



B1

ISSN: 2595-1661

ARTIGO ORIGINAL

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](https://portaldeperiodicos.capes.gov.br)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>

ISSN: 2595-1661

Revista JRG de
Estudos Acadêmicos

Nanomateriais e a perspectiva de uma nova geração de medicamentos para otite

Nanomaterials and the perspectives of a new generation of otitis medications

DOI: 10.55892/jrg.v7i14.11204

ARK: 57118/JRG.v7i14.11204

Recebido: 11/05/2024 | Aceito: 10/06/2024 | Publicado *on-line*: 11/06/2024

Ana Paula Fedel Queiroz¹

<https://orcid.org/0009-0006-1876-7527>

<https://lattes.cnpq.br/0163851209101245>

Associação de Ensino, Pesquisa e Extensão Biopark (Biopark Educação), PR, Brasil

E-mail: anapfq@hotmail.com

Cecilia Zorzi Bueno²

<https://orcid.org/0000-0003-2365-5301>

<http://lattes.cnpq.br/0592796153494297>

Associação de Ensino, Pesquisa e Extensão Biopark (Biopark Educação), PR, Brasil

E-mail: cecilia.bueno@bpkedu.com.br

Helton José Wiggers³

<https://orcid.org/0000-0001-9531-6566>

<http://lattes.cnpq.br/5857639706993429>

Associação de Ensino, Pesquisa e Extensão Biopark (Biopark Educação), PR, Brasil

E-mail: helton.wiggers@bpkedu.com.br



Resumo

A otite é uma inflamação no canal auditivo dos mamíferos, que se manifesta de forma aguda ou crônica. Os fatores que influenciam o surgimento desta doença são limpeza inadequada, imunossupressão e clima. Dependendo da região do ouvido afetada, a otite é classificada como externa, média ou interna. As espécies mais frequentemente acometidas pela doença são cães e gatos. A otite é causada por bactérias, fungos, vírus e alergias. A otite bacteriana é a mais comum e seu tratamento envolve o uso de antibióticos em diversas formas farmacêuticas, como soluções e suspensões. O uso contínuo e indiscriminado destes medicamentos pode causar resistência bacteriana, o que leva a uma busca constante de inovação em medicamentos. O presente trabalho é uma revisão bibliográfica de artigos publicados no período entre 2013 a 2024 com foco em novos medicamentos para otite, com destaque para a nanotecnologia em fase de estudos pré-clínicos. Durante esta década, avanços significativos foram alcançados. Exemplos de novas tecnologias incluem nanofibras, vesículas nanoelásticas e nanoemulsões, que oferecem melhor entrega e estabilidade dos medicamentos. As perspectivas são de que as novas gerações de medicamentos para otite utilizem a nanotecnologia.

Palavras-chave: Otite. Nanotecnologia. Novas formas farmacêuticas.

¹ Acadêmica no curso de Farmácia na Associação de Ensino, Pesquisa e Extensão Biopark (Biopark Educação). Toledo – PR

² Engenheira Química com mestrado e doutorado na área de biomateriais; Pesquisadora na Associação de Ensino, Pesquisa e Extensão Biopark (Biopark Educação), Laboratório de Biomateriais e Bioengenharia. Toledo – PR.

³ Químico com mestrado e doutorado na área de biociências; Professor e pesquisador na Associação de Ensino, Pesquisa e Extensão Biopark (Biopark Educação), Laboratório de Biomateriais e Bioengenharia. Toledo – PR.

Abstract

Otitis is an inflammation of the ear canal in mammals, manifesting acutely or chronically. Factors influencing its onset include improper cleaning, immunosuppression, and climate. Depending on the affected ear region, it is classified as external, middle, or internal. The most commonly affected species are dogs and cats. Otitis is caused by bacteria, fungi, viruses, and allergies. Bacterial otitis is the most common and its treatment involves the use of antibiotics in various pharmaceutical forms, such as solutions and suspensions. The continuous and improper use of these medications can cause bacterial resistance, leading to a constant search for innovative drugs. This work is a bibliographic review of articles published between 2013 and 2024 focusing on new nanotechnology-based drugs for otitis in pre-clinical studies. Significant advances have been made during this decade, and examples of new technologies include nanofibers, nanoelastic vesicles, and nanoemulsions, which offer better drug delivery and stability. The prospects are that new generations of otitis drugs will utilize nanotechnology.

Keywords: Otitis. Nanotechnology. New pharmaceutical formulations.

1. Introdução

A otite é uma inflamação que ocorre no canal auditivo, podendo ser aguda ou crônica, com chance de recorrência (Ferreira Silva *et al.* 2021). Segundo Silva (2020), os fatores que influenciam o surgimento da otite são tratamentos e limpezas impróprias, situações de imunossupressão, fatores climáticos e sazonais, entre outros. Dependendo da porção anatômica do ouvido atingida, a otite recebe uma classificação, podendo ser externa, cobrindo toda a área do canal vertical e horizontal; média, afetando a porção logo a pós o tímpano; e interna, atingindo o labirinto ósseo, o labirinto membranoso e o meato acústico interno, como mostrado na Figura 1.

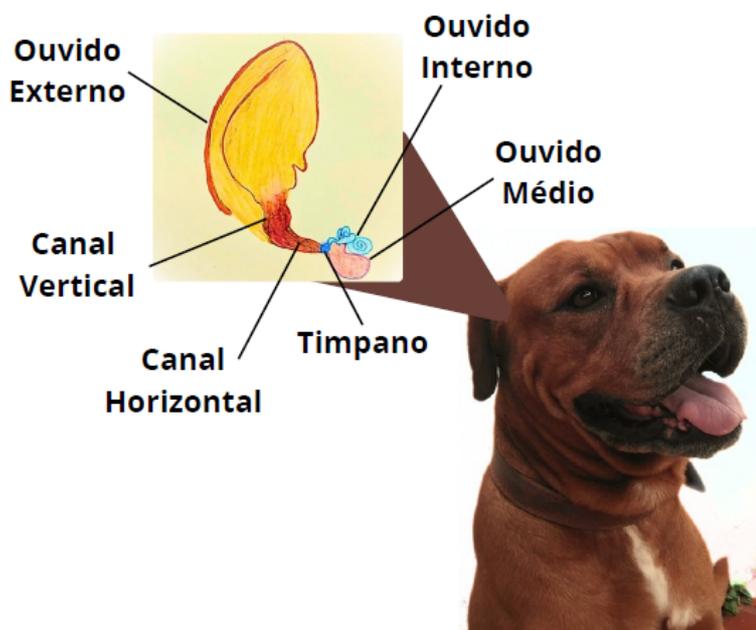


Figura 1. Ilustração das porções do ouvido canino.

A otite pode ocorrer em humanos e animais, com incidência significativa em animais de pequeno porte como cães e gatos. Segundo Sobral *et al.* (2020) e Harvey (2022) os casos de otite representam entre 10% a 20% dos atendimentos a pequenos

animais em consultórios veterinários. No Brasil, os números reportados para otite em cães são entre 5 a 20% (Furtado-Teixeira *et al.* 2019), utilizado como exemplo por ser a doença mais comum do canal auditivo da espécie canina. Outro exemplo, no Reino Unido é relatada uma prevalência de 7,3% (Secker *et al.* 2023). Apesar da literatura abordar mais amplamente os cães e gatos, a otite pode acometer também bovinos, roedores, ovinos e equinos (Arisov *et al.* 2020; Davidoss *et al.* 2018; Paim 2018).

Os agentes causadores da otite incluem uma ampla gama de bactérias gram-positivas, gram-negativas, parasitas, vírus e fungos. As bactérias mais frequentemente identificadas são espécies de *Staphylococcus*, incluindo *Staphylococcus pseudintermedius* e *Staphylococcus epidermidis*. Outras espécies bacterianas como *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus spp.* e *Proteus spp.* também foram relatadas como agentes causadores. Além disso, fungos como *Malassezia pachydermatis* e *Aspergillus spp.* foram identificados como causas comuns de otite em animais (Nainika *et al.* 2024; Davidoss *et al.* 2018). A presença de numerosos agentes causadores pode exigir testes de sensibilidade aos antimicrobianos para o sucesso do tratamento pois, segundo Ngo *et al.* (2016), o otopatógeno predominante depende de cada região do planeta. Há casos mais raros de inflamações causadas por agentes oportunistas como ácaros *Otodectes cynotis*, reportado no Brasil (Custódio 2019; Garcia e Dorigon 2018; Santos e Guimarães 2020).

O combate à otite pode ser efetuado de maneira preventiva em animais de estimação, por meio de limpeza e atenção às boas práticas de higiene (Brito 2019). Nos casos da inflamação já instalada, o tratamento é feito com medicamentos que, de forma geral, combinam fármacos anti-inflamatórios, antibióticos e antifúngicos. Neste trabalho foi realizado o levantamento dos medicamentos disponíveis na terapêutica atual e, posteriormente, a busca de trabalhos publicados com novas formas farmacêuticas em estudos pré-clínicos. O resultado mais frequentemente encontrado foi o desenvolvimento de produtos à base de nanotecnologia como novas formas farmacêuticas.

2. Metodologia

A busca de informações sobre os medicamentos na terapêutica no Brasil foi realizada por meio de consulta aos registros do Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA), buscou-se insumos farmacêuticos ativos utilizados para otite, sua classe farmacêutica e que não fosse considerado homeopático.

Em seguida, trabalhos publicados com revisão por pares em revistas indexadas nas bases de dados do Scopus, Web of Science e Google Acadêmico foram encontrados de acordo com a busca mostrada no fluxograma da Figura 2.

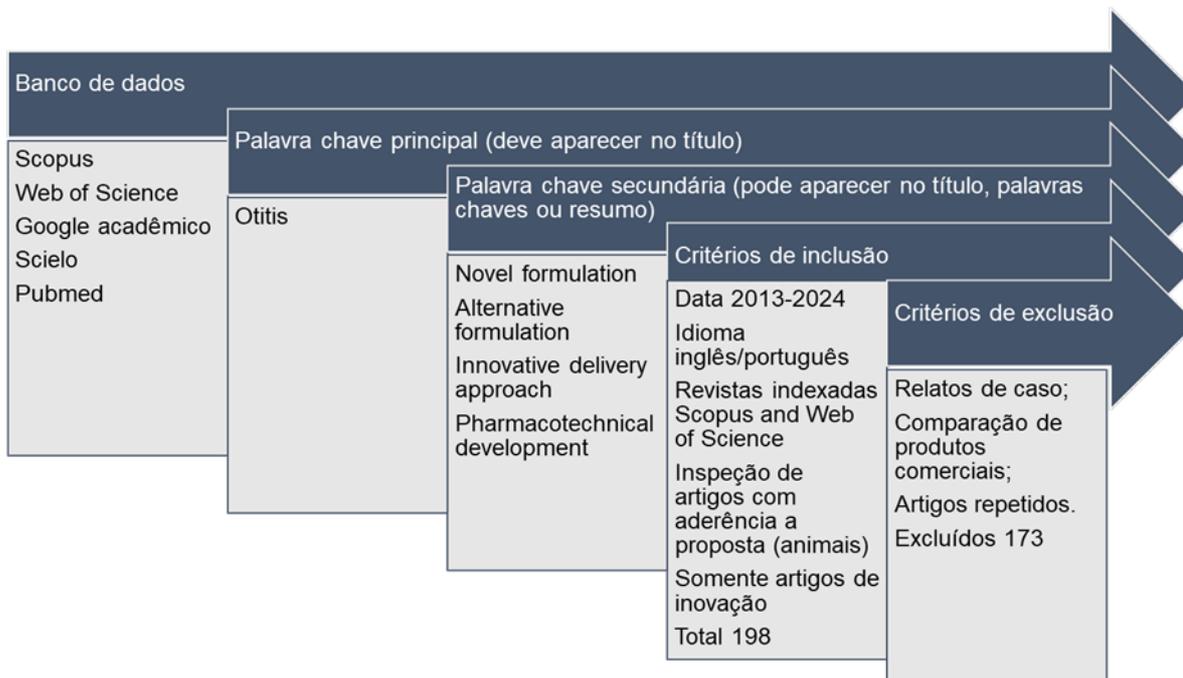


Figura 2. Critérios de seleção dos artigos para a revisão
Fonte: Autor, 2024 via canva.com.

Após o levantamento dos trabalhos publicados nos bancos de dados, com uma visão restritiva aos trabalhos exclusivamente que envolveram inovação, organizou-se por nível de avanço em relação aos testes pré-clínicos: *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. Inicialmente elaborou-se uma tabela com as principais informações e posteriormente os trabalhos foram discutidos nas seções seguintes.

3. Resultados e discussões

3.1. Medicamentos no mercado atualmente

Os registros do Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) listam os medicamentos registrados no sistema do órgão regulador. A Tabela 1 apresenta os produtos à venda no mercado brasileiro, forma farmacêutica, seus princípios ativos e uma comparação relativa dos preços de mercado.

Tabela 1. Medicamentos utilizados para tratamento de otite em animais no Brasil.

Forma Farmacêutica	Nome Comercial	Insumo Farmacêutico Ativo	Custo Relativo
Emulsão	Zelotril Oto	Hidrocortisona, Enrofloxacino, Hidrocortisona, Sulfadiazina De Prata	\$\$\$\$\$
Gel	Aurigen	Betametasona, Gentamicina, Miconazol	\$\$\$\$\$
Solução	Flobiotic Injetável 5%	Enrofloxacino	\$\$
	Otocalm	Betametasona, Lidocaína, Gentamicina, Tiabendazol	\$\$\$\$
	Otodex	Betametasona, Clotrimazol, Enrofloxacino	\$\$\$\$\$
	Otosana	Cetoconazol, Gentamicina, Betametasona	\$\$\$\$
	Otovet	Lidocaína, Clotrimazol, Dexametasona, Enrofloxacino	\$\$\$
Suspensão	Aurivet	Benzocaína, Betametasona, Clotrimazol, Gentamicina	\$\$
	Diaziprim Oral	Sulfadiazina, Trimetoprima	\$\$\$
	Easotic	Hidrocortisona, Aceponato, Gentamicina, Miconazol	\$\$\$\$\$
	Enrologic	Enrofloxacino	\$\$
	Norodine 24	Sulfadiazina, Trimetoprima	\$\$\$
	Otocanis Max	Betametasona, Clotrimazol, Gentamicina	\$\$
	Tridoxin 40	Sulfametoxazol, Trimetoprima	\$
Pomada de Suspensão	Otomax	Betametasona, Clotrimazol, Gentamicina	\$\$\$\$

Custo relativo: "\$" mais barato e "\$\$\$\$\$" mais caro.

Fonte: Adaptado de Painéis de BI do MAPA, 2024

As soluções e suspensões são as formas farmacêuticas mais frequentes, são utilizadas para o tratamento de otites externa e média, os tipos mais comuns em animais (Tadros, 2016). Uma observação geral é de que os medicamentos na terapêutica aprovados pelo MAPA há mais tempo tendem a ser mais baratos que os aprovados mais recentemente. Um exemplo é a comparação entre o Otocanis Max e Otomax, que contêm os mesmos princípios ativos farmacêuticos, porém com diferentes formas de apresentação. A forma farmacêutica de pomada em suspensão, a mais recente, é retida no animal por mais tempo e, conseqüentemente, melhora sua disponibilidade. Isto é uma observação de que a pesquisa e desenvolvimento constante contribuem para melhorias em relação a medicamentos para a otite.

Essas mudanças no mercado indicam que as formas farmacêuticas mais comuns, solução e suspensão, estão sendo melhoradas, com busca de formulações que sejam mais eficientes e eficazes para erradicar a otite, que ainda é comumente observada apesar dos vários medicamentos presentes no mercado.

A recorrência da otite e o uso contínuo de antibióticos são fatores que provocam o aparecimento da resistência bacteriana. Neste sentido, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) lançou, em 2022, um guia de uso racional de antimicrobianos para cães e gatos, reportando que, apesar de haver poucos registros de estudos sobre a resistência antimicrobiana, já é possível observar altos índices, tanto para a saúde humana quanto para a saúde dos animais. Outro problema associado ao uso de antibióticos é o aparecimento de infecções por superbactérias (Hussain *et al.* 2022), o que demonstra a urgência de produtos mais eficazes. Mesmo que existam eventos naturais que causem a resistência microbiana e as propaguem, como relatado pelo MAPA (2022) e Bengtsson-Palme *et al.* (2018) não deixa de ser uma temática complexa e de alta relevância.

Diante deste cenário, é evidente a necessidade constante de inovação em medicamentos para otite. As principais linhas de pesquisa são desenvolvimentos de novos princípios ativos, como a utilização de produtos naturais, produtos metabólicos (Alvarado 2015; Lang *et al.* 2022) e novas formas farmacêuticas que incluem nanotecnologia, vacinas e procedimentos cirúrgicos.

Dentre as opções de novas formas farmacêuticas a mais explorada é a nanotecnologia, observada em trabalhos publicados no intervalo de 2013 até 2024. Há uma grande variedade de produtos à base de nanotecnologia, com o objetivo de melhorar biodisponibilidade de insumos farmacêuticos ativos para tratamento de otite. Este tópico será abordado mais detalhadamente a seguir.

3.2. Produtos com nanotecnologia

Segundo o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), a nanotecnologia é um campo de estudos científico-tecnológico com diversas finalidades a serem exploradas, utilizando as propriedades da matéria em nanoescala ($1,0 \times 10^{-9}$ m, equivale a 1 bilionésimo do metro). Para um produto ser considerado nanotecnológico é necessário possuir pelo menos uma de suas dimensões na escala nanométrica, com tamanhos entre 1 e 100 nm (MCTI 2023). A Figura 3 mostra uma comparação de escalas de medidas, incluindo a nanométrica (MCTI 2023).

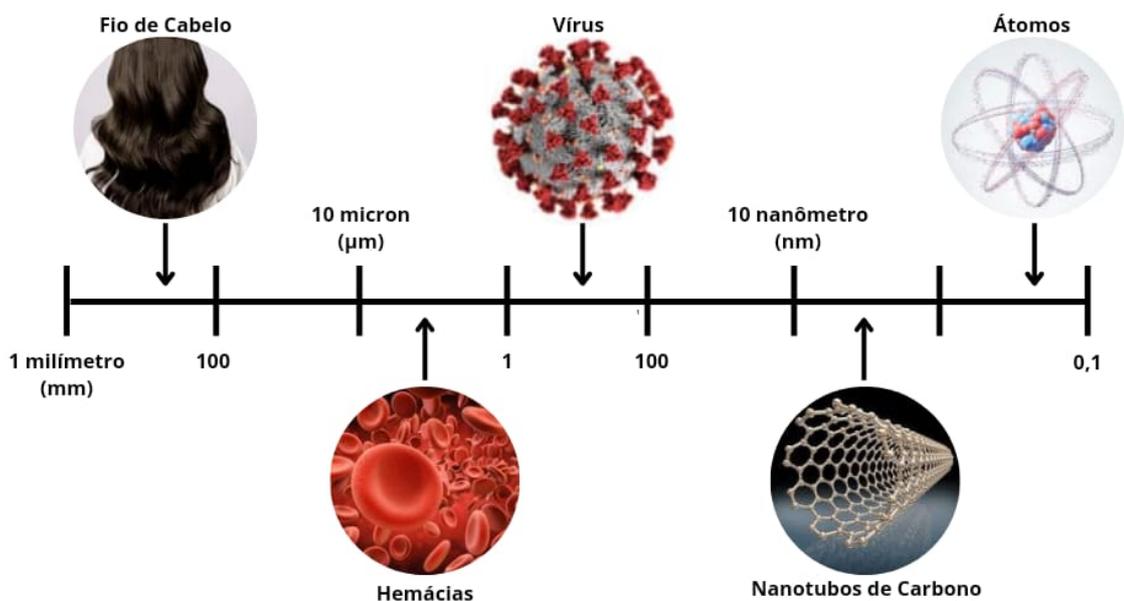


Figura 3. Escala de medidas com comparação de diferentes estruturas
Fonte: Autor, 2024 via canva.com.

A formulações de produtos em escala manométrica em fases de estudos pré-clínicos são apresentadas na Tabela 2, com informações acerca dos ativos empregados, a composição utilizada para produzir a nanoestrutura e os diferentes meios de dispersão para sua aplicação.

Tabela 2: Formulações de produtos à base de nanotecnologia para otite em estudos pré-clínicos.

Tipo de Formulação	Ativo	Composição da Nanoestrutura	Meio Disperso	Referência
Nanoemulsão	Ácido oleanólico e seu isômero Ácido Ursólico	Triterpenos Pentacíclicos	Óleo de mamona como fase oleosa, labrassol como surfactante, transcitol-P como co-tensoativo e propilenoglicol	Alvarado <i>et al.</i> 2015
Vesículas Nanoelásticas	Ciprofloxacino	Span 60 e Tween 80	Solução salina tamponada com fosfato etanólico	Al-Mahallawi <i>et al.</i> 2017
Nanofibras	Ciprofloxacino e Dexametasona	β -ciclodextrina com ciprofloxacino e separadamente com dexametasona	Base de metacrilol de gelatina modificada com catecol (GelMA-C)	Hussain <i>et al.</i> 2022
Nanofios	Pentóxido de Vanádio	Ácido hipobromoso (Anti-séptico)	Água destilada acidificada com ácido nítrico até o pH de 1-2.	Lang <i>et al.</i> 2022
Sílica Nanoporosa	Ciprofloxacina	Camadas de sílica	Próteses revestidas	Hesse <i>et al.</i> 2013
Nanovesículas	Acetonido de Triancinolona	SPAN60 e etanol	Água, glicerol e surfactante Tween80 ou tocoferol	Magdy <i>et al.</i> 2023
Nanolipossomais	Levofloxacina	Polietilenoglicol 400	Etanol	Abdelbary <i>et al.</i> 2019
Cubossomos nanoestruturados	Norfloxacina	Monooleato de glicerila 95%	Monooleato de glicerila, Cremophor EL e Pluronic F108 ou Pluronic F127	Al-Mahallawi <i>et al.</i> 2021

Fonte: Autor, 2024.

Observando as informações da Tabela 2, podemos notar que a maioria das pesquisas com nanotecnologia procuram encapsular medicamentos já utilizados na terapêutica, sendo em sua maioria antibióticos da classe das fluoroquinolonas. Estes antibióticos são de amplo espectro e, uma vez que há uma grande variedade de espécies de bactérias causadoras da otite, as chances de sucesso destas formulações são promissoras. Entretanto, há trabalhos que usam princípios ativos alternativos aos antibióticos, com a prerrogativa da necessidade de novas opções às bactérias resistentes. Estes estudos são explorados em mais detalhes nas seções a seguir.

3.3. Estágios de desenvolvimento dos produtos nanotecnológicos

Os estudos foram divididos para detalhamento em três categorias de avanço dos estudos pré-clínicos: *in vitro* para os testes que foram realizados apenas nos microrganismos patogênicos de forma isolada para testar a eficácia da formulação; *ex vivo* para modelos de ouvidos extraídos de animais, em particular para verificar a capacidade de permeação das nanopartículas e dos insumos farmacêuticos ativos e, desta forma, associar a capacidade destes alcançarem o local da infecção; *in vivo* para ensaios em animais como coelhos, chinchilas e ratos, que foram infectados com microrganismos causadores da otite e posteriormente tratados com as formulações em desenvolvimento para avaliação de eficácia.

3.3.1 *In vitro*

Um estudo publicado por Hussain *et al.* (2022) produziu nanofibras por meio de eletrofição em forma de múltiplas camadas. Por meio dessa técnica, foram produzidas nanofibras com ciprofloxacino e dexametasona encapsuladas em β -ciclodextrinas com e sem revestimento do polímero policaprolactona. As nanofibras foram funcionalizadas com adesivos a base de catecóis para melhorar sua adesividade às mucosas, neste caso do ouvido. As nanofibras possuem diâmetros entre 200 e 600 nm, são mecanicamente estáveis, liberam os medicamentos entre 15 e 90 horas. A atividade antimicrobiana *in vitro* foi realizada contra a bactéria *E. coli* por meio de testes de difusão de disco, demonstrando a eficácia contra a bactéria das nanofibras comparável aos controles dos medicamentos livres. Como conclusão, a aplicação das nanofibras em dose única poderia reduzir a dosagem terapêutica, melhorar a biodisponibilidade, aumentar a estabilidade do medicamento, inibir o crescimento bacteriano e mitigar as ações de mediadores inflamatórios. A membrana nanocomposta pode ser aplicável no tratamento de infecções do canal auditivo e como estudos futuros propõe-se avaliar a citocompatibilidade e testes contra otite externa crônica em modelo animal.

3.3.2 *Ex vivo*

No contexto de testes de otite, um ensaio *ex vivo* é realizado com uma porção de tecido do ouvido. No trabalho de Al-Mahallawi *et al.* (2017), foram utilizados tecidos extraídos de coelhos albinos e mediu-se a taxa de permeabilidade da substância sob investigação pelo tecido. A formulação foi considerada bem-sucedida quando houve uma boa taxa de permeação, indicando que o ativo irá alcançar o local da infecção para atuar contra os microrganismos. Al-Mahallawi *et al.* (2017) tiveram como objetivo melhorar a administração transtimpânica não invasiva, por meio da encapsulação de ciprofloxacino em vesículas nanoelásticas. As nanovesículas foram obtidas pela técnica de hidratação de filme fino, por meio da utilização de surfactantes de cadeia simples. Os testes de permeação *ex vivo* foram realizados em membrana timpânica de coelhos. A formulação otimizada contém os surfactantes Brij 35 e Span 60, com vesículas nanométricas (nanoespanlásticos) esféricas de $287,6 \pm 9,9$ nm, com porcentagem de eficiência de incorporação do antibiótico relativamente alta de $51,8 \pm 1,6\%$, além de uma boa estabilidade física após seis meses de armazenamento a $4-8^{\circ}\text{C}$. Os estudos demonstraram que os nanoespanlásticos podem ser utilizados como transportadores em nano escala para a melhor entrega do ativo com a medicação sendo liberada de 36 a 48% na primeira meia hora, sendo não invasivo, como um meio de tratamento local. Os testes de permeação *ex vivo* não superaram as vesículas lipídicas utilizadas como controle positivo. Contudo, comparado ao medicamento livre, houve uma melhora de permeabilidade, demonstrando uma possibilidade de melhora da administração transtimpânica.

Em outro trabalho, publicado por Magdy *et al.* (2023), as nanovesículas mostraram-se como uma opção de transporte ototópico de acetato de triancinolona para tratamento de otite, por meio da agregação de glicerol em nanoespanlásticos empregando procedimento de injeção de etanol. As nanoestruturas obtidas foram denominadas pelos autores como “glicerospanlásticos”, apresentando tamanho aproximado de 200 nm e eficiência de incorporação superior a 85%. O teste de permeação *ex vivo* através da membrana timpânica de ratos resultou em um desempenho favorável por manifestar restauração de alterações histopatológicas na membrana timpânica.

3.3.3 *In vivo*

Os testes *in vivo* são feitos para verificar biocompatibilidade e eficácia em organismos vivos, como por exemplo ratos, coelhos e chinchilas.

Neste contexto, o artigo de Alvarado (2015) reportou que, utilizando óleo de mamona como fase oleosa, foi produzida uma nanoemulsão com gotas de 1 nm, com baixa polidispersidade e alta estabilidade cinética. O trabalho visou desenvolver uma nanoemulsão para administração dérmica de misturas de triterpenos pentacíclicos naturais, que são metabólitos isolados com atividade anti-inflamatória comprovada. Os estudos de liberação e permeação cutânea foram realizados por meio de células de difusão de Franz e em testes *in vivo* em ratos, indicando que a formulação de nanoemulsão com triterpenos pentacíclicos naturais apresentou capacidade de inibir inflamação local comparável ao medicamento comercial indometacina. As descobertas demonstram claramente um valor agregado das nanoemulsões de óleo e água para administração dérmica de triterpenos pentacíclicos naturais.

Em outro artigo, de Abdelbary, *et al.* (2019), levofloxacina foi encapsulada em nanolipossomas enxertados com polietilenoglicol 400 (PEG400) para o tratamento de otite com o objetivo de manter a membrana timpânica intacta. A formulação mais

promissora tem a proporção de 30:1 em peso de fosfolipídio para princípio ativo, 30 mg de colesterol e 125 mg de PEG 400, otimizada por meio de planejamento fatorial. A formulação mostrou permeação transtimpânica *ex vivo* melhor do que as soluções comerciais contendo o mesmo ativo, apresentando também biocompatibilidade após aplicação tópica *in vivo*. De forma geral, obtiveram-se resultados promissores para a aplicação de medicamentos ototópicos no tratamento de infecções agudas do ouvido médio.

Em outro estudo, foi desenvolvido um tratamento local por Lang *et al.* (2022), com a utilização de nanofios de pentóxido de vanádio que, ao entrar em contato com o microrganismo *Streptococcus pneumoniae*, catalisou a conversão de peróxido de hidrogênio produzido pelo patógeno, em um potente antisséptico (ácido hipobromoso) no ouvido do animal. Esta formulação apresentou uma ação antimicrobiana sustentada, erradicando a infecção em um modelo padrão de chinchila em 7 dias e ainda sem impacto negativo na sensibilidade auditiva ou toxicidade tecidual observável.

Um estudo com nanopartículas de sílica mesoporosa (Hesse, *et al.* 2013) teve como objetivo revestir próteses de ouvido médio para a liberação controlada de ciprofloxacino. Devido a infecções bacterianas recorrentes, distúrbios de cicatrização podem ocorrer, principalmente após cirurgia. Foram realizados testes em coelhos, que receberam unilateralmente uma prótese de ouvido médio com “liberação lenta” ou “liberação rápida” de ciprofloxacino e foram infectadas com inóculo de *Pseudomonas aeruginosa*. Demonstrou-se que a liberação rápida de ciprofloxacino dos implantes combateu melhor as infecções pelo microrganismo, sendo um indicativo promissor da utilização dessa tecnologia em biomaterial para o tratamento de otites recorrentes.

Kashfi *et al.* (2022) produziram nanopartículas lipossomais com levofloxacino para administração tópica. Foram obtidas estruturas compostas por uma bicamada lipídica, assemelhando-se a uma concha, com sua superfície hidrofílica e seu interior hidrofóbico. Os lipossomas, de 120 nm de diâmetro, foram utilizados para administração de ativos, penetrando na membrana timpânica em até 3 horas. Testes *in vivo* foram realizados em ratos, os quais foram submetidos à infecção bacteriana. Em uma das orelhas, administraram-se as nanopartículas e a outra foi utilizada como controle. O ativo foi identificado na cavidade da orelha média em 6 horas e, na orelha interna, 24 horas após a administração do medicamento. Os estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram boa biocompatibilidade. Os dados sugeriram que os lipossomas podem ser usados como veículos para administração tópica de medicamentos alcançando até o ouvido interno, o que pode reduzir a necessidade de cirurgia.

Por fim, outro formato de tratamento que está sendo pesquisado é por meio da formulação de cubossomos nanoestruturados carregados com um princípio ativo, neste estudo, o norfloxacino. Utilizou-se monooleato de glicerila como fase lipídica, Cremophor EL como surfactante e Pluronic F108 ou Pluronic F127 como estabilizador. Os cubossomos apresentaram tamanho de partícula de $216,7 \pm 2,5$ nm, bom índice de polidispersidade de $0,339 \pm 0,012$ e potencial zeta de $-41,2 \pm 2,3$ mV. O formato quase cúbico das nanopartículas foi identificado por imagens obtidas por meio de microscopia eletrônica de varredura. Além disso, testes de permeabilidade em amostras de pele de orelha de coelho demonstraram bons resultados. Um estudo *in vivo* de acúmulo do medicamento norfloxacino demonstrou que o uso dos cubossomos resultou em 10 vezes maior quantidade na pele do coelho comparado ao medicamento em suspensão. Além disso, o teste de biocompatibilidade demonstrou segurança da formulação, sem nenhum tipo de irritação ou sinais de inflamação e um

melhor resultado em permeabilidade. Estes resultados demonstram a possibilidade de novos tratamentos no futuro (Al-Mahallawi *et al.* 2021).

4. Considerações Finais

A otite é uma inflamação que atinge em sua maioria os animais de estimação, devido a diversos fatores, como o meio ambiente em que vivem ou por alguma condição médica. Após revisão da literatura, foi possível identificar quais são as formas farmacêuticas mais empregadas e as novas formas farmacêuticas em desenvolvimento com foco em nanotecnologia.

Atualmente, a grande maioria dos produtos comerciais são soluções e suspensões de antibióticos, anti-inflamatórios e antifúngicos, os quais apresentam, comprovadamente, baixa retenção no local da infecção, devido à sua baixa mucoadesividade e biodisponibilidade, levando à necessidade do aumento do número de doses ou aplicações. Segundo esta revisão de literatura, a nanoencapsulação de ativos para tratamento de otite contribui na permeação pela membrana timpânica do canal auditivo, na retenção e distribuição homogênea do fármaco no local da infecção, sem causar danos. Diversos tipos de nanoformulações são mencionadas na literatura, como nanoemulsões, nanofibras, nanofios, vesículas nanoelásticas, nanolipossomas e cubossomos nanoestruturados. Em geral estas formulações mostraram resultados positivos em testes *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, como melhora na eficácia e estabilidade do fármaco.

Apesar dos trabalhos demonstrarem a eficácia de produtos à base de nanotecnologia para tratamento da otite em animais, ainda não existem produtos no mercado veterinário. Ainda existe uma lacuna de informações em relação à toxidez e metabolismo dos produtos à base de nanotecnologia. Entretanto, estas recentes descobertas possuem grande potencial de avançar para produtos comerciais criando uma nova geração medicamentos para tratamento de otite em animas.

5. Agradecimentos

Os autores agradecem à Associação de Ensino, Pesquisa e Extensão Biopark (Biopark Educação), o Parque Científico e Tecnológico de Biociências (Biopark) e os doutores Carmen e Luiz Donaduzzi pelo suporte às pesquisas nas instituições.

6. Referências

- ABDELBARY, A. A.; ABD-ELSALAM, W. H.; AL-MAHALLAWI, A. M. Fabrication of levofloxacin polyethylene glycol decorated nanoliposomes for Enhanced management of acute otitis media: Statistical optimization, trans-tympanic permeation and *in vivo* evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 559, p. 201-209, 2019.
- AL-MAHALLAWI, A. M.; KHOWESSAH, O. M.; SHOUKRI, R.A. Enhanced non invasive trans-tympanic delivery of ciprofloxacin through encapsulation into nanospanlastic vesicles: Fabrication, *in vitro* characterization, and comparative *ex-vivo* permeation studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 522(1-2), p. 157-164, 2017.
- AL-MAHALLAWI, A. M.; ABDELBARY, A. A.; EL-ZAHABY, S. A. Norfloxacin loaded nanocubosomes for enhanced management of otitis externa: *In vitro* and *in vivo* evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 600, p. 1-9, 2021.
- ARISOV, M. V.; INDYUHOVA, E. N.; ARISOVA, G. B. The use of multicomponent ear drops in the treatment of otitis of various etiologies in animals. **Journal of Advanced Veterinary and Animal Research**, v. 7(1), p. 115-126, 2020.
- BENGTSSON-PALME, J.; KRISTIANSSON, E.; LARSSON, D. G. J. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 42(1), p.68-80, 2018.
- BRASIL. Ministério de Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Guia de Uso Racional de Antimicrobianos para Cães e Gatos**. Secretaria de Defesa Agropecuária. MAPA/AECS, 2022.
- BRITO, R. S. A.; SANTANA, G. M.; GALLEGU, T. M.; SILVA, E. C.; SOARES, G. F.; NOBRE, M. O. Atualidades diagnósticas e terapêuticas na otite externa canina: revisão de literatura. **Nosso Clínico**, v. 22(132), p. 42-48, 2019.
- CUSTÓDIO, C. S. **Otite Externa Em Cães: Revisão De Literatura**. 2019. 43 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Curitibanos, 2019.
- DAVIDOSS, N. H.; VARSACK, Y. K.; SANTA MARIA, P.L. Animal models of acute otitis media: A review with practical implications for laboratory research. **European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases**, v. 135, p. 183-190, 2017.
- FURTADO TEIXEIRA, M. G.; LEMOS, T. D.; BOBANY, D. M.; MONTEIRO SILVA, M. E.; FERREIRA BASTOS, B.; VERAS DE MELLO, M. L. Diagnóstico citológico de otite externa em cães, **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 2(5), p. 1693–1701, 2019.

GARCIA, F. C.; DORIGON, F. G. Tratamento Farmacológico Otite Felina e Canina: Uma Revisão. In: COLÓQUIO ESTADUAL DE PESQUISA MULTIDISCIPLINAR & CONGRESSO NACIONAL DE PESQUISA MULTIDISCIPLINAR, 2018, Mineiros, GO. **Anais Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar**, Mineiros, 2018.

HARVEY, R. A Review of Recent Developments in Veterinary Otolaryngology. **Veterinary Sciences**, v. 9, p. 161. 2022.

HESSE, D.; EHLERT, N.; LÜENHOP, T.; SMOZEK, A.; GLAGE, S.; BEHRENS, P.; MÜLLER, P. P.; ESSER, K. H.; LENARZ, T.; STIEVE, M.; BLEICH, A.; PRENZLER, N.v.K. Nanoporous silica coatings as a drug delivery system for ciprofloxacin: outcome of variable release rates in the infected middle ear of rabbits. **Otology & Neurotology**, v. 34, p. 1138-1145, 2013.

HUSSAIN, Z.; ULLAH, I.; WANG, Z.; DING, P.; ULLAH, S.; ZHANG, Y.; ZHANG, Z.; YAN, J.; LUO, B.; PEI, R. Electrospun nanofibrous membrane functionalized with dual drug-cyclodextrin inclusion complexes for the potential treatment of otitis externa. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 651, n. 129742, 2022.

LANG, J.; MA, X.; LIU, S. S.; STREEVER, D. L.; SEROTA, M. D.; FRANKLIN, T.; LOEW, E. R.; YANG, R. On-demand synthesis of antiseptics at the site of infection for treatment of otitis media. **Nanotoday**, v. 47, n. 101672, 2022.

MAGDY, M.; ELMOWAFY, E.; ELASSAL, M.; ISHAK, R. A. H. Glycosomes: State-of-the-art two-in-one nano-vesicles for boosting ear drug delivery in otitis media treatment. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 645, n 123406, 2023.

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÕES. Nanotecnologia: Conceitos e áreas de aplicações. 2013. Disponível em: https://antigo.mctic.gov.br/mctic/opencms/tecnologia/tecnologias_convergentes/paginas/nanotecnologia/NANOTECONOLOGIA.html. Acesso em: 6 abr. 2024.

NAINIKA, S. P.; PATIL, R. D.; DHAR, P.; KUMAR, A. Therapeutic Efficacy of Antibiotics in Chronic Canine Otitis Externa, **The Indian Veterinary Journal**, v. 101, p. 52-55, 2024.

NGO, C. C.; MASSA, H. M.; THORNTON, R. B.; CRIPPS, A. W. Predominant bacteria detected from the middle ear fluid of children experiencing otitis media: a systematic review, **Plos One**, v. 11(3), p. e0150949. 2016.

PAIM, K. P. **Descrição da técnica de ressecção lateral do conduto auditivo no tratamento de otite externa em três equinos**. 2018. 59 p. Trabalho de Conclusão de Residência (Ciências Veterinárias) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018.

SADABAD, K.; XIA, A.; BENKAFADAR, N.; FANIKU, C.; PRECIADO, D.; YANG, S.; VALDEZ, T. A. Topical delivery of elastic liposomal vesicles for treatment of middle and inner ear diseases. **ACS Applied Bio Materials**, v. 5 (10), p. 4849-4859, 2022.

SANTOS, F. F.; GUIMARÃES, J. P. Estudo retrospectivo das otites em cães e gatos atendidos no hospital veterinário em Santos/SP. **ARS Veterinaria**, v. 36(3), p. 195-200, 2020.

SECKER, B.; SHAW, S.; ATTERBURY, R. J. *Pseudomonas spp.* in Canine Otitis Externa. **Microorganisms**, v. 11(11), p. 2650, 2023.

SILVA, C. F. **Otite externa e média em cães: revisão de literatura**. 2020. 37 p. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Medicina Veterinária) - Centro universitário do sul de Minas, Varginha, 2020.

SILVA, C. F.; ALVES, B. H.; ALMEIDA JÚNIOR, S. T.; DE SOUZA, F. M. DE A.; MARINHO, K. A. DE O.; ARAÚJO REIS, E. L.; CARVALHO, L. M. DE; PEREIRA, F. G. Otite externa e média em cães: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, p. 103426–102448, 2021.

SOBRAL, S. A.; ALMEIDA, L. S.; LIMA, M. R. A.; CALAZANS, F. B.; FERRAZ, C. M.; BRAGA, F. R.; FIDELIS JUNIOR, O. L.; LANGONI, H.; MOREIRA, T. F.; LOPES, A. D. C. G.; LIMA, J. A. C.; VILELA, V. L. R. Infestações por Rhabditis Spp.: uma revisão. **Veterinária e Zootecnia**, v. 27, p. 1-10, 2020.

TADROS, T. F. Emulsions: Formation, Stability, Industrial Applications. In: **Emulsions**. 1. ed. Berlin: De Gruyter, 2016. p. 1-8.