



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Otomicose: uma revisão

Maria Inês Neto

Abril'2019



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Otomucose: uma revisão

Maria Inês Neto

Orientado por:

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

Abril'2019

Resumo

O termo otomicose é principalmente utilizado para descrever infecções fúngicas não invasivas do ouvido externo, sendo que estas representam 9% a 30% dos casos de otite externa. É uma patologia com distribuição mundial, com prevalência superior em regiões tropicais. Embora as espécies fúngicas mais comuns variem de acordo com a localização geográfica e o clima, a literatura é praticamente unânime ao considerar *Aspergillus niger* o agente patogénico mais frequente, seguido por *Candida albicans*.

Geralmente, esta condição é unilateral, afecta predominantemente mulheres e tem maior incidência na terceira década de vida. Os principais factores de risco são i) humidade e calor, sendo que o risco é cinco vezes superior em nadadores; ii) presença de corpos estranhos no ouvido; iii) inoculação traumática; iv) ausência de cerúmen; v) alterações da imunidade e doenças de pele sistémicas; vi) procedimentos otológicos prévios; e vii) tratamento prolongado com antibioterapia de largo espectro ou esteróides.

Quanto ao diagnóstico, este é baseado na história clínica, exame objectivo, achados da otoscopia, exame microscópico directo e exame cultural. Em pacientes imunocompetentes desenvolvem-se geralmente infecções superficiais, sendo que os principais sintomas são prurido, otalgia, sensação de plenitude auricular, hipoacusia, otorreia e acufenos. No exame objectivo é comum encontrar inflamação e descamação do CAE, congestão da membrana timpânica, massas de detritos contendo hifas, otorreia e sensibilidade tragal. Por outro lado, pacientes imunocomprometidos podem desenvolver formas invasivas de infecção fúngica.

No respeitante ao tratamento, em pacientes com infeções superficiais este é baseado na limpeza cuidada do ouvido e aplicação de antifúngicos tópicos, existindo boa resposta terapêutica na maioria dos pacientes. Existem inúmeras classes de antimicóticos, sendo que o clotrimazol é o agente mais utilizado devido à sua eficácia e ausência de ototoxicidade. Por último, o prognóstico é favorável em doentes imunocompetentes, existindo, no entanto, uma elevada probabilidade de recorrência.

Palavras chave: Otomicose; Otite externa fúngica;

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML

Abstract

The term otomycosis is mainly used to describe non-invasive fungal infections of the external ear. It represents 9% to 30% of all otitis externa cases and has a worldwide distribution with higher prevalence in tropical areas. Although the most common fungal species varies according to geographical location and climate, the literature is almost unanimous in considering *Aspergillus niger* the most frequent agent, followed by *Candida albicans*.

Usually it is a unilateral infection that affects more females than males and has higher incidence in the third decade of life. The main predisposing factors are i) exposure to moisture and warmth, with a five times higher risk of infection in swimmers; ii) foreign bodies in the ear canal; iii) traumatic inoculation; iv) absence of cerumen; v) immunity changes of the host and systemic skin diseases; vi) previous ear surgery; and vii) long-term treatment with broad-spectrum antibiotics or steroids.

As for the diagnosis, it is based on the clinical history, physical exam, otoscopy findings, direct microscopy and cultural exam. Immunocompetent patients usually develop superficial, non-invasive infections in which the main symptoms are itching, ear pain, aural fullness, hearing loss, ear discharge and tinnitus. On physical examination, it's common to find inflammation and superficial epithelial exfoliation, congestion of the tympanic membrane, masses of debris containing hyphae, suppuration and tragal tenderness. On the other hand, immunocompromised patients can develop invasive fungal infections.

Regarding the treatment, in patients with superficial infections it is based in a thorough cleansing of the ear and topical antifungal medications which most patients respond well to. There are several antimycotic classes and clotrimazole is the most used antifungal due to its efficacy and lack of ototoxicity. At last, the prognosis is good in immunocompetent patients. However, there is a high recurrence rate.

Key-words: Otomycosis; Fungal otitis externa.

Índice

Lista de abreviaturas.....	4
Introdução.....	5
Otomicose.....	5
Epidemiologia	7
Factores de risco ou predisponentes.....	8
Etiologia	11
Co-infecção bacteriana	12
Sintomas e sinais	13
Diagnóstico.....	13
Otoscopia.....	14
Exame directo	14
Histopatologia.....	16
Exame cultural.....	16
Complicações	19
Tratamento	20
Terapêutica Tópica	20
Terapêutica Sistémica.....	21
Classes de antifúngicos.....	21
Agentes não específicos.....	24
Antibióticos	25
Prognóstico.....	25
Conclusão.....	27
Agradecimentos.....	28
Bibliografia.....	29

Lista de abreviaturas

ADN – Ácido desoxirribonucleico

CAE – Canal auditivo externo

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and drug administration*

OE – Otite externa

ORL - Otorrinolaringologia

RMN – Ressonância Magnética

SNC – Sistema nervoso central

TC – Tomografia computadorizada

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

Introdução

A otite é um tema largamente discutido em diferentes especialidades ao longo do curso de medicina. No entanto, na sua grande maioria, esta abordagem é focada nas formas de etiologia bacteriana, uma vez que são bastante mais frequentes. Em conversa com o Prof. Óscar Dias apercebi-me que a otite causada por elementos fúngicos é um tema bastante menos explorado e potencialmente interessante, com um processo diagnóstico e terapêutica geralmente mais complicados.

O objectivo desta revisão é então perceber as principais características desta patologia, nomeadamente no que diz respeito à sua epidemiologia, principais agentes etiológicos, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento, bem como compreender e integrar o seu impacto na prática clínica de otorrinolaringologia.

Otomicose

A otite é uma patologia inflamatória do ouvido que pode ser classificada, de acordo com a sua localização, como externa, média e interna, sendo que a sua variante externa é uma das doenças mais comumente encontradas em ORL. A causa da mesma tanto pode ser infecciosa, devido a micro-organismos, como não infecciosa – eczema e psoríase – ou ainda ambas (1) (2) (3).

Deste modo, o termo otomicose é principalmente utilizado para descrever infecções fúngicas superficiais e não invasivas do ouvido externo, incluindo o pavilhão auricular, canal auditivo externo e membrana timpânica, embora o CAE seja, geralmente, a estrutura principalmente afectada (4). Esta cursa frequentemente com inflamação e exsudado e pode ser aguda, sub-aguda ou crónica (2). O termo é por vezes também utilizado para caracterizar achados de formas fúngicas no ouvido médio, ainda que mais raramente (5). Os fungos podem ser tanto o agente patogénico principal como uma superinfecção sobre uma infecção bacteriana (6) (3).

Estão descritas aproximadamente 80.000 espécies de fungos, mas mais de 90% das infecções fúngicas no ser humano são causadas por menos de 50 destas espécies. A maioria dos fungos patogénicos são exógenos, sendo o seu habitat natural a água, o solo e detritos orgânicos. As micoses com maior incidência, como a candidíase e a dermatofitose, são causadas por fungos que fazem parte da flora microbiana comensal normal ou que estão altamente adaptados à sobrevivência num hospedeiro humano.

Uma vez que os fungos são organismos eucariotas, partilham inúmeros genes homólogos e produtos de genes com os seus hospedeiros humanos. Consequentemente, existem poucos alvos exclusivamente antimicóticos eficazes (7).

Estes agentes patogénicos crescem em duas formas básicas: como leveduras ou como bolores. Existem ainda algumas espécies dimórficas, o que significa que são capazes de crescer como ambos, dependendo das condições ambientais (7). O crescimento em forma de bolor ocorre através da produção de colónias multicelulares filamentosas, que consistem em túbulos cilíndricos ramificados, denominados hifas. À massa de hifas entrelaçadas acumuladas dá-se o nome de micélio (7). Sob condições de crescimento laboratoriais padronizadas, os bolores produzem colónias com características específicas, tais como a sua taxa de crescimento, textura e pigmentação. O género, se não mesmo a espécie, da maioria dos bolores isolados na prática clínica pode ser determinado pelo exame microscópico do desenvolvimento e da morfologia dos seus esporos assexuais reprodutivos, ou conidia (7).

Por outro lado, as leveduras são células únicas, com forma entre esférica e elipsoide, e a maioria reproduz-se por gemulação. Durante este processo, algumas espécies produzem brotos que, caracteristicamente, não se separam e se tornam alongados. A continuação do processo de gemulação produz então uma cadeia de células de levedura alongadas, denominada pseudohifa. Uma vez que as colónias e a morfologia microscópica de muitas leveduras são semelhantes, as espécies de leveduras são identificadas com base em testes fisiológicos e algumas diferenças morfológicas chave (7).

Para além do seu crescimento vegetativo como leveduras ou bolor, os fungos podem produzir esporos. Estes são estruturas especializadas com potencial de sobrevivência aumentado, mais resistentes a condições adversas e com características que promovem a sua dispersão, germinando quando as condições para o seu crescimento são favoráveis (7).

Epidemiologia

A otite externa fúngica ou otomicose é uma doença com distribuição mundial e uma prevalência de cerca de 4 em cada 1000 pessoas (2). A sua prevalência varia entre diferentes populações de acordo com a sua localização geográfica, sendo superior nas regiões quentes, húmidas e arenosas dos trópicos e sub-trópicos (3) (8). Esta condição representa entre 9% e 30% dos casos de otite externa, sendo que em áreas tropicais esta percentagem pode atingir os 47% (9) (10) (11). Paralelamente, a incidência é máxima nas estações do ano quentes e húmidas, como o Verão (2) (3).

A infecção é unilateral em 90% dos casos em doentes imunocompetentes (2). Desta forma, o envolvimento bilateral é mais comum em pacientes imunocomprometidos, ainda que, no geral, a doença bilateral esteja presente em cerca de 20% dos casos (10) (12) (13). Em quase todos os casos de doença bilateral, o agente patogénico é o mesmo em ambos os ouvidos (9). No entanto, já foram descritos alguns casos de otomicose bilateral nos quais o agente envolvido diferia entre os dois ouvidos, mesmo em doentes imunocompetentes (11). Na literatura existente, não se encontra consenso quanto ao lado mais frequentemente afectado, o que sugere que não exista qualquer preponderância entre o ouvido esquerdo e o direito (2) (11).

Relativamente à distribuição entre sexos, com base na distribuição mundial, a otomicose parece afectar mais frequentemente as mulheres, embora muitos estudos apresentem resultados contraditórios. Uma explicação apresentada para esta preponderância no sexo feminino é que muita da investigação existente foi realizada em países do Médio Oriente, como a Índia e o Irão, nos quais existe a prática cultural do uso de um lenço tradicional para a cabeça, o “hijab”. Esta cobertura prolongada do CAE aumenta a humidade no interior do canal e poderá predispor à otomicose (14).

Quanto à distribuição etária, embora a otomicose afecte todos os grupos etários, é uma infeção fúngica da idade adulta (10) (15). A incidência é superior na terceira década de vida, entre os 20 e os 30 anos, e inferior nos grupos etários com menos de 10 anos e mais de 60 anos. Há que referir que não existe uma diferença estatisticamente significativa na incidência de otomicose em função quer da idade quer do sexo (6) (9) (16).

Por último, alguns estudos reportam uma maior incidência de otomicose em pessoas com estatuto socioeconómico mais baixo, que vivem com condições higiénicas precárias (3) (10) (12).

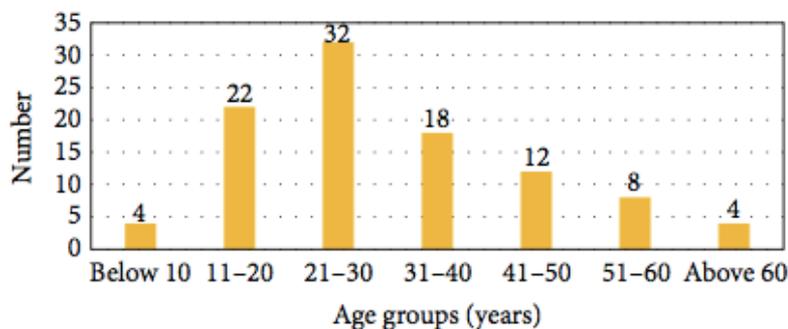


Figura 1 - Distribuição de casos de otomicose por idade – Retirado de: Prasad, S. C., Kotigadde, S. e Shekhar, M. (2014) Primary Otomycosis in the Indian Subcontinent: Predisposing Factors, Microbiology, and Classification. International Journal of Microbiology 2014, 636493.

Factores de risco ou predisponentes

Os principais factores de risco apontados em praticamente todos os estudos são a exposição prolongada do ouvido a humidade e calor (3) (17). Estes causam edema do estrato córneo, aumentam a maceração da pele do CAE e levam à destruição da camada protectora de cerúmen, criando condições adequadas para a proliferação bacteriana e, posteriormente, fúngica (4). Desta forma, o risco de otomicose é 5 vezes superior em nadadores do que em não nadadores e mais elevado ainda se a água estiver poluída. Para prevenir a OE aguda podem usar-se dispositivos de protecção, tais como tampões para os ouvidos, de silicone ou borracha, e recomenda-se ainda a secagem do CAE com um secador de cabelo após cada período de natação (2) (4).

Adicionalmente, corpos estranhos presentes no CAE, nomeadamente aparelhos auditivos, podem agir como fontes potenciais de contaminação microbiana e causar colonização fúngica, uma vez que oclusão do CAE pelos aparelhos auditivos aumenta a tendência para a retenção de humidade e aumento da temperatura dentro do canal (18). Outro factor de risco identificado é a lesão traumática do ouvido. Esta pode resultar de práticas como a limpeza habitual com objectos não esterilizados, frequentemente cotonetes, ou esfregar vigorosamente o ouvido para aliviar o prurido. Estas práticas podem causar microtrauma do epitélio do CAE, que passa despercebido e favorece a deposição de conidia fúngicos na lesão, além de comprometerem a barreira mecânica de

cerúmen do canal (17) (19). O cerúmen tem um papel protector do CAE uma vez que possui propriedades antimicóticas e bacteriostáticas, pelo que a sua escassez ou ausência constitui um factor de risco para o desenvolvimento de otomicose. Por outro lado, o excesso de cerúmen por fraca higiene pessoal favorece a germinação de esporos e conidia, constituindo também um factor de risco (10) (17). Há que notar ainda que a onicomiose (infecção fúngica das unhas) e outras formas de dermatomicose são uma potencial fonte de repetida autoinoculação de elementos fúngicos no CAE (3).

A otomicose pode também desenvolver-se, principalmente em pacientes pediátricos, após uma otite média bacteriana com otorreia. A otorreia persistente macera o epitélio do CAE, destrói a barreira de cerúmen e pode otimizar as condições locais para a colonização fúngica (5). A aplicação prolongada de antibióticos tópicos no CAE, para tratamento de otites bacterianas, tem sido associada a um aumento da prevalência de otomicose uma vez que altera a flora microbiológica local, suprimindo o crescimento bacteriano concorrente, o que predispõe a proliferação fúngica (5) (20).

Para além disso, os dados parecem sugerir que um procedimento otológico prévio, particularmente se resultar numa cavidade mastóidea aberta, é um potencial factor de risco para otomicose. A drenagem frequente, a aplicação subsequente de antibiótico ou antisséptico, bem como a própria alteração anatómica, podem alterar o ambiente local do CAE e permitir uma superinfecção por fungos nosocomiais (13). Do mesmo modo, a infecção do ouvido após a inserção de um tubo de timpanostomia é comum e em 5% dos casos é fúngica, maioritariamente devida à *Candida albicans* (21).

Por último, a própria disposição anatómica do CAE simula um tubo de ensaio, e fornece condições óptimas de humidade, calor e pH ácido para o desenvolvimento fúngico, pelo que alterações anatómicas, tais como um estreitamento do canal auditivo, podem predispor a otomicose (3).

Humidade	
Calor	
Ambiente seco ou com poeira	
Presença de corpos estranhos	Aparelhos auditivos
Lesão traumática	Limpeza com objectos não esterilizados
	Manipulação do ouvido

Ausência ou escassez de cerúmen	
Excesso de cerúmen	
Alterações da imunidade do hospedeiro	Quimioterapia ou radioterapia
	VIH
	Diabetes mellitus
	Neoplasia
	Outras patologias imunitárias como alterações endocrinológicas ou história de transplante
Doenças de pele sistémicas	Dermatite atópica
	Dermatite seborreica
	Eczema
	Psoríase
Dermatomicose noutra localização do corpo	Por exemplo onicomicose
Otite crónica	
Otite média bacteriana supurativa	
Cirurgia ao ouvido	
Colesteatoma	
Cavidade mastóidea aberta	
Tratamento tópico de longo-prazo com antibióticos de largo espectro	Por exemplo fluoroquinolonas
Tratamento tópico de longo-prazo com esteróides	
Tubo de timpanostomia	
Alterações anatómicas	Estreitamento do CAE

Tabela 1 - Factores de risco ou predisponentes

Etiologia

Uma grande variedade de espécies fúngicas, tais como bolores, leveduras, dermatófitos e espécies de *Malassezia*, são agentes de otomicose (2). As espécies fúngicas mais comuns variam de acordo com a localização geográfica e com o clima, embora existam dados epidemiológicos limitados que permitam fazer comparações entre diferentes populações (6) (9) (14) (17). Ainda assim, a literatura é praticamente unânime ao considerar *Aspergillus niger* o agente patogénico mais frequentemente implicado, seguido de *Candida albicans* (3) (4). Outros géneros, tais como *Mucor*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Actinomyces*, *Penicillium*, *Trichophyton*, *Hendersonula*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus*, *Scopulariopsis* e *Malassezia* são raros (2) (12). Também foram reportados casos causados por *Pseudallescheria apiosperma* e *Pseudallescheria boydii* (22). Note-se que em alguns casos é encontrada mais do que uma espécie fúngica como agente etiológico de infecção num mesmo ouvido (16).

Aspergillus é o género mais comumente isolado em pacientes com otomicose. É um bolor saprofítico, nutrindo-se através da decomposição de matéria orgânica, e um dos principais colonizadores do subsolo produzido por humanos. A sua capacidade de crescimento rápido e de produção de um grande número de conidia pequenos, secos e facilmente aerossolizáveis faz com que seja um contaminante significativo do ar (10). A sua elevada incidência deve-se à sua prevalência em poeira e à natureza ácida do CAE, uma vez que as espécies de *Aspergillus* proliferam em pH entre 5 e 7 (23). Os bolores mais frequentemente isolados no ouvido são *Aspergillus niger*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. nidulans* e *A. terreus* (17).

Candida é o segundo género mais comumente isolado e é uma levedura. Quando comparada com *Aspergillus*, é mais frequentemente encontrada em cavidades pós-operatórias, infeções do ouvido médio e em indivíduos imunocomprometidos, para além de ser ligeiramente mais prevalente em climas temperados (3) (23) (24).

Por outro lado, *Scedosporium apiospermum* é um agente extremamente raro de otomicose, que causa mais frequentemente infecção em indivíduos imunocomprometidos e cujo atraso no diagnóstico e tratamento pode levar ao desenvolvimento de complicações graves (21). É muito pouco sensível a diversos antifúngicos, sendo o voriconazol o tratamento de escolha (25).

Por último, os dermatófitos são um grupo de fungos que causa infecções na pele, cabelo e unhas (i.e. dermatofitoses), tendo um papel menor na etiologia da otomicose (26). As espécies etiológicas mais frequentes são *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporium canis* e *Epidermophyton floccosum*. Note-se que é altamente recomendado que pacientes com otomicose devida a dermatófitos sejam examinados globalmente e tratados correctamente para dermatofitose, uma vez que esta infecção tende a recidivar devido à transmissão e reinfeção a partir de outro local do corpo afectado (4).

<i>Aspergillus niger</i>	<i>Scedosporium apiospermum</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Fusarium solani</i>
<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Hendersonula toruloidea</i>
<i>Aspergillus terreus</i>	<i>Mucor spp</i>
<i>Aspergillus candidus</i>	<i>Paecilomyces variotii</i>
<i>Aspergillus hollandicus</i>	<i>Penicillium spp</i>
<i>Aspergillus alliaceus</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Aspergillus janus</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Aspergillus versicolor</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Aspergillus nidulans</i>	<i>Candida guilliermondii</i>
<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>Rhodotorula rubra</i>
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>	<i>Microsporium canis</i>

Figura 2 - Fungos isolados em pacientes com otomicose – Retirado de: Vennerwald, I. e Klemm, E. (2010) Otomycosis: Diagnosis and treatment. Clinics in Dermatology 28:202-211.

Co-infecção bacteriana

Apesar de as infecções mistas fúngicas e bacterianas serem escassas, uma vez que a flora fúngica tende a inibir a bacteriana, foram reportadas co-infecções bacterianas em até 11% dos casos (10). *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *Proteus* spp. são os agentes patogénicos predominantemente identificados, mas *Klebsiella* e *E. coli* também já foram reportados. *A. fumigatus* é o único *Aspergillus* não frequentemente acompanhado por *S. aureus*, facto que é atribuído à sua actividade antibiótica contra este agente (3) (14).

As infecções mistas são difíceis de curar – requerem tanto terapêutica antibacteriana como antifúngica – e tendem a recorrer provavelmente devido à formação de biofilmes, conhecidos por serem bastante resistentes à terapêutica com os agentes tópicos comumente usados (10) (27).

Sintomas e sinais

Pacientes imunocompetentes desenvolvem geralmente infecções superficiais, não invasivas, cujos principais sintomas são prurido, que pode ser intenso, otalgia, sensação de plenitude auricular, desconforto ou sensação de corpo estranho no CAE, défice auditivo (hipoacusia), otorreia e acufenos (2) (3) (4). Note-se que o cerúmen densamente impactado com micélio fúngico e células epiteliais pode bloquear parcialmente o CAE e levar a défice auditivo ou, em alguns pacientes, mesmo surdez e também à sensação de plenitude auricular (2) (13). A dor tende a ser dominante nas infecções bacterianas, ao passo que o sintoma mais frequentemente descrito na otomicose é a sensação de prurido intenso no interior do CAE. A otalgia é também habitualmente menos intensa do que a associada à otite externa de origem bacteriana (17) (24).

É comum observar-se no exame físico um ou mais dos seguintes sinais: inflamação do canal auditivo externo, com eritema e edema do epitélio da parede do canal, descamação epitelial superficial, congestão da membrana timpânica, acumulação de massas de detritos contendo hifas, otorreia persistente e sensibilidade tragal (2) (3) (4) (13).

Diagnóstico

O diagnóstico de otomicose é geralmente baseado na história clínica do paciente, no exame objectivo, achados da otoscopia e exame micológico, sendo que o diagnóstico definitivo é feito com exame microscópico directo e exame cultural (2) (3) (4). Este último não é pedido por rotina, e sim apenas em casos seleccionados, uma vez que na maioria das situações existe uma rápida resposta ao tratamento, não sendo por isso custo-efectivo (13) (28).

Em alguns casos de otomicose, os sinais e sintomas, por serem inespecíficos, podem mimetizar os de uma infecção bacteriana ou condição dermatológica (5). Por esta razão, a otomicose é frequentemente mal diagnosticada como uma infecção bacteriana em vez de fúngica e são prescritas gotas otológicas antibióticas numa fase inicial. Quando a condição do paciente não melhora com esta terapêutica, surge a

suspeita de uma infecção fúngica (29). Infelizmente, um diagnóstico inicial incorrecto pode levar a um curso prolongado da doença e ao surgimento de complicações (28).

Otoscopia

A otoscopia pode mostrar uma massa de detritos e elementos fúngicos no CAE, com predilecção pelo crescimento no terço interno do mesmo (2) (3). Relativamente à apresentação típica, as espécies de *Aspergillus* produzem um tampão de micélio cinzento ou negro acastanhado e *A. niger* produz colónias pretas, semelhantes a pimenta (2) (10). A candidíase causa geralmente maior edema e maceração do canal auditivo profundo, com o lúmen preenchido por material tipo coalhada branco, de aspecto cremoso (3).

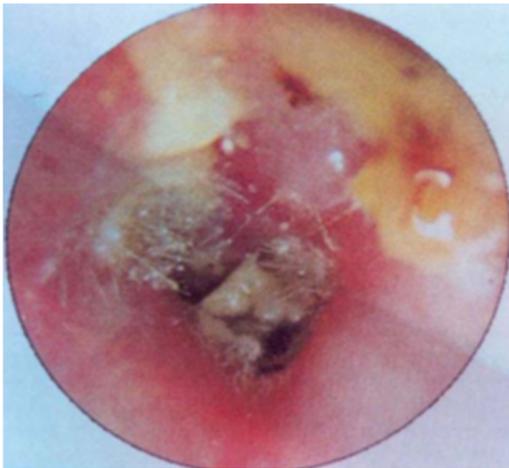


Figura 3 - Imagem otoscópica de CAE com otomicose – Retirado de: Gharaghani, M., Seifi, Z. e Mahmoudabadi, A. Z. (2015) Otomycosis in Iran: A Review. Mycopathologia 179:415-424.

Exame directo

O exame de microscopia directo apresenta uma baixa sensibilidade (~60%) e especificidade, podendo ter tanto resultados falsos positivos, devido à presença de detritos no ouvido que se assemelham a *Candida* ou dermatofitose, como falsos negativos, devido a material insuficiente (9). Neste exame as amostras são tratadas com hidróxido de potássio a 10% para destruir os elementos teciduais (30). Os elementos fúngicos podem então ser demonstrados com colorações de Gram, Giemsa e de Azul Metileno. As técnicas de coloração por imunofluorescência são mais precisas, sensíveis e rápidas (2) (3) (4).

Deste modo, diversas formas fúngicas são detectáveis em esfregaços directos, dependendo do tipo de organismo. Hifas septadas, conidia amarelo, castanho ou preto e

infrutescências são formas fúngicas detectadas no exame directo de espécies de *Aspergillus*, ao passo que espécies de *Candida* são caracterizadas pela presença de *clusters* de blastoconidia e pseudohifas (2).

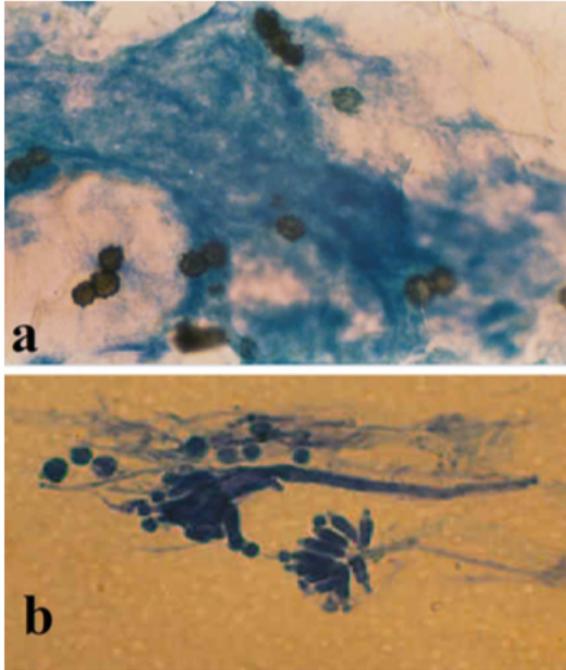


Figura 4 - Conidia de *A. niger* (imagem de cima) e infrutescências de *Aspergillus* (imagem de baixo) – Retirado de: Gharaghani, M., Seifi, Z. e Mahmoudabadi, A. Z. (2015) Otomycosis in Iran: A Review. *Mycopathologia* 179:415-424.

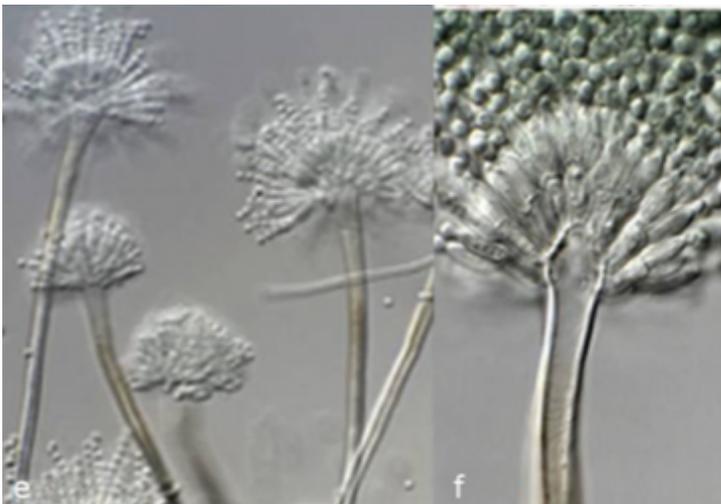


Figura 5 - Microscopia de *Aspergillus* com hidróxido de potássio – Retirado de: Swain, S. K., et al. (2018) Povidone iodine soaked gelfoam for the treatment of recalcitrant otomycosis - Our experiences at a tertiary care teaching hospital of eastern India. *Journal de Mycologie Médicale* 28:122-127.

Histopatologia

O exame histopatológico é uma das maiores ferramentas diagnósticas em micologia, por ser rápido e relativamente confiável na identificação fúngica. Ainda assim, os fungos são mal classificados em pelo menos 20% dos casos (29). Amostras de biópsias cutâneas e espécimes cirúrgicos do CAE, membrana timpânica e cavidade do ouvido médio podem ser usados para histopatologia (4) (5). Quanto às colorações, ácido periódico de Schiff e coloração de metenamina de prata de Grocott-Gomori são duas das mais comumente utilizadas para evidenciar elementos fúngicos nos tecidos (29).

Assim, a observação ao microscópio de massas enroladas de hifas fúngicas, bactérias e detritos queratinosos apoiam o diagnóstico de otomicose. Os tecidos podem exibir resposta inflamatória aguda ou crônica em reação ao crescimento fúngico. Em pacientes imunocompetentes, a infecção é geralmente superficial e a imagem histológica não deve conter infiltração de formas fúngicas para os tecidos circundantes de suporte, tais como estroma, osso, cartilagem, nervos ou vasos sanguíneos (4) (5).

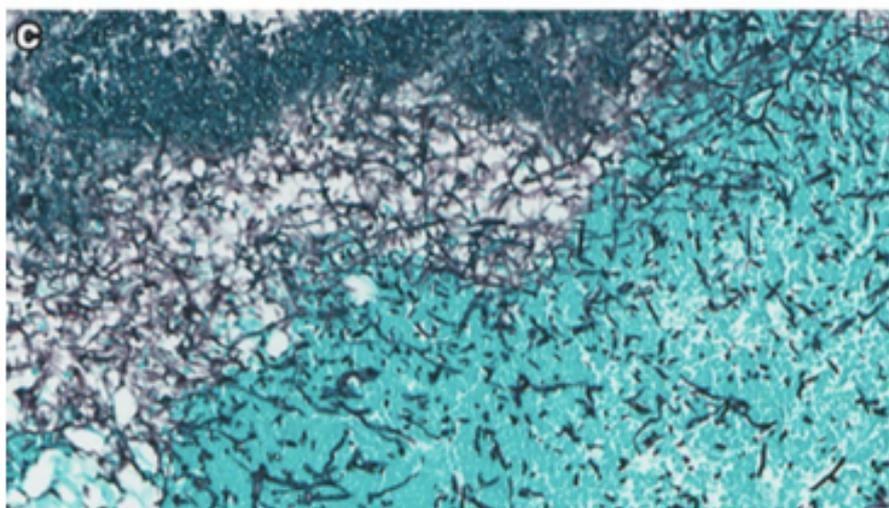


Figura 6 - Coloração de Grocott-Gomori evidencia hifas fúngicas – Retirado de: Magliocca, K. R., Vivas, E. X. e Griffith, C. C. (2018) Idiopathic, Infectious and Reactive Lesions of the Ear and Temporal Bone. Head and Neck Pathology 12:328–349.

Exame cultural

O exame cultural permanece o *gold-standard* no diagnóstico da otomicose (9) (29). A percentagem de otomicose com exame cultural positivo em pacientes com diagnóstico clínico varia entre 65% e 92% (12) (31) (32).

O meio micológico convencional mais utilizado nos laboratórios é o ágar de Sabouraud, que contém glicose e peptona, ajustado para um pH de 5,5. Este é selectivo para o crescimento de fungos devido ao seu pH ácido e alta concentração de açúcar. Para cultura de fungos de amostras não estéreis podem adicionar-se antibióticos antibacterianos (ex.: gentamicina ou cloramfenicol) e ciclohexamida, de forma a inibir o crescimento bacteriano e de fungos saprofíticos, respectivamente (7) (30). A temperatura e o período de tempo recomendado para a incubação dos espécimes variam na literatura. Geralmente, estes são incubados tanto à temperatura ambiente (~25°C) como a 37°C durante um período de tempo que varia entre 3 dias e 4 semanas (2) (3) (10). Os bolores devem ser subcultivados em ágar Czapek ou ágar de Malte, ao passo que as leveduras isoladas devem ser identificadas usando a diferente produção de esporos em ágar de arroz e assimilação de açúcar (4). Para além disso, para examinar o crescimento bacteriano, utilizam-se culturas em ágar de sangue e ágar MacConkey a 37°C por 48h (10).

A identificação das espécies implicadas é muitas vezes feita com base na morfologia das colónias e na observação ao microscópio das características morfológicas de estruturas especializadas, em preparações coradas com Lactofenol Azul Algodão, um corante específico para a observação de espécies fúngicas (10). No entanto, este método convencional de identificação fenotípica não é completamente confiável para a diferenciação das espécies, sendo preferíveis métodos de identificação baseados na sequenciação de ADN (3) (10). Note-se que estudos recentes demonstraram que diversas espécies relacionadas com *Aspergillus niger*, que constituem a secção *Nigri*, são indistinguíveis com base em critérios morfológicos. A sequenciação do gene da beta-tubulina ou do gene da calmodulina são métodos rápidos e confiáveis para identificar estas espécies, com superioridade da calmodulina (33) (34) (35).

Embora alguns estudos afirmem que é clinicamente importante identificar a espécie de *Aspergillus* porque diferentes espécies têm susceptibilidades variáveis a diferentes fármacos antifúngicos, influenciando assim a escolha de uma terapêutica adequada, outros afirmam que não se observam diferenças significativas nas susceptibilidades antifúngicas das diferentes espécies de *Aspergillus Nigri* (3) (10) (33) (34).

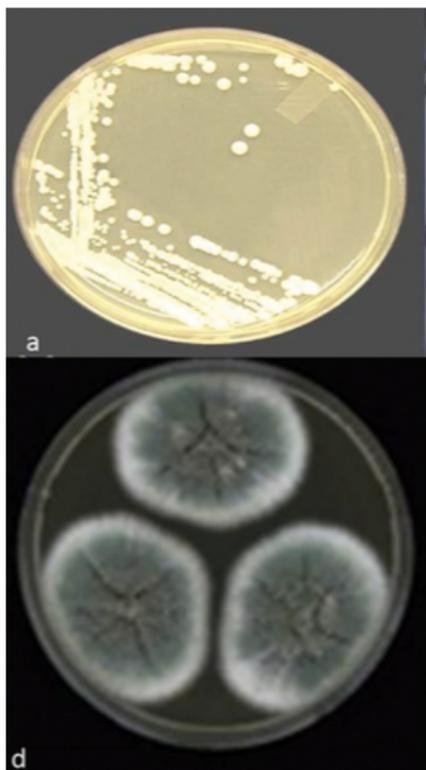


Figura 7 - Aparência macroscópica de *Candida albicans* (imagem de cima) e *Aspergillus* (imagem de baixo) – Retirado de: Swain, S. K., et al. (2018) Povidone iodine soaked gelfoam for the treatment of recalcitrant otomycosis - Our experiences at a tertiary care teaching hospital of eastern India. *Journal de Mycologie Médicale* 28:122-127.

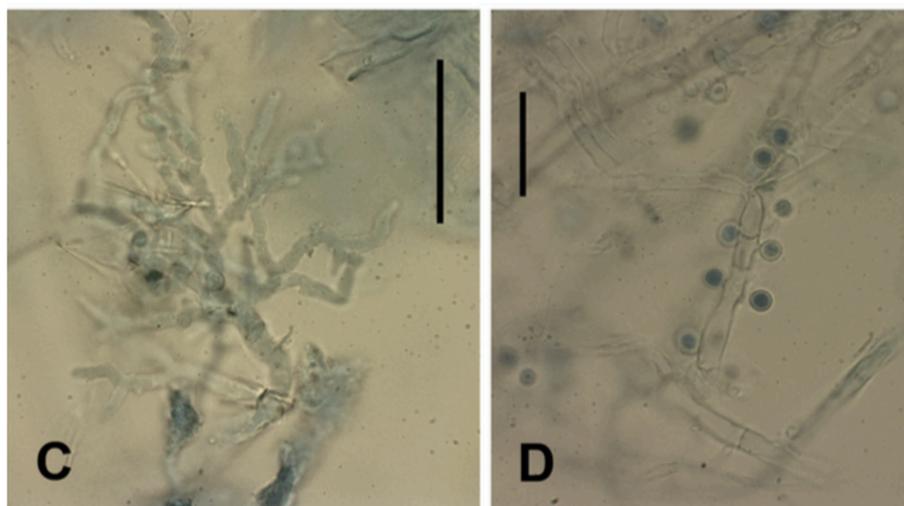


Figura 8 - Imagens de microscopia com coloração de Lactofenol Azul Algodão com hifas de *Aspergillus* (imagem da esquerda) e conidia formados lateralmente a uma hifa de *Aspergillus* (imagem da direita) – Retirado de: Kirschner, R., et al. (2017) A case of bilateral otomycosis associated with *Aspergillus flavus* and *A. terreus* in Taiwan. *Journal de Mycologie Médicale* 27:412-416.

Complicações

Em pacientes imunocomprometidos podem desenvolver-se formas invasivas e agudas de infecção fúngica no ouvido médio e, mais raramente, do ouvido interno. A progressão da invasão fúngica pode resultar em mastoidite, meningite, meningoencefalite, vasculite, formação de abscessos e de granulomas. Foram também reportados casos raros de hemorragia subaracnoideia secundária a ruptura de aneurisma fúngico (4) (36). Estas formas invasivas são potencialmente fatais, caso não sejam tratadas adequadamente (25). Nestes casos os agentes patogénicos mais frequentemente identificados são do género *Aspergillus* (5).

Frequentemente, os pacientes apresentam otalgia intensa, otorreia persistente, hipoacusia progressivamente mais acentuada e náusea. O agravamento progressivo da doença fúngica invasiva pode ser acompanhado de paralisia facial aguda, por invasão do sétimo par craniano, desequilíbrio, surdez e sintomas inespecíficos de meningoencefalite (4) (25).

No diagnóstico de formas invasivas da doença podem ser utilizadas técnicas de imagiologia como TC e RMN, bem como imagiologia nuclear, nomeadamente cintigrafia com tecnécio e gálio (4) (36). O diagnóstico deve ser confirmado com biópsia, cujas características histológicas incluem elementos fúngicos em planos profundos de tecido, necrose tecidual, ulceração e, possivelmente, angioinvasão. O envio de material para cultura fúngica pode ajudar na selecção da terapêutica mais adequada ao agente patogénico (5). Por último, o tratamento é geralmente feito com desbridamento cirúrgico e terapêutica antifúngica sistémica (5).

Lesão ulcerada da pele do tragus ou periauricular	
Otite média supurativa	
Perfuração da membrana timpânica	
Osteíte do CAE	
Mastoidite	
Invasão de estruturas do SNC	Meningite
	Meningoencefalite
	Abscessos e granulomas cerebrais
	Disseminação cerebral

Tabela 2 - Principais complicações de otomicose.

Tratamento

Os princípios básicos do tratamento da otite externa fúngica incluem i) uma limpeza auditiva cuidadosa, através da sucção e remoção de secreções e detritos fúngicos do CAE (um passo importante uma vez que aumenta a eficácia da medicação otológica aplicada posteriormente); e ii) a eliminação do fungo patogénico através da utilização de um agente antifúngico adequado. O tratamento deve ser dirigido especificamente ao agente patogénico, após identificação do mesmo, para prevenir o desenvolvimento de resistências (3) (14) (27). Na escolha da terapêutica deverá ser tido em conta a presença ou ausência de perfuração da membrana timpânica pelo risco de potencial ototoxicidade do fármaco antifúngico (4) (5).

Para uma eliminação completa da infecção, devem ser abordados e tratados quaisquer factores de risco ou predisponentes que estejam presentes, nomeadamente através da melhoria da saúde e higiene dos pacientes, bem como descontinuação de antibióticos tópicos (5) (20) (27). Para além disso, a imunocompetência dos pacientes é muito importante para a cura e prognóstico de doenças fúngicas, sendo que ainda existem problemas significativos no tratamento de infecções fúngicas em pacientes gravemente imunocomprometidos (4) (30).

Terapêutica tópica

Os pacientes com infecções superficiais devem ser tratados com fármacos antifúngicos tópicos, sendo que a maioria responde a esta terapêutica (4). Note-se que não existe nenhuma preparação otológica antifúngica para aplicação tópica aprovada pela FDA para o tratamento da otomicose, pelo que a maioria dos fármacos são utilizados *off-label* (20) (37).

Deve ser dada especial atenção à escolha da formulação, que pode ser uma solução, suspensão, creme, pomada ou gel. Pacientes com otite externa sem perfuração da membrana timpânica podem utilizar diferentes formulações, incluindo creme, pomada ou gel. Por outro lado, quando a membrana timpânica está perfurada, estas formulações não devem ser utilizadas, uma vez que possuem pequenas partículas que podem causar inflamação com o desenvolvimento de tecido de granulação no ouvido médio. Para este grupo de pacientes, é altamente recomendada a utilização apenas de fármacos antifúngicos tópicos solúveis, tais como gotas otológicas ou tiras de gaze

impregnadas em solução (4). No entanto, alguns pacientes não toleram o uso de gotas otológicas antifúngicas, queixando-se de dor grave após a sua aplicação (20) (38).

Na escolha do antifúngico tópico mais adequado deve ser tido em conta o seu risco de ototoxicidade e o seu espectro de acção, devendo ter actividade contra leveduras e bolores (4). Para além disso, a viscosidade da preparação é importante para manter a medicação dentro do CAE, uma vez que formulações fluidas serão facilmente drenadas para o exterior, enquanto formulações espessas não atingirão a profundidade do ouvido (31).

Terapêutica Sistémica

O uso de terapêutica sistémica deve ser reservado para casos de doença grave ou invasiva, fraca resposta à terapêutica tópica ou pacientes imunocomprometidos (4) (13). Nestes, é muitas vezes necessário o uso combinado de agentes antimicóticos tópicos e sistémicos (29). Quando é usada terapêutica antifúngica sistémica, devem ser realizados testes de susceptibilidade *in vitro*, que requerem uma equipa laboratorial muito bem treinada e experiente (4).

Actualmente, o número de fármacos antifúngicos sistémicos disponíveis é abundante. Os antimicóticos iniciais, tais como anfotericina B e cetoconazol, têm sido suplantados recentemente, primeiro pelo fluconazol e itraconazol e depois pelo posaconazol e voriconazol (4).

Classes de antifúngicos

- **Polienos**

Os polienos incluem anfotericina B e nistatina. São fungicidas e têm um espectro de actividade contra leveduras, fungos bifásicos, dermatófitos e bolores (4).

A nistatina é o tratamento de 1ª linha recomendado em França para o tratamento da otomicose, uma vez que os outros fármacos antifúngicos não estão disponíveis numa formulação adequada para uso auricular (39). Em alguns estudos, espécies de *Aspergillus* demonstraram ser resistentes à nistatina, ao passo que a *Candida albicans* é sensível à mesma (14). Por outro lado, anfotericina B apresentou pobre actividade contra isolados de *Aspergillus* da secção *Nigri* (35).

A nistatina demonstrou alguma ototoxicidade em modelos animais na presença de perfuração da membrana timpânica, pelo que nesta situação outros agentes antifúngicos serão potencialmente mais seguros (40).

- **Imidazóis**

Os imidazóis incluem clotrimazol, miconazol, bifonazol, econazol, cetoconazol e eberconazol. Estes agentes são fungostáticos e apresentam um largo espectro de actividade contra dermatófitos, leveduras, bolores e bactérias gram-positivas (4).

Clotrimazol tópico é o antifúngico preferido e o mais usado na terapêutica da otomicose não complicada devido à sua eficácia contra espécies tanto de *Aspergillus* como de *Candida* (2) (3) (14). Assim, é considerado o tratamento de 1ª linha para otite fúngica externa não complicada nos EUA (24). As suas taxas de cura variam entre 50% e 100% e não se sabe se a falência do tratamento com clotrimazol pode ser atribuída a um agente patogénico específico ou não (15) (27) (39).

Em termos de espectro de acção, espécies de *Aspergillus niger*, *A. fumigatus* e *Candida albicans* são sensíveis a clotrimazol e cetoconazol (14). Miconazol e bifonazol exibem actividade e eficácia terapêutica semelhante ao clotrimazol, embora esta varie entre as diferentes espécies fúngicas (31) (39). O eberconazol também se mostrou eficaz e seguro no tratamento da otomicose, não tendo, no entanto, demonstrado não-inferioridade em relação ao clotrimazol (37). A eficácia dos azóis parece depender também da duração do tratamento (15). Para além disso, clotrimazol, miconazol e cetoconazol não têm ototoxicidade, sendo escolhas potencialmente seguras para o tratamento de pacientes com otomicose e perfuração timpânica ou cavidade mastóidea (14) (15) (24) (41).

- **Alilaminas**

A terbinafina pertence ao grupo das alilaminas, agentes fungicidas e antimicóticos, muito activos *in vitro* contra dermatófitos e eficazes contra fungos filamentosos e dimórficos (4) (30).

Na maioria dos estudos, os isolados de *Aspergillus* e outros fungos saprofíticos, bem como isolados de *Candida* foram altamente susceptíveis à terbinafina (26) (34). No entanto, em modelos animais já foram reportados efeitos ototóxicos da terbinafina administrada topicamente, limitando a sua utilidade (39).

- **Piridona**

Desta classe de antifúngicos faz parte a ciclopiroxolamina. Este composto parece ser eficaz no tratamento da otomicose por bolores e leveduras, embora tenha um espectro de acção mais estreito que a classe dos imidazóis. Outra característica interessante é que possui actividade anti-inflamatória. No entanto, a sua ototoxicidade ainda não foi avaliada (4) (39).

- **Tiocarbamatos**

O tolnaftato pertence ao grupo dos tiocarbamatos. É um fármaco fungicida activo contra dermatófitos, leveduras e a maioria dos bolores, excluindo *A. niger*. Não apresentou ototoxicidade em modelos animais, sendo, portanto, uma escolha potencialmente segura no tratamento de pacientes com otomicose e perfuração timpânica (4) (39).

- **Equinocandinas**

Desta classe de antifúngicos que inibem a síntese de parede celular fúngica, faz parte a caspofungina. Esta demonstrou potente actividade *in vitro* contra espécies de *Aspergillus* da secção *Nigri* (35).

- **Triazóis**

Os agentes mais frequentemente utilizados são o fluconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol. Estes antifúngicos têm uma elevada eficácia contra *Candida* e *Aspergillus* e são antifúngicos sistémicos, podendo ser usados no tratamento de pacientes com mastoidite, meningite ou micose cerebral fúngica (4) (29). A literatura é consistente, apoiando a eficácia dos triazóis no contexto de aspergilose cerebral (36).

O fluconazol é descrito em alguns estudos como um agente eficaz, apresentando actividade contra espécies de *Aspergillus niger*, *A. fumigatus* e *Candida albicans*, embora outros afirmem que a maioria dos fungos filamentosos, categoria da qual *A. niger* faz parte, não são sensíveis a este agente (2) (14) (33) (35). O fluconazol parece não apresentar qualquer ototoxicidade (4).

Já os estudos sobre a susceptibilidade de *A. niger* ao itraconazol são controversos, parecendo existir alta frequência de resistência ao itraconazol em *Aspergillus Nigri*, sendo esta resistência mais óbvia em espécies de *Aspergillus Nigri*

comuns, tais como *A. niger* e *A. tubingensis*. A causa da resistência é desconhecida (34) (35).

Já foi reportada a eficácia do voriconazol tanto oral como tópico no tratamento de otite por *Aspergillus*, sem efeitos secundários relevantes – está descrita visão turva em alguns pacientes, que desapareceu com redução de dosagem – e sem episódios de recorrência durante 1 ano, pelo que parece ser uma opção interessante para o tratamento de otomicose na qual as opções terapêuticas habituais falharam (11) (39). Parece não existir ototoxicidade com a sua aplicação tópica (39).

Por último, posaconazol demonstrou ser o agente mais activo *in vitro* contra espécies de *A. Nigri* quando comparado com voriconazol, itraconazol, anfotericina B e caspofungina (35).

Recentemente, têm emergido isolados de espécies de *Aspergillus* resistentes aos triazóis, o que pode dever-se à terapêutica com azóis a longo prazo ou à exposição ambiental do fungo aos fungicidas azóis usados na agricultura (35).

Agentes não específicos

No passado, vários agentes não específicos eram usados no tratamento da otomicose, a referir: ácido acético, álcool, ácido bórico, violeta de genciana, acetato de cresil violeta e acetato de alumínio (solução de Burrows). No entanto, estes fármacos caíram em desuso devido à sua ototoxicidade, especialmente nos casos em que a otomicose estava associada a perfuração da membrana timpânica (4) (27).

O ácido acético, acetato de cresil violeta e violeta de genciana mostraram ser ototóxicos em modelos animais, causando dano grave à função do ouvido interno. Propilenoglicol (50%) e isopropanol (70%) também mostraram danificar o ouvido interno (4). O ácido bórico tem sido implicado como causa de hipoacusia neurosensorial. No entanto, a maioria dos estudos foram realizados em modelos animais e o ácido bórico foi preparado com álcool a 70%. Existem evidências que apoiam uma maior segurança do ácido bórico quando é preparado com água destilada (28).

- **Iodopovidona - Betadine**

A iodopovidona é uma solução antisséptica usada frequentemente em contexto cirúrgico, tendo também eficácia antifúngica (27). Esta parece ter um efeito terapêutico

adequado em espécies de *Aspergillus* e *Candida*, com uma eficácia e uma taxa de recorrência idênticas à do clotrimazol, não tendo sido observados efeitos adversos, sendo assim um fármaco bem tolerado (5) (23).

Note-se que este é um fármaco estável, barato e que pode ser aplicado apenas uma vez por dia, o que aumenta a adesão à terapêutica por parte do doente. Ademais, não existem relatos de resistência quer bacteriana quer fúngica. Devido às suas características pode ser uma boa escolha para o tratamento de otomicose em países em desenvolvimento (23) (27).

Antibióticos

Os antibióticos orais estão indicados quando infecção bacteriana coexistente resulta em resolução incompleta da infecção ou quando está presente celulite do CAE (27). Recentemente, foi relatado o uso de terapêutica combinada tópica antifúngica e antibiótica como uma abordagem com sucesso no tratamento da otomicose. A combinação de ceftrizoxima e clotrimazol demonstrou ter resultados clínicos significativamente melhores que o uso do antifúngico isolado, pelo que poderá ser uma boa opção terapêutica (41).

Prognóstico

A otomicose raramente é uma patologia ameaçadora para a vida, tendo um prognóstico favorável em doentes imunocompetentes. No entanto, esta pode ter um prognóstico pobre em indivíduos imunocomprometidos, especialmente em casos de imunodeficiência celular e neutropenia (23). Ainda assim, o curso da doença é desafiante e cansativo, devido ao longo tratamento e acompanhamento do paciente, bem como à alta probabilidade de recorrência (16) (41). A taxa de recorrência varia muito na literatura, de 0% a 38%, o tempo de seguimento é geralmente entre 3 meses e 1 ano e quase todos os casos de otomicose recorrente são do género *Aspergillus* (13) (16) (39).

A taxa de recorrência está relacionada com factores como o tipo, adequação e duração do tratamento, a adesão à terapêutica, as condições de vida e climatéricas, o grau de infecção auricular e a manutenção dos factores de risco, tais como o uso de antibióticos orais ou tópicos, a prática de natação e o uso de tampões para os ouvidos,

uma possível fonte de reinfecção. É particularmente difícil erradicar a infecção em pacientes com diabetes e cavidade mastóidea (13) (16) (39).

As elevadas taxas de recorrência podem também ser atribuídas à persistência de esporos, que sobrevivem apesar do uso de terapêutica tópica antifúngica; e à formação de biofilmes. *Candida* é conhecida por formar biofilmes e alguns estudos sugerem a formação destes também em espécies de *Aspergillus* associadas a bactérias (27). Para além disso, existem diversos relatos de resistência às terapêuticas actuais em espécies de *Candida* e *Aspergillus* isoladas em otomicoses (41).

Conclusão

A otomicose é mais frequente em ambientes tropicais e subtropicais do que em climas temperados, sendo um problema comum em países do Médio Oriente, como a Índia e o Irão, onde foi realizada a maioria da investigação existente (10) (14). Existem poucos estudos realizados na América do Norte, América do Sul e Europa. No entanto, com o aquecimento global e as alterações climáticas que se preveem para o futuro, é possível que os casos de otomicose aumentem de número mesmo nas regiões temperadas, como é o caso de Portugal (11) (24).

Embora seja uma patologia menos frequente em regiões mais frias, o diagnóstico de otomicose deve ser sempre ponderado em doentes com sintomas e sinais de otite externa de modo a prevenir o uso desnecessário de antibióticos e a permitir o diagnóstico numa fase mais precoce, prevenindo a cronicidade e o desenvolvimento de complicações a longo prazo (12) (24).

A identificação das espécies etiológicas com base em critérios morfológicos apresenta limitações e as técnicas de sequenciação de DNA parecem promissoras em termos de velocidade, facilidade e objectividade. No entanto, estas técnicas envolvem custos significativos e perícia filogenética, o que são factores limitantes na maioria dos laboratórios (3).

Por último, é importante referir que muita da investigação sobre os fármacos antifúngicos é *in vitro* e a sua relevância clínica permanece por ser determinada. Para além disso, são necessários mais estudos sobre os mecanismos de resistência de modo a fazer face ao número crescente de espécies resistentes aos agentes antifúngicos. É também essencial estabelecer uma metodologia óptima e padronizada de testes de susceptibilidade, que ajudará os clínicos a decidir sobre a terapêutica mais eficaz para cada caso de otomicose (4) (33) (35).

Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Dr. Óscar Dias e ao Dr. Marco Simão pela sua disponibilidade e orientação na elaboração deste trabalho. Agradeço à minha irmã Leonor Neto, à Ana Filipa Carmo e à Inês Palmares por toda a sua colaboração e ajuda; e aos meus pais, irmãs e família por todo o apoio incondicional que me deram ao longo dos anos.

Bibliografia

1. Prost, R., Grevers, H. e Iro, H. Basic Anatomy and Physiology of the ear. In: Basic Otorhinolaryngology. Alemanha : Thieme; 2006; 7.1:155-156.
2. Gharaghani, M., Seifi, Z. e Mahmoudabadi, A. Z. (2015) Otomycosis in Iran: A Review. *Mycopathologia* 179:415-424.
3. Prasad, S. C., Kotigadde, S. e Shekhar, M. (2014) Primary Otomycosis in the Indian Subcontinent: Predisposing Factors, Microbiology, and Classification. *International Journal of Microbiology* 2014, 636493.
4. Vennerwald, I. e Klemm, E. (2010) Otomycosis: Diagnosis and treatment. *Clinics in Dermatology* 28:202-211.
5. Magliocca, K. R., Vivas, E. X. e Griffith, C. C. (2018) Idiopathic, Infectious and Reactive Lesions of the Ear and Temporal Bone. *Head and Neck Pathology* 12:328–349.
6. Ismail, M. T., Al-Kafri, A. e Ismail, M. (2017) Otomycosis in Damascus, Syria: Etiology and clinical features. *Current Medical Mycology* 3(3):27-30.
7. Brooks, G., Carroll, K. e Butel, J. Medical Mycology. In: Jawetz, Melrick & Adelberg's Medical Microbiology. 24^a ed. EUA : McGraw-Hill; 2007; 7:621-626.
8. Adoga, A. S. e Iduh, A. A. (2014) Otomycosis in Jos: Predisposing factors and Management. *Afr J Med Med Sci.* 43(Suppl 1):209-213.
9. Alarid-Coronel, J., et al. (2018) Otomycosis in immunocompetent patients: Clinical and mycological features. Our experience with 40 cases. *Clinical Otolaryngology* 43(1):373-377.
10. Agarwal, P. e Devi, L. S. (2017) Otomycosis in a Rural Community Attending a Tertiary Care Hospital: Assessment of Risk Factors and Identification of Fungal and Bacterial Agents. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 11(6):14-18.
11. Kirschner, R., et al. (2017) A case of bilateral otomycosis associated with *Aspergillus flavus* and *A. terreus* in Taiwan. *Journal de Mycologie Médicale* 27:412-416.

12. Kazemi, A., et al. (2015) Etiologic Agents of Otomycosis in the North-Western Area of Iran. *Jundishapur J Microbiol.* 8(9), e21776.
13. Anwar, K. e Gohar, M. S. (2014) Otomycosis; clinical features, predisposing factors and treatment implications. *Pak J Med Sci.* 30(3):564-567.
14. Nemati, S., et al. (2014) Otomycosis in the north of Iran: common pathogens and resistance to antifungal agents. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 271:953-957.
15. Khan, F., et al. (2013) Efficacy of topical clotrimazol in the treatment of otomycosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 25(1-2):78-80.
16. Kiakojori, K., et al. (2018) Assessment of Response to Treatment in Patients with Otomycosis. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology* 30(1):41-46.
17. Abdelazeem, M., et al. (2015) Epidemiology, causative agents, and risk factors affecting human otomycosis infections. *Turkish Journal of Medical Sciences* 45:820-826.
18. Orji, F. T., Onyero, E. O. e Agbo, C. E. (2014) The clinical implications of ear canal debris in hearing aid users. *Pak J Med Sci.* 30(3):483-487.
19. Yassine, M. e Haiet, A. (2018) Self-injury in schizophrenia as predisposing factor for otomycosis. *Medical Mycology Case Reports* 21:52-53.
20. Swain, S. K., et al. (2018) Povidone iodine soaked gelfoam for the treatment of recalcitrant otomycosis - Our experiences at a tertiary care teaching hospital of eastern India. *Journal de Mycologie Médicale* 28:122-127.
21. Salamat, A. A., et al. (2015) *Scedosporium apiospermum* causing otomycosis in an immunocompetent child with tympanostomy tubes: Management of this rare entity. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 79:1785-1787.
22. Neji, S., et al. (2013) External otitis caused by the Graphium stage of *Pseudallescheria apiosperma*. *Medical Mycology Case Reports* 2:113-115.
23. Mofatteh, M. R., et al. (2018) Comparison of the recovery rate of otomycosis using betadine and clotrimazole topical treatment. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 84(4):404-409.

24. Herasym, K., Bonaparte, J. P. e Kilty, S. (2016) A Comparison of Locacorten-Vioform and Clotrimazole in Otomycosis: A Systematic Review and One-Way Meta-Analysis. *The Laryngoscope* 126:1411-1419.
25. Huguenin, A., et al. (2015) *Scedosporium apiospermum* Otitis Complicated by a Temporomandibular Arthritis: A Case Report and Mini-Review. *Mycopathologia* 180:257-264.
26. Mahmoudabadi, A. Z., Seifi, Z. e Gharaghani, M. (2015) Lamisil, a potent alternative antifungal drug for otomycosis. *Curr Med Mycol.* 1(1):18-21.
27. Philip, A., et al. (2013) Effectiveness of 7.5 Percent Povidone Iodine in Comparison to 1 Percent Clotrimazole with Lignocaine in the Treatment of Otomycosis. *ISRN Otolaryngology* 2013, 239730.
28. Song, J. E., et al. (2014) Fungal otitis externa as a cause of tympanic membrane perforation: A case series. *Ear Nose Throat J.* 93(8):332-336.
29. Punia, R. S., et al. (2018) Fungal Suppurative Otitis Media (Histopathology) Among Patients in North India. *Head and Neck Pathology*. Published online.
30. Murray, P., et al. Agentes Antifúngicos. In: *Microbiologia Médica*. 3ª ed. E.U.A.: Elsevier; 1998; 67:462-467.
31. Navaneethan, N. e YaadhavaKrishnan, R. P. D. (2015) Type of Antifungals: Does it Matter in Empirical Treatment of Otomycosis? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 67(1):64-67.
32. Kiakojuji, K., et al. (2015) Otomycosis in Adolescent Patients Referred to the Therapeutic Centers in Babol City, Iran. *Jundishapur J Microbiol.* 8(5).
33. Sarwestani, Z. K., et al. (2018) Species identification and in vitro antifungal susceptibility testing of *Aspergillus* section *Nigri* strains isolated from otomycosis patients. *Journal de Mycologie Médicale* 28:279-284.
34. Szigeti, G., et al. (2012) Molecular Identification and Antifungal Susceptibilities of Black *Aspergillus* Isolates from Otomycosis Cases in Hungary. *Mycopathologia* 174:143-147.

35. Badali, H., et al. (2016) In Vitro Activities of Five Antifungal Drugs Against Opportunistic Agents of *Aspergillus Nigri* Complex. *Mycopathologia* 181:235-240.
36. Javadi, A., et al. (2010) Central nervous system aspergillosis in an immunocompetent patient. *Neurosciences* 15(3):193-195.
37. Paz Cota, B. R., et al. (2018) Efficacy and safety of eberconazole 1% otic solution compared to clotrimazole 1% solution in patients with otomycosis. *Am J Otolaryngol.* 39:307-312.
38. Kolling, W. M., McPherson, T. B. e McJunkin, J. L. (2013) The use of extemporaneously compounded 1% tetracaine to improve adherence with clotrimazole 1% topical solution in the treatment of ear infection: A case report. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 34:757-758.
39. Chappe, M., et al. (2018) Successful treatment of a recurrent *Aspergillus niger* otomycosis with local application of voriconazole. *Journal of Mycologie Médicale* 28:396-398.
40. Vural, A., et al. (2017) The Effect of Nystatin Solution on Otoacoustic Emissions in Rats. *J Int Adv Otol.* 13(1):105-109.
41. Omran, S. M., et al. (2018) Effect of combination therapy with ceftizoxime and clotrimazole in the treatment of otomycosis. *Current Medical Mycology* 4(1):18-23.