

No entanto, algumas destas abordagens terapêuticas inovadoras ainda não alcançaram uma adoção generalizada na prática clínica, em virtude de ser necessária a validação da sua eficácia e segurança.

Entre as diferentes novas abordagens para o tratamento da otite em cães algumas visam, no caso das otites crônicas, uma abordagem profilática, tendo por objetivo evitar lesões irreversíveis. Enquanto, outras, como a terapia fágica têm por objetivo substituir as terapias convencionais, quando o seu resultado é ineficaz (Ferriol-González & Domingo-Calap, 2021).

6.2.1. Terapia fágica

Os bacteriófagos, também conhecidos como fagos, são vírus que têm a capacidade de infetar e destruir bactérias. Descobertos em 1915, o seu potencial terapêutico tem sido estudado e utilizado desde a década de 1920. Os bacteriófagos são extremamente comuns na natureza, diversificados e altamente específicos em relação à célula hospedeira. Diante do crescente desafio representado pelo aumento

da resistência bacteriana aos antimicrobianos, os bacteriófagos surgem como uma alternativa eficaz à terapia antibacteriana convencional (Squires, 2018; Loponte *et al.*, 2021).

Os bacteriófagos utilizados na terapia fágica são caracterizados como fagos líticos, e sua estrutura privilegiada é a do T4, um vírus com um genoma de DNA de cadeia dupla contido dentro de um capsídeo icosaédrico. A extremidade da cauda do fago contém moléculas receptoras específicas para a superfície celular bacteriana, permitindo a ligação à célula hospedeira (Squires, 2018; Squires, 2021).

Os bacteriófagos empregam dois tipos de replicação: o ciclo lítico e o ciclo lisogénico. No ciclo lítico, a bactéria hospedeira é lisada após a produção de novos fagos. Já no ciclo lisogénico, o genoma viral é integrado no da bactéria, formando pró-fagos que são transmitidos às gerações subsequentes de bactérias. Na terapia fágica, o ciclo utilizado é o ciclo lítico, geralmente por meio de combinações de fagos (*cocktails* fágicos) ou, menos comumente, com preparações monofágicas, que demonstraram capacidade lítica *in vitro* contra a bactéria-alvo (Loponte *et al.*, 2021).

Contudo, as bactérias podem desenvolver mecanismos de resistências a fagos, incluindo a perda de receptores fágicos na parede bacteriana. No entanto, a aquisição de resistência ocorre de forma mais lenta em comparação com a da RAM. Estratégias para contornar esse problema incluem o uso de *cocktails* fágicos ou a combinação de terapia fágica e antibacteriana (Loponte *et al.*, 2021).

Em medicina veterinária, a terapia fágica é amplamente utilizada na produção animal, onde a RAM representa um grande desafio económico. A terapia fágica tem sido eficaz na redução da contaminação de suínos por *Salmonella* spp. durante o transporte e tem demonstrado resultados promissores no combate *Staphylococcus aureus* como agente etiológico de mastite (Ferriol-González & Domingo-Calap, 2021).

Embora, a fagoterapia, enquanto terapia dirigida para animais de estimação, como cães, ainda esteja em desenvolvimento, já demonstrou resultados promissores no tratamento de uroinfecções por *E. coli* e outra tipologia de infeções por *Pseudomonas aeruginosa* (Ferriol-González & Domingo-Calap, 2021).

Um estudo sobre a eficácia dos bacteriófagos no tratamento de otites crónicas causadas por *Pseudomonas aeruginosa* MDR mostrou que, após a administração única de um *cocktail* fágico contendo 6 fagos e 1×10^5 Unidades Formadoras de Placas, houve uma redução significativa na população de *Pseudomonas aeruginosa* na região auricular e melhoria do estado clínico dos pacientes.

Este estudo acompanhou os pacientes durante 18 meses após a administração da terapia, tendo sido observado uma resolução da cronicidade da infecção e ausência de otite (Hawkins *et al.*, 2010).

6.2.2. Terapia fotodinâmica antimicrobiana

A terapia fotodinâmica antimicrobiana baseia-se na combinação de um fotossensibilizador, luz e oxigênio, visando sensibilizar e inibir as populações microbianas do local de interesse. Esta abordagem terapêutica é aplicada em infecções bacterianas localizadas, sejam elas resistentes ou não aos antimicrobianos. Em medicina veterinária, esta terapia encontra-se em desenvolvimento, especialmente para o tratamento de mastites em bovinos de leite e para infecções dermatológicas associadas a *Malassezia* spp. (Couto *et al.*, 2020).

No contexto específico do tratamento de otite por infecção bacteriana, por *Pseudomonas aeruginosa* portadora de uma carbapenemase, foi desenvolvido um protocolo utilizando azul de metileno como fotossensibilizador. Após anestesia e limpeza do canal auditivo (soro fisiológico estéril), a solução foi aplicada e removida por aspiração após cinco minutos. Em seguida, o ouvido foi irradiado com um díodo de laser a um comprimento de onda de 660 nm e uma fluência de 140 qJ/cm² e 3,5W/cm² de taxa de fluência associadas a uma potência de 100mW durante 80 segundos em 6 pontos equidistantes do canal horizontal e vertical. Este procedimento foi realizado uma única vez, seguido de limpeza diária do ouvido durante 14 dias. Os resultados demonstraram melhoria após sete dias e ausência de sinais clínicos 14 dias pós-tratamento, sem recorrência durante 3 meses, não tendo a bactéria sido isolada a partir do sétimo dia (Sellera *et al.*, 2019).

6.2.3. Ablação dos tecidos hiperplásicos com laser de dióxido de carbono

O laser com dióxido de carbono é cada vez mais utilizado em medicina veterinária. Ele permite a remoção de tecidos ou neoplasias de acesso difícil ou em áreas sensíveis, como a cavidade oral. Esta técnica também é apropriada para excisões mais "clássicas", como sarcomas cutâneos ou subcutâneos, devido ao maior controle da hemostasia, redução da inflamação e, conseqüentemente, da dor (Shelley, 2002; Bellows, 2013; Agulian *et al.*, 2020).

Classificado como fotoablativo e pouco penetrante, o laser emite uma luz de 10.600 nm, que é absorvida pelos tecidos moles em 98% nos primeiros 0,01 milímetros. Ocorre um efeito térmico local, conferindo-lhe ação hemostática e esterilizante. O princípio baseia-se na evaporação rápida da água contida nas células quando estas absorvem essa radiação. A expansão das moléculas de água ao passar

da fase líquida para a gasosa resulta em um aumento da pressão intracelular, levando à lise das células alvo do raio e ao corte do tecido (Dilouya, 2015).

Esta abordagem cirúrgica posiciona-se como uma alternativa à ablação total do canal auditivo e a osteotomia da bula timpânica. Ela permite a ressecção dos tecidos hiperplásicos dos canais vertical e horizontal do ouvido, preservando as estruturas circundantes (Aslan *et al.*, 2021). Vários autores confirmam a eficácia do procedimento após uma ou duas sessões (Shelley, 2002; Bellows, 2013; Agulian *et al.*, 2020).

6.2.4. Fotobiomodulação

A fotobiomodulação, fototerapia e *Low-level laser therapy* são sinónimos (Marchegiani, Spaterna, *et al.*, 2021). Esta abordagem corresponde a um procedimento, que utiliza fotões emitidos por LED ou diodos a diferentes comprimentos de onda, e que têm por objetivo de estimular certas funções biológicas, nomeadamente a regeneração tecidual e controlar a inflamação (Tambella *et al.*, 2020; Marchegiani, Spaterna, *et al.*, 2021).

Após a absorção da luz pelas células, esta vai atuar em vários compostos da célula em função do seu comprimento de onda. Este processo inicia-se com a estimulação de cromóforos endógenos presentes na mitocôndria, mais precisamente do citocromo C oxidase da cadeia respiratória, e simultaneamente, a ocorrência de transferência de electrões e transporte de protões. Assim, promovem um aumento da atividade mitocondrial e, conseqüentemente, a produção da adenosina-trifosfato (ATP). Este excesso súbito de energia participa na recuperação das funções biológicas e acelera os processos de cura. Além disso, induz um aumento da produção de fatores de crescimento, nomeadamente os de crescimento epidérmico, endotélio-vascular, fibroblastos, transformante beta e a produção de colágeno (Marchegiani, Spaterna, *et al.*, 2021).

A fotobiomodulação é cada vez mais usada em medicina veterinária e as suas diferentes aplicações têm-se diversificado cada vez mais, desde na área de neurologia, passando pela ortopedia até aos distúrbios dermatológicos (Dompe *et al.*, 2020).

A eficácia desta abordagem terapêutica já se encontra documentada em cães portadores de otites. Consistindo o procedimento na aplicação de 1.5 a 4 ml de gel de cromóforo, seguido por uma massagem do canal a fim de permitir a sua repartição homogénea, e a exposição deste a uma fonte de luz (440 a 460nm) por um total de 1,5 minutos por sessão, com um programa de inicialização suave (650 a 1200 mW/cm²) por 30 segundos, seguido por um programa de alta potência (1200 mW/cm²)

por 1 minuto. Esta abordagem demonstrou uma resolução mais rápida do quadro clínico do que com antibioterapia convencional. Contudo, é necessária a obtenção de resultados de acompanhamento dos animais ao longo do tempo a fim de avaliar possíveis situações de otites recorrentes após tratamento (Tambella *et al.*, 2020).

6.2.5. Fitoterapia

A fitoterapia enquadra-se numa abordagem terapêutica que tem ganhado popularidade, particularmente entre os tutores que procuram alternativas cada vez mais naturais. Tem uma tradição histórica mundial, contudo com a descoberta dos antibacterianos foi perdendo relevância. No entanto, devido à limitação da eficácia dos antibacterianos disponíveis, volta a ressurgir o interesse pelas propriedades medicinais dos compostos presentes em plantas (Costa *et al.*, 2022).

Um estudo realizado por Costa *et al.* (2022), comprovou a eficácia antimicrobiana do Cravo-da-índia em isolados de *Pseudomonas aeruginosa* MDR. O cravo-da-índia deve a sua atividade bactericida ao eugenol, tendo demonstrado uma concentração mínima inibitória superior ao da gentamicina. Também a atividade antimicrobiana do extrato de *Sempervivum tectorum* L. foi avaliada em bactérias patogénicas isoladas do ouvido de cães portadores de otite externa. Os extratos etanólicos de *Sempervivum tectorum* L. demonstraram ter uma forte atividade antibacteriana, bacteriostática e bactericida, contra estirpes clínicas de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (Dégi *et al.*, 2023).

A literatura científica descreve ainda que uma mistura fitoterapêutica composta por óleos essenciais (*Melaleuca alternifolia*, *Thymus serpyllum*, *Salvia officinalis*, *Eucalyptus officinalis*, *Rosmarinus officinalis*, *Macadamia alternifolia*, *Lavandula officinalis* e *Helianthus annuus*, bem como óleo de semente de girassol, miristato de isopropila, adipato de isopropila e uma mistura de triglicérides como excipientes - Otogen®) demonstrou propriedades antibacterianas (*e.g.* *Pseudomonas aeruginosa*), antifúngicas, antisépticas, antioxidantes, hidratantes, emolientes, regeneradoras da pele e anti-inflamatórias. Esta formulação foi administrada a 12 cães portadores de otite aguda, tendo-se verificado uma melhoria significativa da patologia após finalização da terapêutica (sete dias) sem qualquer registo de ocorrência de efeitos adversos (Vercelli *et al.*, 2021).

A fitoterapia, apresenta resultados *in vitro* impressionantes, mas exige uma investigação mais aprofundada, *in vivo*. O seu potencial como alternativa antimicrobiana viável e acessível em alternativa aos compostos antimicrobianos convencionais, merece uma atenção especial e a realização de estudos

adicionais para sua validação e integração na prática clínica em Medicina Veterinária, que promova a segurança da sua utilização (ANSES, 2021; Mestorino & Reeve-Johnson, 2023).

6.2.6. Probióticos

Tem sido demonstrada a eficácia da utilização de probióticos na redução da colonização da microbiota por bactérias MDR, em virtude de atuarem como biobarreiras inibindo competitivamente microrganismos patogênicos (Cazorla *et al.*, 2018).

Assim, o uso terapêutico de probióticos por via oral desempenha um papel importante na prevenção da recorrência de infecções bacterianas, especialmente aquelas causadas por bactérias MDR, que não fazem parte da microbiota normal do Homem ou dos animais (Shokri *et al.*, 2017).

Estudos têm demonstrado que certas estirpes bacterianas, como as de *Lactobacilli*, podem fortalecer a microbiota intestinal e inibir a colonização por bactérias patogênicas (Shokri *et al.*, 2017). Um caso clínico sobre um cão portador de otite evidenciou a eficácia da administração de probióticos (*Saccharomyces cerevisiae*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Enterococcus faecium* e *Lactobacillus plantarum*) em sinergismo com terapia fotodinâmica na descolonização de um cão portador de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemos (exsudado do ouvido, microbiota intestinal e da mucosa oral) ao 7º dia de tratamento (Sellera *et al.*, 2019). Contudo, verifica-se uma extensa escassez de dados clínicos sobre a utilização de probióticos e prevenção da otite em cães, contrariamente ao número de estudos publicados em medicina humana, sendo necessário promover a investigação nesta área da Medicina de Animais de Companhia (Cárdenas *et al.*, 2019; Kaitez *et al.*, 2020).

7. CONCLUSÃO

A otite externa canina é uma patologia frequente em Clínica de Animais de Companhia. Caracterizada por uma inflamação e um desequilíbrio da microbiota auricular. Esta disbiose manifesta-se por uma redução da biodiversidade de espécies microbianas e o crescimento de patógenos oportunistas como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pseudintermedius*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus canis* e *Proteus mirabilis*. Estirpes destas espécies são conhecidas pelo seu elevado potencial em desenvolver resistência múltipla a diversas categorias de antimicrobianos, comprometendo a eficácia do tratamento e bem-estar do animal.

A antibioterapia é uma ferramenta de suma importância, mas, a fim de prevenir o aparecimento de resistência bacteriana a antimicrobianos em animais portadores de otite crônica, é urgente o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas. A luta contra a RAM é multifatorial e essencial para a sobrevivência da humanidade. A investigação, as novas tecnologias e a educação dos profissionais de saúde sobre a fisiopatologia da otite e novas abordagens terapêuticas são essenciais para obter resultados eficazes.

Embora progressos significativos tenham sido alcançados no conhecimento e tratamento das otites em cães, investigações adicionais são necessárias para aprofundar o conhecimento e explorar novas estratégias terapêuticas, nomeadamente no âmbito da biomodulação da microbiota do ouvido, fitoterapia e terapia fágica. Isso contribuirá para melhorar a gestão clínica desta condição comum e otimizar o bem-estar e a saúde auditiva dos animais.

Bibliografia

Agulian, L. *et al.* (2020) 'A retrospective comparison of carbon dioxide surgical laser and non-laser excision for removal of cutaneous and subcutaneous soft-tissue sarcomas in dogs,' *New Zealand Veterinary Journal*, 68(6), pp. 340–344. <https://doi.org/10.1080/00480169.2020.1780994>.

ANSES. (2021). State of knowledge on essential oils and plants of interest for phytotherapy and aromatherapy in food-producing animals aimed at establishing human health risk profiles (Request 2020-SA-0083). Maisons-Alfort: ANSES, 268 p.

Antoine, C. *et al.* (2021) 'Efficacy assessment of PEV2 phage on *Galleria mellonella* larvae infected with a *Pseudomonas aeruginosa* dog otitis isolate,' *Research in Veterinary Science/Research in Veterinary Science*, 136, pp. 598–601. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.04.010>.

Armbruster, C.E., Mobley, H.L.T. and Pearson, M.M. (2018) 'Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection,' *Ecosal Plus*, 8(1). <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.esp-0009-2017>.

Aslan, J., Shipstone, M.A. and Mackie, J.T. (2021) 'Carbon dioxide laser surgery for chronic proliferative and obstructive otitis externa in 26 dogs,' *Veterinary Dermatology*, 32(3), p. 262. <https://doi.org/10.1111/vde.12960>.

Badau, E. (2021) 'A One Health perspective on the issue of the antibiotic resistance,' *Parasite*, 28, p. 16. <https://doi.org/10.1051/parasite/2021006>.

Bajwa, J. (2019) 'Canine otitis externa - Treatment and complications.,' *PubMed*, 60(1), pp. 97–99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651659>.

Bannoehr, J. and Guardabassi, L. (2012) '*Staphylococcus pseudintermedius* in the dog: taxonomy, diagnostics, ecology, epidemiology and pathogenicity,' *Veterinary Dermatology*, 23(4), p. 253. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01046.x>.

Bellows, J. (2013) 'Laser and Radiosurgery in Veterinary Dentistry,' *the Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice/Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 43(3), pp. 651–668. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.02.012>.

Borriello, G. *et al.* (2020) 'Cerumen microbial community shifts between healthy and otitis affected dogs,' *PLOS ONE*, 15(11), p. e0241447. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241447>.

Bourély, C. *et al.* (2019) 'Antimicrobial resistance patterns of bacteria isolated from dogs with otitis,' *Epidemiology and Infection*, 147. <https://doi.org/10.1017/s0950268818003278>.

Bradley, C.W. *et al.* (2020) 'The otic microbiota and mycobiota in a referral population of dogs in eastern USA with otitis externa,' *Veterinary Dermatology*, 31(3), p. 225. <https://doi.org/10.1111/vde.12826>.

Bugden, D. (2012) 'Identification and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from dogs with otitis externa in Australia,' *Australian Veterinary Journal*, 91(1–2), pp. 43–46. <https://doi.org/10.1111/avj.12007>.

Cárdenas N, Martín V, Arroyo R, López M, Carrera M, Badiola C, Jiménez E, Rodríguez JM. Prevention of Recurrent Acute Otitis Media in Children Through the Use of *Lactobacillus salivarius* PS7, a Target-Specific Probiotic Strain. *Nutrients*. 2019 Feb 12;11(2):376. doi: 10.3390/nu11020376. PMID: 30759799; PMCID: PMC6413216.

Cazorla, S.I. *et al.* (2018) 'Oral administration of probiotics increases paneth cells and intestinal antimicrobial activity,' *Frontiers in Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00736>.

Cole, L.K. (2009) 'Anatomy and physiology of the canine ear,' *Veterinary Dermatology*, 20(5–6), pp. 412–421. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00849.x>.

Coleman, A. and Cervin, A. (2019) 'Probiotics in the treatment of otitis media. The past, the present and the future,' *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 116, pp. 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.10.023>.

Costa, L.V. *et al.* (2022) 'Antibiotic resistance profiles and activity of clove essential oil (*Syzygium aromaticum*) against *Pseudomonas aeruginosa* isolated of canine otitis,' *Veterinary World*, pp. 2499–2505. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.2499-2505>.

Couto, G.K. *et al.* (2020) 'Perspectives of photodynamic therapy in biotechnology,' *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, 213, p. 112051. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2020.112051>.

De Sousa, T. *et al.* (2023) 'The Impact of the Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Dogs,' *Veterinary Sciences*, 10(5), p. 343. <https://doi.org/10.3390/vetsci10050343>.

Dégi, D.M. *et al.* (2023) 'Antimicrobial Activity of *Sempervivum tectorum* L. Extract on Pathogenic Bacteria Isolated from Otitis Externa of Dogs,' *Veterinary Sciences*, 10(4), p. 265. <https://doi.org/10.3390/vetsci10040265>.

Dilouya, D.V. (2015) 'Intérêt et indications différentielles du laser CO₂ en odontostomatologie,' *Actualités Odonto-stomatologiques*, (272), pp. 23–32. <https://doi.org/10.1051/aos/2015204>.

Dompe, C. *et al.* (2020) 'Photobiomodulation—Underlying Mechanism and Clinical Applications,' *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), p. 1724. <https://doi.org/10.3390/jcm9061724>.

Drancourt, M. (2016) 'Antiquité de la résistance aux antibiotiques,' *Journal Des Anti-Infectieux*, 18(2), pp. 40–44. <https://doi.org/10.1016/j.antinf.2016.03.002>.

Ettinger, S.J., Feldman, E.C. and Côté, E. (2017) *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat*.

European Medicines Agency,. Categorisation of antibiotics in the European Union. [Internet]. EMA/CVMP/CHMP/682198/2017.; 2017. Disponible em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf.

Ferriol-González, C. and Domingo-Calap, P. (2021) 'Phage Therapy in Livestock and Companion Animals,' *Antibiotics*, 10(5), p. 559. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050559>.

Gray, R.F., Sharma, A. and Vowler, S.L. (2005) 'Relative humidity of the external auditory canal in normal and abnormal ears, and its pathogenic effect,' *Clinical Otolaryngology*, 30(2), pp. 105–111. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.2004.00950.x>.

Haag, A.F., Fitzgerald, J.R. and Penadés, J.R. (2019) 'Staphylococcus aureus in Animals,' *Microbiology Spectrum*, 7(3). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0060-2019>.

Haenni, M., Lupo, A. and Madec, J. (2018) 'Antimicrobial Resistance in *Streptococcus* spp,' *Microbiology Spectrum*, 6(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0008-2017>.

Hawkins, C. *et al.* (2010) 'Topical treatment of *Pseudomonas aeruginosa* otitis of dogs with a bacteriophage mixture: A before/after clinical trial,' *Veterinary Microbiology*, 146(3–4), pp. 309–313. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.05.014>.

Huang, H. and Shih, H.-E. (1998) 'Use of infrared thermometry and effect of otitis externa on external ear canal temperature in dogs,' *Javma-journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(1), pp. 76–79. <https://doi.org/10.2460/javma.1998.213.01.76>.

Kasai, T. *et al.* (2020) 'Changes in the ear canal microbiota of dogs with otitis externa,' *Journal of Applied Microbiology*, 130(4), pp. 1084–1091. <https://doi.org/10.1111/jam.14868>.

Kaytez SK, Ocal R, Yumusak N, Celik H, Arslan N, Ibas M. Effect of probiotics in experimental otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020 May;132:109922. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.109922. Epub 2020 Feb 1. PMID: 32036169.

Kwon, J. *et al.* (2022) 'Antimicrobial Resistance and Virulence Factors of *Proteus mirabilis* Isolated from Dog with Chronic Otitis Externa,' *Pathogens*, 11(10), p. 1215. <https://doi.org/10.3390/pathogens11101215>.

Lanz, O.I. and Wood, B.C. (2004) 'Surgery of the ear and pinna,' *the Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice/Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 34(2), pp. 567–599. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2003.10.011>.

Lee, G.Y. *et al.* (2019) 'Carriage of *Staphylococcus schleiferi* from canine otitis externa: antimicrobial resistance profiles and virulence factors associated with skin infection,' *Journal of Veterinary Science*, 20(2). <https://doi.org/10.4142/jvs.2019.20.e6>.

Léonard, C. *et al.* (2023) 'The Middle Ear Microbiota in Healthy Dogs Is Similar to That of the External Ear Canal,' *Veterinary Sciences*, 10(3), p. 216. <https://doi.org/10.3390/vetsci10030216>.

Loponte, R. *et al.* (2021) 'Phage Therapy in Veterinary Medicine,' *Antibiotics*, 10(4), p. 421. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040421>.

Lysková, P., Vydržalová, M. and Mazurová, J. (2007) 'Identification and Antimicrobial Susceptibility of Bacteria and Yeasts Isolated from Healthy Dogs and Dogs with Otitis Externa,' *Journal of Veterinary Medicine Series A-physiology Pathology Clinical Medicine*, 54(10), pp. 559–563. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2007.00996.x>.

Marchegiani, A. *et al.* (2021) 'The Effectiveness of Fluorescent Light Energy as Adjunct Therapy in Canine Deep Pyoderma: A Randomized Clinical Trial,' *Veterinary Medicine International*, 2021, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1155/2021/6643416>.

Marchegiani, A., Spaterna, A. and Cerquetella, M. (2021) 'Current Applications and Future Perspectives of Fluorescence Light Energy Biomodulation in Veterinary Medicine,' *Veterinary Sciences*, 8(2), p. 20. <https://doi.org/10.3390/vetsci8020020>.

Mestorino N, Reeve-Johnson L. Editorial: Phytotherapeutic alternatives in veterinary medicine, vol II. *Front Vet Sci*. 2023 Mar 29;10:1174494. doi: 10.3389/fvets.2023.1174494. PMID: 37065242; PMCID: PMC10091514.

Naziri, Z., Poormaleknia, M. and Oliyaei, A.G. (2022) 'Risk of sharing resistant bacteria and/or resistance elements between dogs and their owners,' *BMC Veterinary Research*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03298-1>.

Ngo, J. *et al.* (2018) 'Ear canal microbiota – a comparison between healthy dogs and atopic dogs without clinical signs of otitis externa,' *Veterinary Dermatology*, 29(5), p. 425. <https://doi.org/10.1111/vde.12674>.

Njaa, B.L., Cole, L.K. and Tabacca, N. (2012) 'Practical Otic anatomy and physiology of the dog and cat,' *the Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice/Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 42(6), pp. 1109–1126. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.08.011>.

Nuttall, T. (2023) 'Managing recurrent otitis externa in dogs: what have we learned and what can we do better?,' *Javma-journal of the American Veterinary Medical Association*, pp. 1–13. <https://doi.org/10.2460/javma.23.01.0002>.

Pagnossin, D. *et al.* (2022) 'Streptococcus canis, the underdog of the genus,' *Veterinary Microbiology*, 273, p. 109524. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2022.109524>.

Paterson, S. (2016) 'Discovering the causes of otitis externa,' *In Practice*, 38(S2), pp. 7–11. <https://doi.org/10.1136/inp.i470>.

Petrov, V. *et al.* (2019) 'Microbiological and antibacterial resistance profile in canine otitis externa – a comparative analysis,' *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 22(4), pp. 447–456. <https://doi.org/10.15547/bjvm.2151>.

Rigaut, D. *et al.* (2023) 'Efficacy and safety of a hydrocortisone aceponate-containing ear spray solution in dogs with erythematous-ceruminous otitis externa: A randomised, multicentric, single-blinded, controlled trial,' *Veterinary Dermatology*, 35(2), pp. 197–206. <https://doi.org/10.1111/vde.13224>.

Rosales, R. *et al.* (2024) 'Microbiological Survey and Evaluation of Antimicrobial Susceptibility Patterns of Microorganisms Obtained from Suspect Cases of Canine Otitis Externa in Gran Canaria, Spain,' *Animals*, 14(5), p. 742. <https://doi.org/10.3390/ani14050742>.

Rosser, E.J. (2004) 'Causes of otitis externa,' *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34(2), pp. 459–468. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2003.10.006>.

Sasaki, T. *et al.* (2007) 'Reclassification of Phenotypically Identified *Staphylococcus intermedius* Strains,' *Journal of Clinical Microbiology*, 45(9), pp. 2770–2778. <https://doi.org/10.1128/jcm.00360-07>.

Secker, B., Shaw, S. and Atterbury, R.J. (2023) '*Pseudomonas* spp. in Canine Otitis Externa,' *Microorganisms*, 11(11), p. 2650. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11112650>.

Sellera, F.P. *et al.* (2019) 'Effective treatment and decolonization of a dog infected with carbapenemase (VIM-2)-producing *Pseudomonas aeruginosa* using probiotic and photodynamic therapies,' *Veterinary Dermatology*, 30(2), p. 170. <https://doi.org/10.1111/vde.12714>.

Shelley, B.A. (2002) 'Use of the carbon dioxide laser for perianal and rectal surgery,' *the Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice/Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 32(3), pp. 621–637. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(02\)00008-6](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(02)00008-6).

Shokri, D. *et al.* (2017) 'The Inhibition Effect of Lactobacilli Against Growth and Biofilm Formation of *Pseudomonas aeruginosa*,' *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 10(1), pp. 34–42. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9267-9>.

Squires, R.A. (2018) 'Bacteriophage therapy for management of bacterial infections in veterinary practice: what was once old is new again,' *New Zealand Veterinary Journal*, 66(5), pp. 229–235. <https://doi.org/10.1080/00480169.2018.1491348>.

Squires, R.A. (2021) 'Bacteriophage therapy for challenging bacterial infections: achievements, limitations and prospects for future clinical use by veterinary dermatologists,' *Veterinary Dermatology*, 32(6), p. 587. <https://doi.org/10.1111/vde.12958>.

Tambella, A.M. *et al.* (2020) 'Management of otitis externa with an led-illuminated gel: a randomized controlled clinical trial in dogs,' *BMC Veterinary Research*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02311-9>.

Tang, S.W. *et al.* (2020) 'The canine skin and ear microbiome: A comprehensive survey of pathogens implicated in canine skin and ear infections using a novel next-generation-sequencing-based assay,' *Veterinary Microbiology*, 247, p. 108764. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108764>.

Vercelli, C. *et al.* (2021) 'In vitro and in vivo evaluation of a new phytotherapeutic blend to treat acute externa otitis in dogs,' *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 44(6), pp. 910–918. <https://doi.org/10.1111/jvp.13000>.

Vestergaard, M., Frees, D. and Ingmer, H. (2019) 'Antibiotic Resistance and the MRSA Problem,' *Microbiology Spectrum*, 7(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0057-2018>.

World Health Organization. (2017). Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis.