



Avaliação de formulações tópicas à base de alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) e trigo (*Triticum aestivum*) no tratamento da otite externa induzida em ratos *Wistar*

[Evaluation of topic formulation of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) and wheat (*Triticum aestivum*) in the treatment of otitis externa in *Wistar* rats]

"Artigo Científico/Scientific Article"

Eduardo Negri Mueller¹, Risciela Salardi Alves de Brito^{2,*}, Eduardo Garcia Fontoura³, Rosema Santin¹, Andreia Nobre Anciuti², Cristina Gevehr Fernandes⁴, Rogerio Antônio Freitag⁵, Sérgio Jorge⁴, Marcia Oliveira Nobre⁴

¹Instituto Federal Catarinense, Campus Concórdia, Concórdia-SC, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Pelotas-RS, Brasil.

³Universidade da Região da Campanha, Bagé-RS, Brasil.

⁴Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Pelotas-RS, Brasil.

⁵Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos (CCQFA), Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Pelotas-RS, Brasil.

*Autora para correspondência/Corresponding author: E-mail: risciela234@yahoo.com.br

Resumo

A otite externa é uma doença inflamatória do canal auditivo externo e a terapia tópica é o principal tratamento. A identificação de novos produtos derivados de plantas pode ser usada como alternativa terapêutica viável com menos efeitos tóxicos. Neste trabalho, otite externa foi induzida experimentalmente em 48 ratos *Wistar* utilizando óleo de cróton em acetona e as alterações foram ranqueadas clinicamente de acordo com a severidade das lesões. Foram utilizados três tratamentos tópicos à base de extratos vegetais ou óleos essenciais de alecrim (*Rosmarinus officinalis*) e trigo (*Triticum aestivum*) por sete dias consecutivos. A extração do óleo essencial de alecrim foi através da técnica de hidrodestilação e submetido à cromatografia. Os extratos aquosos foram obtidos através de técnica de ultrassom por esgotamento e analisados empregando a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência. O grupo I (GI) foi tratado com extrato aquoso de alecrim 25% em propilenoglicol, o GII foi tratado com óleo essencial de alecrim 25% em propilenoglicol, GIII com extrato aquoso de trigo 0,2% em propilenoglicol e o grupo controle (GIV) recebeu NaCl 0,9%. Nos dias zero, quatro, seis e dez houve reavaliações otológicas clínicas e histopatológicas. A evolução clínica da otite dos animais tratados com os extratos aquosos de ambas as plantas mostrou efeito terapêutico. Os grupos GI e GIII decresceram os escores clínicos aos quatro dias comparados ao grupo controle. Conclui-se que o extrato aquoso de trigo 0,2% e o extrato aquoso de alecrim 25% reduzem os escores clínicos em otite não infecciosa em modelo experimental.

Palavras-chave: alecrim; fitoterápico; anti-inflamatório.

Abstract

Otitis externa is an inflammatory disease of the external ear canal and topical therapy is the main treatment. The identification of new products derived from plants that can be used as a viable therapeutic alternative and with less toxic effects. In this work, otitis externa was experimentally induced in 48 *Wistar* rats using croton oil in acetone and the changes were clinically ranked according to the severity of the lesions. Three topical treatments based on plant extracts or essential oils of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) and wheat (*Triticum aestivum*) were used for seven consecutive days. The extraction of rosemary essential oil was done using the hydrodistillation method and subjected to chromatographic analysis. The aqueous extracts were obtained using a depletion ultrasound technique and were analyzed using the high-performance liquid chromatography technique. Group 1 (GI) was treated with 25% aqueous rosemary extract in propylene glycol, GII was treated with 25% rosemary essential oil in propylene glycol, GIII with 0.2% aqueous wheat extract in propylene glycol and the control group (GIV) received NaCl 0.9%.

Recebido 05 de junho de 2020. Aceito 15 de dezembro de 2021.

DOI: <https://doi.org/10.26605/medvet-v16n1-3608>

and the control group GIV 0.9% NaCl. On days zero, four, six and ten there were otological reassessments and at the end of the experiment the animals were humanely euthanized, and the ears were submitted to histopathological analysis. The clinical evolution of otitis in animals treated with aqueous extracts from both plants showed a therapeutic effect. The GI and GIII decreased clinical scores at four days compared to the control group. It is concluded that the aqueous extract of wheat 0.2% and the aqueous extract of rosemary 25% reduce the clinical scores in non-infectious otitis in an experimental model.

Keywords: rosemary; herbal medicine; anti-inflammatory.

Introdução

A otite externa é caracterizada pela inflamação do conduto auditivo externo. Ocorrem alterações locais em resposta à inflamação crônica que podem incluir hiperplasia glandular, dilatação glandular, hiperplasia epitelial e hiperqueratose (Huang et al., 2009). Essas mudanças geralmente resultam em aumento da produção de cerume ao longo do canal auditivo externo, o que contribui para o aumento da umidade local e do pH, predispondo a orelha a infecções secundárias (Bajwa, 2019).

Os sinais clínicos da otite externa cursam inicialmente com eritema, prurido, otorreia e odor, podendo evoluir para hiperqueratose, liquenificação e estenose (Hnilica, 2011). Atualmente, a terapia da otite externa é determinada a partir da causa e agentes relacionados, usualmente sendo utilizado o tratamento tópico, o qual inclui a limpeza do conduto auditivo externo além de produtos compostos por anti-inflamatório, antibacteriano, antiparasitário e antifúngico (Harvey e Paterson, 2014). A otite externa aguda e não complicada pode frequentemente ser tratada com sucesso, porém o tratamento da otite externa crônica ou recorrente é desafiador (Bajwa, 2019).

A identificação de novos compostos derivados de plantas para formulação de produtos pode ser uma alternativa terapêutica viável e com menos efeitos tóxicos. Em estudos prévios, a ação de plantas medicinais frente aos principais agentes etiológicos e alterações patológicas da otite externa foram avaliados com resultados promissores (Ebani et al., 2017). Dentre as diversas plantas com ação anti-inflamatória e cicatrizante estão incluídas o alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) (Lorenzo-Leal et al., 2019; Macedo et al., 2020) e o trigo (*Triticum aestivum*) (Romanelli et al., 2015; Dasari et al., 2021)

Pesquisas avaliando extratos vegetais na otite externa são importantes visando novos tratamentos que tenham um efeito na redução dos sinais clínicos e que possam evitar a progressão da

otite para situações mais graves e não responsivas aos tratamentos tópicos comercialmente disponíveis. Neste trabalho, foi avaliado extrato aquoso e óleo essencial de alecrim e extrato aquoso de trigo no tratamento da otite externa não infecciosa induzida experimentalmente em ratos *Wistar*.

Material e Métodos

Produção dos extratos aquosos e do óleo essencial

O alecrim foi adquirido de fornecedor comercial e o trigo foi colhido na região de Jaguarão-RS. As plantas foram encaminhadas para identificação e catalogação no Herbário da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). As amostras de alecrim e do trigo seco triturado foram encaminhadas ao Laboratório de Oleoquímica e Biodiesel do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel, para obtenção dos extratos aquosos através de técnica de ultrassom por esgotamento. Para cada 250g de amostra foram adicionados 250 mL de água destilada como solvente a uma temperatura de 30°C durante 30 minutos. Após esse período o líquido foi filtrado e novamente foram acrescentados 250 mL de água destilada por mais 30 minutos, sendo novamente filtrado, obtendo-se assim o extrato aquoso de alecrim e de trigo. A extração do óleo essencial de alecrim foi através da técnica de hidrodestilação em aparelho Clevenger. Após a extração, o óleo foi seco em sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄, grau P.A., concentrado sob nitrogênio (N₂) ultrapuro e armazenado em frascos âmbar, mantidos sob refrigeração.

Avaliações cromatográficas

Uma alíquota do óleo essencial de alecrim foi submetida à análise cromatográfica em equipamento CG/FID (Schimadzu, modelo 2010) equipado com coluna de sílica DB-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm). Foram preparadas uma solução do óleo a 5000 mg/L⁻¹ em hexano e uma solução de 40 mg/L⁻¹ de padrões cromatográficos (α -pineno,

canfeno, β -pineno, mirceno, α -terpineno, *p*-cimeno, limoneno, 1,8-cineol, terpinoleno, linalol, 4-terpineol, α -terpineol, timol e carvacrol). Os constituintes foram identificados por comparação entre o tempo de retenção dos padrões e das amostras.

Os extratos aquosos de alecrim e trigo foram analisados empregando a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) utilizando o equipamento da Varian® com detector de arranjo de diodos (DAD) com varredura de 200 a 800 nm., coluna cromatográfica com fase estacionária C18 Phenomenex Gemini (25 cm x 4,6 mm x 5 μ m) e uma pré-coluna de mesma fase. Os compostos separados foram monitorados com DAD. Para o extrato aquoso de alecrim foram pesquisados: ácido vanílico, ácido caféico, ácido siríngico, vanilina, ácido *p*-cumárico, ácido ferúlico, ácido sinápico, rutina, ácido rosmarínico, quercetina, luteolina, carnosol, ácido carnósico, caempferol e apigenina. Já para o extrato aquoso de trigo foram pesquisados: ácido vanílico, ácido caféico, vanilina, ácido *p*-cumárico, ácido ferúlico, ácido sinápico, rutina, ácido rosmarínico, quercetina, luteolina, carnosol, ácido carnósico, caempferol e apigenina.

Preparação dos produtos tópicos

Os tratamentos à base de alecrim foram obtidos através da adição de 25 partes de extrato aquoso ou de óleo essencial de alecrim em 75 partes de propilenoglicol, resultando em extrato aquoso de alecrim 25% em propilenoglicol e óleo essencial de alecrim 25% em propilenoglicol. Enquanto o tratamento à base de trigo foi obtido adicionando 0,2 partes de extrato aquoso de trigo em 99,8 partes de propilenoglicol, obtendo-se o extrato aquoso de trigo 0,2% em propilenoglicol.

Desenho experimental e indução da otite externa

Foram utilizados 48 ratos *Wistar* fêmeas, com 60 dias de idade e peso variando entre 160 e 260g. Os animais receberam medicação pré-anestésica com atropina (0,04 mg/kg) por via subcutânea, seguido de anestesia com quetamina (100 mg/kg) associada à xilazina (10 mg/kg) por via intramuscular conforme Fernandes et al. (2014). Ambas as orelhas (n=96) foram inoculadas com 80 μ L de solução de óleo de cróton 5% em acetona (Schlemmer et al., 2018). Em 24 horas as orelhas foram avaliadas por vídeo-otoscopia utilizando o escore descrito por Emgard e Hellstrom (1997) com modificações. Foram

avaliados coloração, diâmetro luminal e efusão, sendo que o maior somatório indicou o pior escore clínico. Quanto à coloração as orelhas foram classificadas em normal (0), vermelho (1) e roxo (2). Para avaliação do diâmetro luminal foram utilizadas sondas uretrais nº 8, 6 e 4 (escores 0, 1 e 2, respectivamente) e o escore 3 correspondia à impossibilidade da passagem da sonda. O canal auditivo foi classificado quanto à efusão em seco (0), úmido (1) e com otorreia (2). Somente foram incluídas no estudo as orelhas que obtiveram somatório mínimo igual a três. Quatro animais foram eutanasiados de acordo com as normativas do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV, 2012), após 24 horas da indução de otite experimental para avaliação histopatológica.

Aplicação dos produtos tópicos e avaliações clínicas

Foi instilado nos condutos auditivos 0,1 mL, de um dos seguintes tratamentos: extrato aquoso de alecrim 25% em propilenoglicol (grupo I - GI); óleo essencial de alecrim 25% em propilenoglicol (grupo II - GII), extrato aquoso de trigo 0,2% em propilenoglicol (grupo III - GIII) e solução fisiológica (NaCl) 0,9% (grupo IV - GIV - controle), os quais foram aplicados uma vez ao dia, durante três, cinco ou sete dias. Aos quatro, seis e dez dias os animais foram avaliados clinicamente segundo o escore descrito anteriormente.

Exame histopatológico

Quatro animais de cada grupo foram anestesiados e eutanasiados em momentos diferentes (dias quatro, seis e dez), totalizando 48 animais (96 orelhas). As orelhas foram coletadas no *post mortem*, armazenadas em formalina 10% e enviadas para o setor de Patologia Animal do Laboratório Regional de Diagnóstico da Faculdade de Veterinária da UFPel. As amostras foram incluídas em parafina, submetidas a cortes histológicos de 5 μ m, coradas com eosina-hematoxilina e avaliadas em microscópio óptico (400X). Foram avaliadas presença de lesões proliferativas e hiperplásicas e presença de infiltrado inflamatório e hiperemia, caracterizando otite, considerando o padrão celular predominante e classificando em histiocitária (mononucleares) e supurativa (polimorfonucleares).

Análise estatística

Os resultados foram expressos em médias dos dias de avaliação de acordo com o tratamento.

Para análise dos escores clínicos foi utilizado o teste não paramétrico Kruskal-Wallis. Foi fixado o nível de significância em $p \leq 0,05$ para considerar diferenças entre os grupos e dias de tratamento. Nas variáveis hiperplasia e otite externa foram realizadas distribuição de frequências e análise descritiva dos resultados, sendo utilizado o programa estatístico Statistix 9.0.

Resultados

Cromatografia

Para o óleo essencial de alecrim revelou-se a presença de 12 compostos, tendo como majoritários α -pineno e 1,8-cineol. Não foram identificados timol e carvacrol. Através da análise cromatográfica por HPLC, o extrato aquoso de alecrim demonstrou a presença de 11 compostos dos 15 pesquisados, enquanto o extrato aquoso de trigo foi positivo para cinco padrões de 14 pesquisados. Os compostos fenólicos encontrados no extrato de alecrim foram: ácido p-cumárico, ácido caféico, ácido rosmarínico, ácido ferúlico, ácido vanílico, carnosol, carnósico, ácido apigenina, luteolina, caempferol, quercetina. Enquanto no extrato de trigo revelou a presença do ácido p-cumarínico, ácido carnósico, apigenina, caempferol e quercetina.

Escores clínicos e avaliações histopatológicas pré e pós-tratamentos

Os grupos I, II e IV apresentaram aumento da média do somatório dos escores entre os dias zero e quatro, sendo que o grupo II apresentou a maior média do escore clínico (4,63) mantendo-se durante todo o período experimental acima ou próximo da somatória mínima do escore considerado como otite (escore 3). O grupo III apresentou um decréscimo progressivo da média dos escores durante todo o período experimental, o que ocorreu com os grupos I e II somente a partir do dia quatro. No dia quatro foi demonstrada diferença estatística do grupo III em relação ao grupo IV tratado com solução fisiológica ($p=0,0304$). Já aos 10 dias o grupo I diferiu do grupo IV ($p=0,032$) e o grupo III do grupo controle IV ($p=0,0132$) (Figura 1).

Avaliação histopatológica

No dia 4 os grupos II e IV apresentaram hiperplasia em 100% das orelhas, enquanto o grupo I e III apresentaram 40% e 20% de hiperplasia nas orelhas, respectivamente. No dia 6, o grupo I

manteve os 40% de hiperplasia enquanto os grupos II e IV reduziram para 80%. O grupo III apresentou aumento da hiperplasia (40%). No dia 10, o grupo I continuou mantendo os 40% de hiperplasia, o grupo II voltou apresentar 100%, enquanto os grupos III e IV mantiveram os mesmos índices de hiperplasia observados no dia 6. A frequência e o padrão das hiperplasias apresentadas em cada grupo estão descritos na Tabela 1.

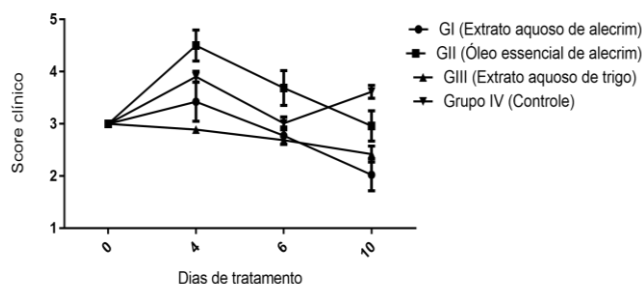


Figura 1. Média do somatório dos escores na avaliação da coloração, diâmetro luminal e efusão em orelhas de ratos *Wistar* com otite externa experimental.

Discussão

O uso adequado de preparações farmacológicas derivadas de plantas pode trazer benefícios à saúde animal, ajudando no combate a doenças inflamatórias, infecciosas, disfunções metabólicas, doenças alérgicas, entre outras. Associado às suas atividades terapêuticas está o baixo custo, a grande disponibilidade de matéria-prima (plantas) e a redução dos efeitos indesejáveis ocasionados pelos produtos sintéticos. Neste estudo, foram desenvolvidas e avaliadas três formulações tópicas à base de alecrim e trigo no tratamento da otite externa inflamatória em ratos *Wistar*.

O óleo de cróton irrita o epitélio auditivo, desencadeando uma resposta inflamatória com liberação de histamina, ativação de leucócitos, liberação de interleucina 2 (IL-2), proteases, citocinas e pela ativação de NADPH oxidase, resultando em intenso eritema e edema (Shin et al., 2010). As evoluções clínicas da otite dos animais tratados com os extratos aquosos de alecrim e trigo mostraram efeito terapêutico com redução dos escores ao final do tratamento. Os grupos I e III apresentaram a média dos escores clínicos de 2,0 e 2,5, respectivamente. Os compostos taninos e flavonoides isolados do alecrim descritos em estudos anteriores, demonstram atividades terapêuticas, entre elas os efeitos anti-inflamatório e antioxidante (Altinier et al., 2007; Amaral et al., 2018; Borges et al., 2019).

O alecrim é popularmente utilizado como acelerador da digestão, diurético, cicatrizante, antimicrobiano, analgésico e antidiabético. Em trabalhos prévios, já foi demonstrada sua ação antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana e cicatrizante (Oliveira et al., 2007; Borges et al., 2019; Nie et al., 2019). O trigo possui diversas ações farmacológicas, destacando-se o efeito anti-

inflamatório e cicatricial. A atuação na cicatrização de feridas ocorre principalmente devido a presença de fitoestimulinas que agem sobre os fibroblastos exercendo efeito mitogênico e estimulando a capacidade fibroblástica de sintetizar fibras colágenas e glicosaminoglicana (Solórzano et al., 2001).

Tabela 1. Percentual de animais acometidos por otite externa em cada grupo de tratamento, nos períodos avaliados e sua distribuição inflamatória.

Dias	Otite	GI	GII	GIII	GIV
4	Frequência (%)	40	100	20	100
	Padrão (%)	40 hist	80 sup 20 hist	20 hist	100 hist
6	Frequência (%)	40	80	40	80
	Padrão (%)	40 hist	80 sup	40 hist	80 hist
10	Frequência (%)	40	100	40	80
	Padrão (%)	40 hist	80 hist 20 sup	40 sup	60 hist 20 sup

Lesões histopatológicas considerando o padrão celular predominante: histiocitária-mononucleares (Hist) e supurativa-polimorfonucleares (Sup). GI: extrato aquoso de alecrim 25% em propilenoglicol; GII: óleo essencial de alecrim 25% em propilenoglicol; GIII: extrato aquoso de trigo 0,2% em propilenoglicol; GIV (grupo controle): solução fisiológica (NaCl) 0,9%.

Neste estudo, através da análise cromatográfica por HPLC, identificou-se que o extrato aquoso de trigo foi positivo para cinco padrões dos quatorze pesquisados e no extrato aquoso de alecrim utilizado identificou-se a presença de onze compostos dos quinze pesquisados. Os compostos aqui identificados foram citados em estudos prévios por sua ação biologicamente ativa com potencial efeito antioxidante, anti-inflamatório e cicatrizante (Benincá et al., 2011; Hernández et al., 2011; Mengoni et al., 2011).

Os compostos terpenos, encontrados neste estudo no óleo essencial de alecrim, também foram identificados em estudos prévios (Fontoura et al., 2014). Estas substâncias são conhecidas por possuir propriedades anti-inflamatórias por inibir o fator de transcrição nuclear (NF- κ B) (de Las Heras e Hortelano., 2009). Contudo, neste trabalho, no grupo II (tratado com óleo de alecrim) não foi observado efeito terapêutico, o escore clínico manteve-se acima de 3,0 durante todo o período experimental.

Os resultados das análises histopatológicas mostraram que no grupo I, durante todo o período experimental, predominou a presença de infiltrado inflamatório em padrão histiocitário, o grupo III também apresentou predominância de infiltrado

histiocitário. Já o grupo II, nos dias quatro e seis, apresentou predominância das orelhas com padrão supurativo (80%), contudo, no final do tratamento experimental, o padrão observado foi histiocitário (80%). Os polimorfonucleares se instalam no local afetado no momento da injúria tissular regredindo em número com o passar dos dias, sugerindo inflamação ativa, enquanto que mononucleares chegam à lesão a partir do terceiro dia (Mandelbaum et al., 2003). Desta forma, o aumento de células inflamatórias, incluindo polimorfonucleares e macrófagos nas amostras, determina uma resposta inflamatória com função reparadora (Kim e Deutschman, 2000).

Este estudo demonstra uma nova perspectiva do uso do extrato aquoso de trigo, já que até o momento as pesquisas têm sido direcionadas para a avaliação do efeito cicatrizante (Souza et al., 2006; Godeiro et al., 2010; Fontoura et al., 2014; Tillmann et al., 2014). Já foi relatada a possível atividade pró-inflamatória na cicatrização de feridas abertas, pelo predomínio de lesões na fase inflamatória (Tillmann et al., 2014). Esta atividade estimula a inflamação aguda buscando estabelecer um mecanismo protetor, desencadeando de forma organizada uma série de eventos vasculares que promovem o extravasamento de conteúdo do compartimento intravascular para o extravascular,

permitindo reparo e cicatrização do tecido lesado (Medzhitov, 2010). E ainda, o processo inflamatório promove a exsudação de células leucocitárias que fagocitam e destroem agentes lesivos, restos tissulares e tecido necrótico (Mandelbaum et al., 2003).

Nas condições deste estudo conclui-se que os extratos aquosos de trigo 0,2% e de alecrim 25% possuem efeito terapêutico no tratamento da otite inflamatória e reduzem os escores clínicos em ratos *Wistar*.

Conflito de Interesse

Os autores declaram que esse estudo não apresenta conflito de interesses.

Comitê de Ética

Todos os animais utilizados neste experimento foram fornecidos pelo Biotério Central da UFPel, onde foram atendidas as condições de bem-estar animal e receberam água e ração *ad libitum*. O experimento recebeu parecer favorável da Comissão de Ética em Experimentação Animal da UFPel sob número CEEA 7866.

Agradecimentos

Ao CNPq pelo financiamento do projeto 481605/2010-0, à CAPES pelo apoio financeiro e bolsa de pós-graduação.

Referências

Altinier, G.; Sosa, S.; Aquino, R.P.; Mencherini, T.; Della Lochia, R.; Tubaro, A. Characterization of topical antiinflammatory compounds in *Rosmarinus officinalis* L. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 55(5): 1718-1723, 2007.

Amaral, G.P.; Dobrachinski, F.; Carvalho, N.R. Multiple mechanistic action of *Rosmarinus officinalis* L. extract against ethanol effects in an acute model of intestinal damage. **Biomed Pharmacother**, (98): 454-459, 2018.

Bajwa, J. Canine otitis externa - treatment and complications. **The Canadian Veterinary Journal**, 60(1): 97-99, 2019.

Benincá, J.P.; Dalmarco, J.B.; Pizzolatti, M.G.; Frode, T.S.; Analysis of the anti-inflammatory properties of *Rosmarinus officinalis* L. in mice. **Food Chemistry**, 124(2): 468-475, 2011.

Borges, R.S; Ortiz, B.L.S; Pereira, A.C.M.; Keita, H.; Carvalho, J.C.T. *Rosmarinus officinalis* essential oil: A review of its phytochemistry,

anti-inflammatory activity, and mechanisms of action involved. **Journal of Ethnopharmacology**, 229(9): 29-45, 2019.

CFMV. Conselho Federal de Medicina Veterinária. Guia brasileiro de boas práticas em eutanásia em Animais. 2012. Disponível em <<https://www.cfmv.gov.br/guia-brasileiro-de-boas-praticas-para-a-eutanasia-em-animais/comunicacao/publicacoes/2020/08/03/#1>> Acesso em: 26 mai. 2021.

Dasari, S.K.P.; Vadlamudi, P.; Nadendla, R.R. Formulation and preclinical evaluation of anti-inflammatory activity of *Triticum aestivum*. **Journal of Drug Delivery & Therapeutics**, 11(3): 65-69, 2021.

Ebani, V.V.; Nardoni, S.; Bertelloni, F.; Najari, B.; Pistelli, L.; Mancianti, F. Antibacterial and Antifungal activity of essential oils against pathogens responsible for otitis externa in dogs and cats. **Medicines**, (4): 1-8, 2017.

Emgard, P.; Hellstrom, S. An animal model for external otitis. **European Archives of otorhino-laryngology**, 254: 115-119, 1997.

Fernandes, C.P.M.; Lima, C.S.; Lopes, T.V.; Félix, S.R.; Schons, S.V.; Fernandes, C.G.; Nobre, M.O. Utilização do óleo de andiroba (*Carapa guianensis*) em feridas cutâneas de ratos *Wistar*. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, 8: 147-159, 2014.

Fontoura, E.G.; Valle, B.D.S.; Costa, A.L.; Capella, S.O.; Félix, S.R.; Mueller, E.N.; Nobre, M.O. Otitis externa em pequenos animais: Revisão de Literatura. **Medvop – Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**. 12(41): 1-8, 2014.

Godeiro, J. R. G.; Batista, J.S.; Reis, P.F.C.C.; Olinda, R.G.; Vale, R.G.; Calado, E.B.; Barros, L.E.S.; Oliveira, A.F.; Feijó, F.M.S. Avaliação da atividade cicatrizante de creme à base de *Triticum vulgare* em feridas cutâneas de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. **Acta Veterinaria Brasilica**, 4(2): 78-85, 2010.

Harvey, G.R.; Paterson, S. **Otitis externa - an essential guide to diagnosis and treatment**. 1st ed. New York: CRC Press, 2014. v.1, 168p.

de Las Heras, B.; Hortelano, S. Molecular Basis of the Anti-Inflammatory Effects of Terpenoids. **Inflammation & allergy - drug targets**, 8(1): 28-39, 2009.

Hernández, L.; Afonso, D.; Rodríguez, E.M.; Diaz, C. Phenolic Compounds in Wheat Grain

- Cultivars. **Plant Food Human Nutrition**, 66 (4): 408-415, 2011.
- Hnilica, K.A. Doenças dos olhos das garras, dos sacos anais e dos canais auditivos. In: **Dermatologia de pequenos animais: atlas colorido e guia terapêutico**. Elsevier, 2011. p.395.
- Huang, H.P.; Little, C.J.L.; McNeil, P.E. Histological changes in the external ear canal of dogs with otitis externa. **Veterinary Dermatology**, 20(5-6): 422-428, 2009.
- Kim, P.K.; Deutschman, C.S. Inflammatory responses and mediators. **Surgical Clinics of North America**, 80(3): 885-894, 2000.
- Lorenzo-Leal, A.C.; Palou, E.; Malo-López, A.; Bach, H. Antimicrobial, Cytotoxic, and Anti-inflammatory Activities of Pimenta dioica and Rosmarinus officinalis essential oils. **BioMed Research International**, 2019: 1-8, 2019.
- Macedo, M.L.; Santos, E.M.; Militão, L.; Tundisi, L.L.; Ataíde, J.A.; Souto, E.B.; Mazzola, P.G. Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L., syn *Salvia rosmarinus* Spenn.) and its topical applications: A Review. **Plants**, 9(5): 1-12, 2020.
- Mandelbaum, S.H.; Di Santis, E.P.; Mandelbaum, M.H.S. Cicatrização: Conceitos atuais e recursos auxiliares: Parte I. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 78(4): 525-542, 2003.
- Medzhitov, R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. **Cell Press**, 140(6): 771-6, 2010.
- Mengoni, E.S.; Vichera, G.; Rigano, L.A.; Rodriguez-Puebla, M.L.; Galliano, S.R.; Cafferata, E.E.; Pivetta, O.H.; Moreno, S.; Vojnov, A.A. Suppression of COX-2, IL-1 β and TNF- α expression and leukocyte infiltration in inflamed skin by bioactive compounds from Rosmarinus officinalis L. **Fitoterapia**, 82(3): 414-421, 2011.
- Nie, J.Y.; Li, R.; Wang, Y.; Tan, J.; Tang, S. H.; Jiang, Z. T. Antioxidant activity evaluation of rosemary ethanol extract and their cellular antioxidant activity toward HeLa cells. **Journal of Food Biochemistry**, 43(11): e12851, 2019.
- Oliveira, M.S.; Dors, G.C.; Soares, L.A.S.; Furlong, E.B. Atividade antioxidante e antifúngica de extratos vegetais. **Alimentos e Nutrição**, 18(3): 267-275, 2007.
- Romanelli, M.; Macchia, M.; Panduri, S.; Paggi, B.; Saponati, G.; Dini, V. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a medical device in various forms containing Triticum vulgare for the treatment of venous leg ulcers – a randomized pilot study. **Drug Design, Development and Therapy**, (9): 2787-2792, 2015.
- Schlemmer, K.B.; Jesus, F.P.K.; Loreto, E.S.; Tondolo, J.S.M.; Ledur, P.C.; Dallabrida, A.; Silva, T.M.; Kommers, G.D.; Alves, S.H.; Santurio, J.M. An Experimental murine model of otitis and dermatitis caused by *Malassezia pachydermatis*. **Mycoses**, (61): 954-958, 2018.
- Shin, S.; Joo, S.S.; Park, D.; Jeon, J.H.; Kim, T.K.; Kim, J.S.; Park, S.K.; Hwang, B.Y.; Kim, Y.B. Ethanol extract of *Angelica gigas* inhibits croton oil-induced inflammation by suppressing the cyclooxygenase-prostaglandin pathway. **Journal of Veterinary Science**, 11(1): 43-50, 2010.
- Solórzano, O.T.; Reyna, H.H.; Velázquez, J.L.L.; Aguilar, J.P.; Valencia, M.G. Evaluación de la actividad reepitelizante del *Triticum vulgare* en la cervicitis crônica erosiva. **Revista de la Facultad Medicina-UNAM**, 44(1): 79-83, 2001.
- Souza, D. W. Machado, T.S.L.; Zoppa, A.L.V.; Cruz, R.S.F, Gárague, A.P.; Silva, L.C.L.C. Ensaio da aplicação de creme à base de *Triticum vulgare* na cicatrização de feridas cutâneas induzidas em equinos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, 8(3): 9-13, 2006.
- Tillmann, M.; Felix, A.O.C.; Mueller, E.N.; Felix, S.R.; Alves, G.H.; Ramos, T.S.; Freitag, R.A.; Fernandes, C.G.; Nobre, M.O. Use of *Triticum aestivum* in open wound healing: a clinical, pathological, and tensiometric assessment in the rabbit model. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 66(6): 1757-1761, 2014.