



ARTIGO ORIGINAL

Comparison of the recovery rate of otomycosis using betadine and clotrimazole topical treatment[☆]



Mohammad Reza Mofatteh^a, Zahra Naseripour Yazdi^b, Masoud Yousefi^c
e Mohammad Hasan Namaei^{c,*}

^a Birjand University of Medical Science, School of Medicine, Department of Ears, Nose and Throat, Birjand, Irã

^b Birjand University of Medical Sciences, School of Medicine, Birjand, Irã

^c Birjand University of Medical Science, Infectious Diseases Research Center, Birjand, Iran

Recebido em 21 de fevereiro de 2017; aceito em 12 de abril de 2017

Disponível na Internet em 9 de outubro de 2017

KEYWORDS

Otomycosis;
Topical betadine;
Topical clotrimazole;
Recovery rate

Abstract

Introduction: Otomycosis is a common diseases that can be associated with many complications including involvement of the inner ear and mortality in rare cases. Management of otomycosis can be challenging, and requires a close follow-up. Treatment options for otomycosis include local debridement, local and systemic antifungal agents and utilization of topical antiseptics.

Objective: This study was designed to compare the recovery rate of otomycosis using two therapeutic methods; topical betadine (Povidone-iodine) and clotrimazole.

Methods: In this single-blind clinical trial, 204 patients with otomycosis were selected using a non-probability convenient sampling method and were randomly assigned to two treatment groups of topical betadine and clotrimazole (102 patients in each group). Response to treatment was assessed at 4, 10 and 20 days after treatment. Data were analyzed using the independent *t*-test, Chi-Square and Fisher exact test in SPSS v.18 software, at a significance level of $p < 0.05$.

Results: The results showed that out of 204 patients with otomycosis, fungi type isolated included *Aspergillus* in 151 cases (74%), and *Candida albicans* in 53 patients (26%). On the fourth day after treatment, 13 patients (13.1%) in the group treated with betadine and 10 patients (9.8%) in the group treated with clotrimazole showed a good clinical response to treatment ($p = 0.75$). A good response to treatment was reported for 44 (43.1%) and 47 patients (46.1%) on the tenth day after the treatment ($p = 0.85$); and 70 (68.6%) and 68 patients (67.6%) on the twentieth day after treatment ($p = 0.46$) in the groups treated with betadine and clotrimazole, respectively. The response to treatment was thus not significantly different in the two groups.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.04.004>

[☆] Como citar este artigo: Mofatteh MR, Yazdi ZN, Yousefi M, Namaei MH. Comparison of the recovery rate of otomycosis using betadine and clotrimazole topical treatment. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:404–9.

* Autor para correspondência.

E-mail: mhnamaei@hotmail.com (M.H. Namaei).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS CHAVE

Otomiose;
Betadina tópica;
Clotrimazol tópico;
Taxa de recuperação

Conclusion: In the present study the efficacy of betadine and clotrimazole was the same for the treatment of otomycosis. The result of this study supports the use of betadine as an effective antifungal in otomycosis treatment, helping to avoid the emergence of resistant organisms.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Comparação da taxa de recuperação de otomicose com o uso de tratamento tópico com betadina e clotrimazol

Resumo

Introdução: A otomicose é uma das doenças comuns associadas a muitas complicações, como envolvimento da orelha interna e mortalidade em casos raros. O tratamento da otomicose pode ser realmente desafiador e requer um acompanhamento rigoroso. As opções de tratamento para otomicose podem incluir desbridamento local, agentes antifúngicos locais e sistêmicos e uso de antissépticos tópicos, os medicamentos tópicos recomendados para o tratamento da otomicose. **Objetivo:** Comparar a taxa de recuperação de otomicose utilizando dois métodos terapêuticos de betadina tópica (povidona-iodo) e clotrimazol.

Método: Neste ensaio clínico simples cego, 204 pacientes com otomicose foram selecionados utilizando-se método de amostragem de não probabilidade conveniente e randomizados para dois grupos de tratamento, com betadina tópica e com clotrimazol (102 pacientes em cada grupo). A resposta ao tratamento foi avaliada aos 4, 10 e 20 dias após o tratamento. Os dados foram analisados utilizando o teste *t* independente, qui-quadrado e teste de Fisher no *software* SPSS v.18, com nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados: Os resultados mostraram que dos 204 pacientes com otomicose, os tipos de fungos isolados incluíram *Aspergillus* em 151 casos (74%) e *Candida albicans* em 53 pacientes (26%). No quarto dia após o tratamento, 13 pacientes (13,1%) no grupo tratado com betadina e 10 pacientes (9,8%) no grupo tratado com clotrimazol apresentaram boa resposta ao tratamento ($p = 0,75$). Uma boa resposta ao tratamento foi relatada para 44 (43,1%) e 47 pacientes (46,1%) no décimo dia após o tratamento ($p = 0,85$); e 70 (68,6%) e 68 pacientes (67,6%) no vigésimo dia após o tratamento ($p = 0,46$) no grupo tratado com betadina e clotrimazol, respectivamente. Assim, a resposta ao tratamento não foi significativamente diferente nos dois grupos.

Conclusão: No presente estudo, a eficácia da betadina e do clotrimazol foi a mesma no tratamento da otomicose. O resultado deste estudo apoia o uso de betadina como um antifúngico eficaz no tratamento da otomicose que pode ajudar a evitar o surgimento de organismos resistentes.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A infecção da orelha externa é uma inflamação comum do meato acústico externo e aurícula que ocorre devido a vários fatores locais ou como uma manifestação de uma doença sistêmica. Cerca de 10% das pessoas apresentam infecção da orelha externa em suas vidas, 90% das quais é unilateral.^{1,2} A infecção fúngica do meato acústico externo (otomicose) é uma doença comum, representa de 9%^{3,4} a 27,2%⁵ dos pacientes com sinais e sintomas de otite média externa encaminhados aos centros de otorrinolaringologia. A infecção fúngica é também a causa de mais de 30% dos pacientes com secreção na orelha e é a causa comum de resistência ao tratamento da otite externa.⁶ A otomicose pode ocorrer por vários fatores predisponentes, inclusive corpos estranhos no canal auditivo, inserção traumática de partículas de madeira, materiais vegetais e sujeira,

arranhões e manipulação do meato externo com equipamento não esterilizado, moradia em áreas com poeira ou atmosfera úmida, umidade do canal auditivo após natação e banho, infecção fúngica ungueal e lesões dermatofíticas ao redor da orelha.^{7,8}

A otomicose está associada a muitas complicações, como envolvimento da orelha interna e mortalidade em casos raros. A formação de bola fúngica ou massa fúngica de micélios, células epiteliais e cerume no canal auditivo pode ser causa de perda auditiva. A pele do pescoço e a cartilagem da orelha também são afetadas em casos de infecções agudas. Em casos crônicos, pode ocorrer o aparecimento de um falso véu de levedura em cores diferentes (depende do tipo de fungo) no meato externo. A micose pode ter um mau prognóstico em indivíduos imunocomprometidos, especialmente nos casos de imunodeficiência celular e neutropenia. A doença apresenta muitos desafios, tanto para os pacientes

como para os especialistas em otorrinolaringologia, e pode apresentar recorrência apesar do tratamento e acompanhamento em longo prazo.⁹⁻¹¹

A base principal do tratamento da otomicose é a remoção de detritos visíveis e elementos fúngicos. Os medicamentos tópicos recomendados para o controle dessa condição incluem esteroides, antissépticos, soluções ácidas, agentes antifúngicos e secativos. Os medicamentos antifúngicos para otomicose nem sempre curam a doença.^{12,13} O uso de ácido bórico em uma solução alcoólica no tratamento dessa doença está associado a uma taxa de recorrência de 23%. Além disso, o uso de soluções antifúngicas, como clotrimazol ou nistatina, pode ser eficaz no tratamento de infecções por *Candida*, mas as infecções por *Aspergillus* dificilmente respondem a esses medicamentos.^{14,15} Talvez pelo fato de uma ampla gama de fungos já ter sido relatada como causadora de otomicose, a espécie mais comum é o *Aspergillus*. Portanto, é necessário um esquema de tratamento adequado. Além disso, o uso intenso e desnecessário de medicamentos antibacterianos no tratamento de otite média e externa pode causar um supercrescimento fúngico nessa região. Desse modo, um dos efeitos adversos do uso abusivo de antibióticos de amplo espectro possa ser o supercrescimento secundário de fungos e o aumento da prevalência de otomicose.^{16,17}

Dada a importância do tratamento da otomicose como um dos desafios enfrentados pelos especialistas em otorrinolaringologia, este estudo teve como objetivo comparar a taxa de resolução de otomicose com betadina e clotrimazol tópicos.

Método

Grupo de estudo

Este ensaio clínico simples cego foi feito em 204 pacientes com diagnóstico definitivo de otomicose. Após a aprovação do Comitê de Ética da Universidade do Registro Iraniano de Ensaios Clínicos pelo número (IRCT2014123020484N1), os participantes foram selecionados dentre os que foram encaminhados para a clínica otorrinolaringológica dos Hospitais Imam Reza e Vali-Asr da Birjand University of Medical Sciences durante os primeiros seis meses de 2014. Pacientes com sinais clínicos, inclusive dor, prurido, massa no meato acústico externo, sensação de orelha tampada associada a perda auditiva e secreção, foram considerados suspeitos de otomicose. Os objetivos da pesquisa foram explicados aos participantes e eles foram recrutados, caso estivessem dispostos a participar do estudo e não tivessem algum dos critérios de exclusão, como: otite média com restrição do meato externo, secreção crônica de orelha, história de cirurgia otológica prévia, história de tratamento com agentes antifúngicos e corticosteroides e anomalias da orelha externa.

Após o registro das características demográficas como idade e sexo e a obtenção de consentimento informado, 204 pacientes com otomicose foram incluídos no estudo e recrutados em um dos dois grupos de tratamento (102 em cada), por randomização bloqueada. Todos os 204 pacientes inscritos assinaram o termo de consentimento informado.

Coleta de amostra

As amostras foram coletadas do material presente no meato acústico por meio de um espéculo especial. Além disso, na presença de pus e muco, esses também foram separados em um recipiente estéril e enviados para laboratórios especializados de micologia da Birjand University of Medical Sciences (BUMS).

Investigação micológica

Em laboratório, as amostras foram avaliadas pelo especialista em microbiologia com o método KOH e a presença de elementos fúngicos foi considerada como diagnóstico definitivo de otomicose.

Uma porção da amostra foi espalhada sobre uma lâmina de vidro limpa para exame direto e outra amostra inoculada no agar de dextrose Sabouraud (Merck, Alemanha) suplementado com meio de cloranfenicol (Fina Daru, Irã) para crescimento fúngico. As placas foram incubadas à temperatura ambiente durante duas semanas. Os fungos foram identificados por procedimentos padrão.¹⁸ Além disso, usaram-se também tubos germinativos de soros humanos e produção de vesículas em ágar de farinha de milho (Merck, Alemanha) suplementado com Tween 80 (Sigma-Aldrich, Alemanha), para a identificação das leveduras.

Taxa de resolução da otomicose

No estudo, um grupo de pacientes foi tratado com povidona-iodo de modo que em cada visita a orelha do paciente foi lavada pelo médico com 10 mL de solução de betadina a 10% com uma seringa. O outro grupo recebeu oito gotas de clotrimazol antifúngico, a cada oito horas. Os pacientes foram examinados em quatro, 10 e 20 dias após o tratamento por um especialista otorrinolaringologista que não sabia sobre o tipo de tratamento. No estudo, os pacientes foram categorizados em três grupos com base na resposta clínica: boa resposta (meato externo e membrana timpânica secos e ausência de secreção), resposta parcial (pouca secreção, não seca) e ausência de resposta (hipersecreção na região externa do canal auditivo). Em resposta completa, o tratamento foi descontinuado e continuou de outro modo. Finalmente, os que não responderam foram considerados resistentes ao tratamento no 20º dia e o esquema de tratamento continuou com tolnaftato e violeta de genciana.

Análise estatística

No presente estudo, para analisar os dados descritivos, as tabelas e os gráficos de frequência de distribuição e para a parte inferencial, os testes *t* independente, qui-quadrado e exato de Fisher foram usados no *software* SPSS v.18. O nível significativo foi considerado em $p < 0,05$.

Resultados

Neste estudo, de 204 pacientes com otomicose foram investigados em dois grupos de tratamento de betadina ou clotrimazol (102 em cada). Dos pacientes com otomicose,

Tabela 1 Comparação das características demográficas e distribuição de fungos em pacientes com otomicose com base no tipo de tratamento

Características demográficas	Grupo da betadina tópica (%)	Grupo do clotrimazol tópico (%)	Valor <i>p</i>
Idade (anos) ^a	38,61 ± 15,45	40,37 ± 16,15	0,43
Sexo			0,40
Masculino	40 (39,2)	46 (45,1)	
Feminino	62 (60,8)	56 (54,9)	
Agente fúngico			0,63
<i>Aspergillus</i> spp.	77 (75,4)	74 (72,5)	
<i>Candida albicans</i>	25 (24,5)	28 (27,5)	

^a Valores na tabela são média ± DP.

Tabela 2 Comparação de resposta ao tratamento no quarto, décimo e 20º dia após o tratamento em pacientes com base no tipo de tratamento

Curso do tratamento	Tipo de tratamento	Resposta ao tratamento			Valor <i>p</i>
		Sem resposta (%)	Resposta parcial (%)	Boa resposta (%)	
4 dias	Betadina ^a	31 (31,3)	55 (55,6)	13 (13,1)	0,75
	Clotrimazol	32 (31,4)	60 (58,8)	10 (9,8)	
10 dias	Betadina	8 (7,8)	50 (49)	44 (43,1)	0,85
	Clotrimazol	9 (8,8)	46 (45,1)	47 (46,1)	
20 dias	Betadina	13 (12,7)	19 (18,6)	70 (68,6)	0,46
	Clotrimazol	9 (8,8)	25 (24,5)	68 (66,7)	

^a Três pacientes não compareceram no quarto dia após o tratamento.

86 (42,15%) eram do sexo masculino e 118 (57,85%) do feminino. A média de idade dos pacientes nos dois grupos tratados com betadina ou clotrimazol foi de 38,61 ± 15,45 e 40,37 ± 16,15 anos, respectivamente. Neste estudo, *Aspergillus* spp. foi responsável por 75,4% e *Candida albicans* por 24,5% de otomicose no grupo de pacientes tratados com betadina. Entretanto, a prevalência de *Aspergillus* spp. e *Candida albicans* foi relatada para 72,5 e 27,5% dos pacientes com otomicose tratados com clotrimazol.

Em geral, o estudo não mostrou diferença significativa em relação à idade ($p=0,43$), ao sexo ($p=0,4$) e ao agente causal de otomicose ($p=0,63$) entre dois grupos, de betadina e clotrimazol (tabela 1).

No estudo, a taxa de resolução da otomicose foi avaliada nos dois grupos de tratamento, de betadina e clotrimazol. Os resultados demonstraram que no quarto dia após o tratamento, 13 pacientes (13,1%) no grupo tratado com betadina e 10 (9,8%) no grupo tratado com clotrimazol apresentaram boa resposta ao tratamento ($p=0,75$). Entretanto, uma boa resposta ao tratamento foi relatada para 44 (43,1%) e 47 pacientes (46,1%) no décimo dia após o tratamento ($p=0,85$); e 70 (68,6%) e 68 pacientes (67,6%) no vigésimo dia após o tratamento ($p=0,46$) no grupo tratado com betadina e clotrimazol, respectivamente. Vale ressaltar que em nenhum dos pacientes tratados com betadina foram observados quaisquer efeitos colaterais.

Em nosso estudo, não houve diferença estatisticamente significativa em termos de resposta ao tratamento no quarto, décimo e 20º dia após o tratamento entre os dois

grupos de tratamento, de betadina ou clotrimazol ($p < 0,05$) (tabela 2).

Discussão

A otomicose é uma doença comum e pode estar associada a várias complicações, como o envolvimento da orelha interna e mortalidade em casos raros. A doença apresenta muitos desafios, tanto para os pacientes como para os especialistas em otorrinolaringologia, e pode apresentar recorrência a despeito do tratamento e acompanhamento em longo prazo.^{9,11}

Os resultados deste estudo mostraram que entre 204 pacientes com otomicose, *Aspergillus* spp. foi responsável por 74% (151 casos) e *Candida albicans* por 26% (53 pacientes) das infecções. Segundo Pradhan et al., em 2003 as espécies de *Aspergillus* e *Candida albicans* foram relatadas como as mais comuns em fungos isolados de pacientes com otomicose.¹⁹ O estudo feito por Satish et al. mostrou que a espécie *Aspergillus* (77%) era o fungo mais comumente isolado no grupo imunocompetente, enquanto *Candida* (53,4%) era mais comumente isolada em pacientes imunocomprometidos.²⁰ Em outro estudo com 95 pacientes suspeitos de infecção fúngica, 72 casos de culturas fúngicas foram positivos e *Aspergillus* foi identificado como o fungo mais comum cultivado em cultura (41,1%) seguido de *Candida albicans*, com prevalência de 8,2%.²¹ Os resultados do nosso estudo foram compatíveis com os resultados

anteriormente mencionados. As espécies de *Aspergillus* são uma das causas mais comuns de infecções fúngicas invasivas oportunistas, especialmente a otomicose. Isso pode ser devido à sua alta prevalência na poeira e da natureza ácida do canal auditivo, já que as espécies de *Aspergillus* crescem em pH 5 a 7.²²

Após a conclusão do tratamento no presente estudo, os resultados mostraram que no quarto dia após o tratamento 55,6% e 58,8% dos pacientes tratados com betadina e clotrimazol apresentaram resposta parcial ao tratamento, respectivamente. Além disso, no décimo dia após o tratamento, 49% dos pacientes tratados com povidona-iodo tiveram resposta parcial ao tratamento e 46,1% dos pacientes tiveram uma boa resposta ao tratamento com clotrimazol. Finalmente, no 20º dia após o tratamento, 68,6% dos pacientes tratados com betadina e 66,7% dos pacientes tratados com clotrimazol apresentaram uma boa resposta ao tratamento. Em geral, no nosso estudo não houve diferença estatisticamente significativa em termos de resposta ao tratamento no quarto, décimo e 20º dia após o tratamento entre dois grupos de tratamento de betadina e clotrimazol. Com relação aos efeitos dos antifúngicos sobre a otomicose, vários estudos foram conduzidos até o momento. Em um estudo clínico randomizado isolado, o efeito de betadina a 7,5% em comparação com clotrimazol a 1% e lignocaina foi avaliado em otomicose. Após o período de tratamento, no grupo de pacientes de betadina, as manifestações de prurido, secreção, plenitude auricular, zumbido e surdez melhoraram em 83,3%, 97,1%, 83,3%, 91,7% e 91,7% dos casos e a dor na orelha melhorou em 100% dos casos. Em pacientes tratados com gotas de clotrimazol e lignocaina, os sintomas de prurido, secreção de orelha e plenitude foram curados em 93,3%, otalgia em 86,7% e zumbido em 100% dos casos.²³ Em outro estudo, o efeito terapêutico da pomada de miconazol e das gotas de clotrimazol foi comparado em pacientes com otomicose. Todos os pacientes foram examinados quanto à resposta ao tratamento uma e duas semanas após. Os resultados da análise final mostraram que não houve diferença em termos de resposta ao tratamento entre dois grupos de tratamento.²⁴ Stern et al. demonstraram que o clotrimazol foi eficaz contra a maioria das leveduras e dos fungos, mas o tolnafato não teve impacto na otomicose.²⁵ Em outro estudo, o clotrimazol e o econazol foram introduzidos como fármacos de escolha no tratamento da otomicose.²⁶

De acordo com as questões mencionadas anteriormente, pode-se afirmar que o tratamento da otomicose é hoje um dos desafios enfrentados pelos especialistas em otorrinolaringologia, uma vez que grande número de infecções fúngicas de orelha externa é resistente aos fármacos antifúngicos disponíveis. O tratamento da otomicose necessita de detecção precoce sobre a possibilidade de resistência aos medicamentos em infecções crônicas e tratamento oportuno dos pacientes. Deve-se notar que a base do tratamento da otomicose é manter a orelha seca e a higiene da orelha e o protocolo de tratamento adequado devem ser considerados de acordo com os diferentes tipos de fungos causadores da doença e sensibilidade a diferentes fármacos antifúngicos.^{16,27} Em nosso estudo, clotrimazol e povidona-iodo foram usados como dois esquemas de medicamentos para tratamento de otomicose. O clotrimazol é um medicamento que contém grupos azol que é usado para tratar

infecções. A betadina é também um remédio para infecções que é facilmente acessível e seu efeito foi estabelecido em otite média crônica supurativa, que é um dos fatores predisponentes de otomicose. Esse fármaco é uma substância estável e barata e a resistência bacteriana e fúngica a ele ainda não foi relatada. Portanto, a betadina é a uma boa opção para o tratamento da otomicose nos países em desenvolvimento, devido ao seu baixo custo, eficácia e ausência de ototoxicidade (efeito tóxico sobre a orelha).^{28,29}

Conclusão

De acordo com os resultados, a eficácia dos esquemas de betadina e clotrimazol foi a mesma no tratamento da otomicose. Nossos achados reforçam o uso de betadina para tratamento de otomicose devido à relação custo-efetividade e efeito terapêutico apropriado em espécies de *Aspergillus* e *Candida albicans*, as causas mais comuns de otomicose, além de colaborar no controle do surgimento de organismos resistentes.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimento

Esta pesquisa recebeu apoio da Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Irã (Bolsa n° 657).

Referências

- Ong Y, Chee G. Infections of the external ear. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34:330-4.
- Beers SL, Abramo TJ. Otitis externa review. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20:250-6.
- Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD. *Head & neck surgery-Otolaryngology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Buchman C, Levine J, Balkany T, Lee K. Infections of the ear. *Essential Otolaryngology, Head & Neck Surgery*; 2003. p. 462-511.
- Ho T, Vrabec JT, Yoo D, Coker NJ. Otomycosis: clinical features and treatment implications. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:787-91.
- Moghadam AY, Asadi MA, Dehghani R, Zarei A. Evaluating the effect of a mixture of alcohol and acetic acid for otomycosis therapy. *Jundishapur J Microbiol*. 2010;3:66-70.
- Kazemi A, Majidinia M, Jaafari A, Mousavi SAA, Mahmoudabadi AZ, Alikhah H. Etiologic agents of otomycosis in the North-Western area of Iran. *Jundishapur J Microbiol*. 2015;8:21776.
- Vlastarakos PV, Nikolopoulos TP, Manolopoulos L, Ferekidis E, Kreatsas G. Treating common ear problems in pregnancy: what is safe. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265:139-45.
- Deguine C, Pulec JL. Otomycosis with pus. (*Otoscopy Clinic*). *Ear Nose Throat J*. 2002;8:428-9.
- Pontes ZBVdS, Silva ADF, Lima EdO, Guerra MdH, Oliveira NMC, Carvalho MdFFP, et al. Otomycosis: a retrospective study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75:367-70.
- Munguia R, Daniel SJ. Otopical antifungals and otomycosis: a review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72:453-9.
- Forgie S, Zhanel G, Robinson J. Management of acute otitis media. *Paediatr Child Health*. 2009;14:457-64.

13. Kiakojuri K, Roushan MRH, Sepidgar SAA. Suction clearance and 2% topical miconazole versus the same combination with acidic drops in the treatment of otomycosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007;38:749–53.
14. Ozcan KM, Ozcan M, Karaarslan A, Karaarslan F. Otomycosis in Turkey: predisposing factors, aetiology and therapy. *J Laryngol Otol*. 2003;117:39–42.
15. Brant J, Ruckenstein M. *Infections of the external ear. Cummings otolaryngology: head and neck surgery*. 6th ed Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2015. p. 2115–22.
16. Berjis N, Okhovat SA, Koujani ZS, Baradaran S. Comparing the therapeutic effect of clotrimazole and tolnaftate in treating variety of fungal species producing otomycosis in Alzahra and Kashani Hospitals, Iran. *J Isfahan Med Sch*. 2012;29:1–12.
17. Jackman A, Ward R, April M, Bent J. Topical antibiotic induced otomycosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69:857–60.
18. Fischer F, Cook M, Fischer F, Cook M. Some opportunistic fungi and yeasts and yeast-like fungi. *Fund Diagn Mycol*. 1998;35:225.
19. Pradhan B, Tuladhar NR, Amatya RM. Prevalence of otomycosis in outpatient department of otolaryngology in Tribhuvan University Teaching Hospital, Kathmandu, Nepal. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112:384–7.
20. Satish H, Vishwanatha B, Manjuladevi M. A clinical study of otomycosis. *IOSR J Dental Med Sci (IOSR-JDMS)*. 2013;5:57–62.
21. Kakkar M, Aggarwal AK, Mathur MD. Otomycosis: a clinicomycologic study. *Ear Nose Throat J*. 2000;79:606–9.
22. Yehia M, Al-Habib H, Shehab N. Otomycosis: a common problem in north Iraq. *J Laryngol Otol*. 1990;104:387–9.
23. Philip A, Thomas R, Job A, Sundaresan VR, Anandan S, Albert RR. Effectiveness of 7.5 percent povidone iodine in comparison to 1 percent clotrimazole with lignocaine in the treatment of otomycosis. *ISRN Otolaryngol*. 2013.
24. Alnawaiseh S, Almomani O, Alassaf S, Elessis A, Shawakfeh N, Altubeshi K, et al. Treatment of otomycosis: a comparative study using miconazole cream with clotrimazole otic drops. *J Royal Med Ser*. 2011;18:34–7.
25. Stern JC, Lucente FE, Shah MK. In vitro effectiveness of 13 agents in otomycosis and review of the literature. *Laryngoscope*. 1988;98:1173–7.
26. Bassiouny A, Kamel T, Moawad M, Hindawy D. Broad spectrum antifungal agents in otomycosis. *J Laryngol Otol*. 1986;100:867–73.
27. Kazemi A, Ghiasi S. Survey of otomycosis in north-western area of Iran (1447–2004). *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2005;15:112–9.
28. Jaya C, Job A, Mathai E, Antonisamy B. Evaluation of topical povidone-iodine in chronic suppurative otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:1098–100.
29. Wong CA, Wilson PD, Chew TA. Povidone-iodine in the treatment of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Aust Nz J Obstet Gyn*. 1990;30:169–71.