

## CONTROLE DE QUALIDADE DE SOLUÇÕES NASAIS OBTIDAS EM RESIDÊNCIAS DE VARGEM GRANDE DO SUL – SP

BOVO, Aline Arantes. - Farmacêutica pela Universidade de Araraquara, UNIARA, Araraquara-SP, Brasil.  
MORENO, Andréia de Haro\*. - Docente do Curso de Pós-Graduação, Universidade de Araraquara,  
UNIARA, Araraquara-SP, Brasil.

\*Autor para correspondência e-mail: ahmoreno@uniara.com.br

Recebido em: 08/01/2018  
Aprovação final em: 14/04/2018

### RESUMO

A mucosa nasal possui a função de filtrar, aquecer e umedecer o ar garantindo a proteção do trato respiratório inferior contra micro-organismos, substâncias alergênicas e irritantes. Normalmente a higienização é realizada com solução isotônica de cloreto de sódio a 0,9%, produto de fácil acesso e sem restrições de compra. No entanto, a maioria dos usuários não conhece o modo correto de uso das soluções nasais e acabam introduzindo o gotejador nas narinas. Sabe-se que na mucosa nasal são encontrados diversos tipos de bactérias capazes de provocar a contaminação da solução nasal utilizada, além de transmitir a contaminação a outro indivíduo caso o produto seja de uso compartilhado. O objetivo deste trabalho foi realizar o controle de qualidade microbiológico de soluções nasais em uso quanto à presença de bactérias e fungos. Foram recolhidas amostras de solução nasal utilizadas por 10 voluntários da cidade de Vargem Grande do Sul-SP e avaliadas quanto à contagem de micro-organismos aeróbios viáveis pela técnica de semeadura em profundidade, além de pesquisa e identificação de patógenos específicos, de acordo com a Farmacopeia Brasileira. Os resultados mostraram intenso crescimento de bactérias e fungos (incontáveis colônias), além da presença de micro-organismos patogênicos (*Staphylococcus aureus*) em todas as amostras analisadas. Foi possível concluir que o sistema conservante apresentou baixa eficácia na preservação das formulações durante o período de uso, sendo necessária a conservação do produto em local adequado e evitar o hábito de encostar ou introduzir o gotejador dos frascos de solução nasal diretamente nas narinas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Controle Microbiológico; Solução Nasal; Contaminação Microbiana.

### QUALITY CONTROL OF NASAL SOLUTIONS OBTAINED IN RESIDENCES OF VARGEM GRANDE DO SUL – SP

#### ABSTRACT

The nasal mucosa has the function of filtering, heating and moistening the air, ensuring the protection of the lower respiratory tract against microorganisms, allergens and irritants. Usually the hygiene is performed with an isotonic solution of 0.9% sodium chloride, product of easy access and without purchase restrictions. However, most users do not know the correct way to use nasal solutions and end up introducing the drip into the nostrils. It is known that in the nasal mucosa are found several types of bacteria capable of provoking the contamination of the nasal solution used, besides transmitting the contamination to another individual if the product is of shared use. The **objective** of the study was to examine the microbiological quality control of nasal solutions in use for the presence of bacteria and mold/yeast. **Methods:** Samples of nasal solution used by 10 volunteers from the city of Vargem Grande do Sul-SP were evaluated for the total count of viable aerobic microorganisms using the pour plate technique and evaluation of pathogenic microorganisms according to the Brazilian Pharmacopoeia. The **results** showed intense growth of bacteria and fungi (countless colonies), in addition to the presence of pathogenic microorganisms (*Staphylococcus aureus*) in all samples analyzed. It was possible to **conclude** that the

Controle de qualidade de soluções nasais obtidas...

preservative system presented low efficacy in the preservation of the formulations during the period of use, being necessary the conservation of the product in a suitable place and to avoid the habit of touching or inserting the dropper of the bottles of nasal solution directly into the nostrils.

**KEYWORDS:** Microbiological Control; Nasal Solution; Microbial Contaminations.

#### INTRODUÇÃO

##### Soluções nasais

A mucosa nasal, responsável pelo recobrimento das fossas nasais, é constituída por células ciliadas responsáveis pela filtração, aquecimento e umedecimento do ar e, também, por células caliciformes para a produção de muco (TABARY et al., 2001; PAPSIN & McTAVISH, 2003). A produção de muco (fluido nasal) é influenciada por estímulos de substâncias irritantes, alergênicas e micro-organismos, sendo considerado a primeira defesa contra estes agentes (MARTINS & CUNHA, 2007). Assim, o muco possui a capacidade de aderir partículas inertes e micro-organismos e deslocá-los através da cavidade nasal até a nasofaringe proporcionando a limpeza mucociliar e promovendo a defesa do trato respiratório inferior (COLE, 1998; SZEFLER, 2001; PAPSIN & McTAVISH, 2003; MARTINS & CUNHA, 2007).

No entanto, o excesso de muco acaba ficando alojado nas narinas, principalmente em processos de gripes e resfriados, quando se torna mais espesso e de difícil remoção, facilitando o crescimento bacteriano (VOEGELS et al., 2003). Por esse motivo, manter a higienização da cavidade nasal para manutenção de sua limpeza e umidade é considerada essencial para que o sistema respiratório flua normalmente, seja em adultos ou em crianças (SIH & CAVINATTO, 2013).

Se o transporte de substâncias alergênicas, irritantes e micro-organismos sofrer algum tipo de modificação e, por isso, não puder ser realizado de maneira natural o indivíduo pode apresentar um processo inflamatório. No entanto, a higienização quando realizada de

maneira correta pode proporcionar ao indivíduo melhor qualidade de vida.

Para realizar a higienização nasal são utilizados produtos com função de manter o equilíbrio fisiológico da mucosa nasal, sem interferir no movimento das células ciliadas. Assim, podem ser realizadas lavagens com produtos em *sprays* ou até mesmo em gotas, a fim de remover o excesso de muco ou substâncias que estejam causando o processo inflamatório (PAPSIN & McTAVISH, 2003; BROWN & GRAHAM, 2004).

O uso de soluções salinas para o processo de higienização é responsável por facilitar a fluidez do muco em direção a nasofaringe para sua eliminação, em casos de formação de crostas por poluição ou até mesmo após certos procedimentos cirúrgicos (BROWN & GRAHAM, 2004; SIH & CAVINATTO, 2013).

Além de favorecer o processo de eliminação de secreções, a higienização nasal com soluções salinas pode auxiliar na remoção de mediadores inflamatórios presentes no muco e, desta maneira, proteger a mucosa nasal de processos inflamatórios que podem ocasionar o aparecimento de problemas no trato respiratório, como é o caso da rinosinusite (SIH & CAVINATTO, 2013).

Para a realização da higienização nasal, normalmente é utilizado o soro fisiológico, que consiste em uma solução isotônica de cloreto de sódio a 0,9%, facilmente encontrada em farmácias e drogarias, podendo ser obtida sem nenhum tipo de restrição. Essas soluções devem ser armazenadas em geladeira para evitar a contaminação microbiana, pois os conservantes podem não ser totalmente eficazes no caso de contaminações externas devido ao uso inadequado, como introduzir o conta-gotas do frasco diretamente nas narinas.

Além da solução fisiológica, existem outros produtos comercializados para congestão nasal, contendo substâncias com atividade farmacológica (vasoconstritores) com a finalidade de aliviar o desconforto mais rapidamente (HARDMAN & LIMBIRD, 2012). Quando ocorre um quadro de congestão nasal, a dilatação dos vasos locais nas

narinas e o excesso de muco acumulado provocam o que chamamos popularmente de entupimento, com dificuldade de respirar.

No entanto, se os descongestionantes forem administrados a longo prazo podem provocar danos à mucosa nasal, como a rinite medicamentosa, e interferir na atividade muscular lisa dos vasos, o que gera desconforto mais rapidamente fazendo com que o indivíduo se torne dependente da substância para uma respiração adequada (SOLÉ et al., 2006). Além disso, os vasoconstritores podem até desencadear problemas cardíacos, pois agem simulando o efeito da adrenalina no organismo (HARDMAN & LIMBIRD, 2012).

Existem medicamentos na forma de *spray* nasal contendo substâncias anti-inflamatórias indicadas para o tratamento de rinites, que não provocam dependência e são seguros para a mucosa (VOEGELS et al., 2003). Por isso, é importante que os indivíduos procurem ajuda de profissionais de saúde antes de utilizar qualquer medicamento para o alívio da congestão nasal, com exceção do soro fisiológico.

### Controle de Qualidade Microbiológico

A qualidade microbiológica de medicamentos está diretamente relacionada ao controle microbiológico destes produtos, ou seja, visa a prevenção de falhas durante as etapas do processo de fabricação evitando a comercialização de produtos inadequados para o consumo humano (PINTO et al., 2003).

A contaminação microbiana dos produtos os tornam impróprios para o uso e sem eficácia devido à perda de estabilidade através de alterações sensoriais, possíveis degradações dos componentes da formulação e até mesmo do próprio princípio ativo, alterações físicas e da aparência como mudança de cor e odor e alteração da viscosidade. Estas alterações podem causar danos à saúde, principalmente se os usuários do produto estiverem com a saúde debilitada por algum motivo (PINTO et al., 2003; SILVA & SILVA, 2011).

Alterações nos valores de pH dos produtos pode

ser indicativo de contaminação microbiana e resultar em perda de estabilidade da formulação, verificada por precipitação ou mudança de coloração de corantes, mudança no odor e até mesmo alteração de viscosidade ou quebra de emulsões (PINTO et al., 2000).

O controle de qualidade de medicamentos para produtos não estéreis deve ser realizado segundo especificações da Farmacopeia Brasileira (2010), que determina o limite microbiano de  $10^2$  UFC/g ou mL para produtos tópicos, incluindo soluções nasais, e ausência de micro-organismos patogênicos, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

O ensaio para verificar presença de micro-organismos aeróbicos viáveis totais é realizado utilizando-se ágar caseína-soja para verificar a presença de bactérias e ágar Sabouraud-dextrose para presença de fungos, segundo a Farmacopeia Brasileira (2010). A pesquisa de micro-organismos patogênicos é realizada utilizando-se meios de cultura seletivos e diferenciais para o isolamento e identificação dos mesmos.

### Contaminação microbiana de soluções nasais durante o uso

Bactérias Gram-positivas pertencentes ao gênero *Staphylococcus* são micro-organismos patogênicos presentes na microbiota normal do ser humano sem apresentar sintomas, porém são responsáveis por um grande número de infecções oportunistas (MARTINS; CUNHA, 2007). Estes micro-organismos são encontrados no intestino, nas mãos, na garganta e nas fossas nasais, sendo este último o principal reservatório (SANTOS et al., 1990).

Por serem encontrados nas fossas nasais, micro-organismos do gênero *Staphylococcus*, principalmente *Staphylococcus aureus*, são potenciais contaminantes de soluções nasais. Neste caso a realização da análise microbiológica de soluções nasais durante o período de uso faz-se necessária para verificar se os conservantes presentes

nas soluções estão sendo eficazes para impedir a proliferação bacteriana, seja de *Staphylococcus aureus* ou de outros micro-organismos que possam estar presentes na flora bacteriana nasal (MARTINS & CUNHA, 2007).

O uso de soluções nasais contaminadas pode ocasionar problemas para a saúde de indivíduos que estejam com a saúde debilitada dificultando a melhora do quadro clínico, principalmente quando há o compartilhamento do produto (FIORENTINO et al., 2008; ROSA et al., 2015). Por esses motivos, é de extrema importância avaliar a qualidade microbiológica de soluções nasais utilizadas rotineiramente, uma vez que sua qualidade microbiana e segurança são necessárias durante o uso a fim de evitar a degradação do produto e garantir a eficácia do mesmo.

### OBJETIVOS

Este trabalho teve como principal objetivo avaliar a qualidade microbiológica de soluções nasais utilizadas por voluntários residentes na cidade de Vargem Grande do Sul-SP, quanto à contagem total de bactérias e fungos e pesquisa de patógenos específicos.

### METODOLOGIA

#### Obtenção das amostras

As amostras de solução nasal foram adquiridas em farmácias, de diferentes marcas. Para a avaliação da qualidade das amostras de solução nasal, 10 voluntários da cidade de Vargem Grande do Sul-SP utilizaram as soluções nasais por 2 semanas. Após, as amostras foram coletadas e transportadas até a cidade de Araraquara-SP em recipiente de isopor a fim de evitar a degradação dos produtos e possíveis contaminações externas. Como controle negativo utilizou-se uma amostra de solução nasal sem uso (lacrada).

#### Preparo das soluções e dos meios de cultura

Para a realização das análises microbiológicas foram utilizados os meios de cultura ágar Caseína-soja (Merck) e ágar Sabouraud (Merck) para a

contagem de bactérias e fungos, respectivamente. Para a pesquisa e identificação de patógenos foram utilizados os meios de cultura caldo lactosado, caldo peptonado, ágar Vogel-Johnson, Cetrimida, Eosina-azul de metileno (EMB), MacConkey e Verde brilhante. Todos os meios de cultura, disponíveis na forma de pó desidratado, foram preparados e esterilizados de acordo com as recomendações do fabricante.

A solução diluente utilizada foi o tampão fosfato pH 7.2, preparado pela dissolução de 0,034 g de fosfato de potássio monobásico (Synth) em 800 mL de água, seguida da adição de 1% de polissorbato 80, com a finalidade de inativar o conservante das amostras. O pH foi conferido com solução de NaOH 0,4%, conforme o procedimento adotado pela FARMACOPEIA BRASILEIRA (2010).

### Execução do ensaio

As amostras de soluções nasais foram diluídas em tampão fosfato pH 7.2 sendo adicionados em tubos de ensaio 9 mL de solução tampão fosfato pH 7.2 e 1 mL da amostra de solução nasal, obtendo-se a diluição  $10^{-1}$  para cada amostra. Para a preparação das diluições foi realizada a assepsia da bancada do fluxo laminar com álcool 70% a fim de evitar o risco de contaminação durante a execução da análise, com o bico de Bunsen mantido aceso durante todo o procedimento.

A diluição contendo cada uma das amostras foi incorporada aos meios de cultura, ágar Sabouraud e ágar Caseína-soja, através da técnica de semeadura em profundidade (*Pour plate*) sendo o ágar preparado e mantido líquido a 45°C para incorporar as amostras. Foram adicionadas alíquotas de 1 mL das diluições  $10^{-1}$  contendo cada amostra para placas de Petri estéreis e, em seguida, foram adicionados 20 mL dos meios de cultura liquefeitos a 45°C sobre as mesmas, seguido da homogeneização das placas em repouso para a solidificação dos meios de cultura. Cada amostra foi avaliada em triplicata para cada meio de cultura utilizado (ágar Caseína-soja e ágar Sabouraud). As placas preparadas com ágar

Caseína-soja foram incubadas a 30-35° C em estufa (Quimis) por 4 dias e, as placas preparadas com ágar Sabouraud, em temperatura ambiente (20-25°C) em estufa (Quimis) por 10 dias, para pesquisa de bactérias e fungos respectivamente.

Também foi realizada a pesquisa de patógenos específicos, segundo recomendação da FARMACOPEIA BRASILEIRA (2010). Foram preparados caldo lactosado e caldo peptonado para a etapa de enriquecimento, adicionados de 1,0 mL de cada diluição a 10,0 mL de caldo. Após os tubos foram incubados a 30-35° C por um período de 48 horas. Em seguida, foi realizado repique do caldo lactosado para ágar MacConkey e ágar BEM (pesquisa de *Escherichia coli* e *Salmonella* sp) e do caldo peptonado para ágar Vogel-Johnson e ágar Cetrimida (pesquisa de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*). Após um período de 48 horas de incubação a 30-35°C, as placas foram avaliadas quanto ao aparecimento de colônias características.

Para verificar possíveis alterações físico-químicas nas formulações em decorrência de contaminação microbiana, foram avaliadas as características organolépticas (aspecto, cor e odor) e a determinação do pH das formulações, utilizando peagômetro de bancada (Quimis) devidamente calibrado com tampão pH 4,0 e 7,0 conforme recomendações do fabricante. Os valores de pH das amostras foram obtidos diretamente através da imersão do eletrodo em cada uma das amostras e comparados com o valor obtido para o controle negativo.

#### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as amostras analisadas apresentaram contaminação por fungos e bactérias, em quantidades superiores aos limites microbianos para preparações de uso tópico (solução nasal), com valores acima de 10<sup>2</sup> UFC/mL ou incontáveis colônias, e presença de patógenos (*Staphylococcus aureus*), indicando que as soluções nasais podem ser facilmente contaminadas pelos micro-organismos presentes nas fossas nasais durante o uso ou

compartilhamento do produto (Tabela 1).

Os resultados mostram a necessidade do uso correto das soluções nasais, pois a contaminação se deve provavelmente ao hábito dos usuários inserirem o gotejador do frasco diretamente na narina, o qual vai sofrendo acúmulo de secreção nasal na sua superfície, servindo de fonte de crescimento para os micro-organismos.

Outros estudos realizados com produtos não estéreis também demonstram a necessidade de avaliação microbiológica das formulações durante o uso, uma vez que a contaminação pode estar relacionada a diversos fatores, como manuseio, armazenamento e exposição dos produtos a condições inadequadas, como umidade, luz, calor, dentre outras (FIORENTINO et al., 2008; SILVA & SILVA, 2011; ROSA et al., 2015).

Para avaliar a influência da contaminação microbiana sobre as características físico-químicas das amostras, foram realizadas a avaliação das características organolépticas (aspecto, cor e odor) e a determinação do pH que, de acordo com a literatura, deve ser entre 5.5 a 7.5 (FERREIRA, 2002; AMARAL; VILELA, 2003). Apesar da contaminação microbiana verificada nas amostras utilizadas, os valores de pH não apresentaram variação significativa, a ponto de reprovarem as amostras, embora demonstrem ligeira acidificação após o uso, o que pode ser ocasionado por metabólitos e/ou substâncias liberadas pelos micro-organismos na solução (Tabela 2). Além disso, as amostras analisadas no presente trabalho foram utilizadas por um curto período (1 semana), já demonstrando aparecimento de acidificação, que poderá ser ainda mais intenso caso as amostras sejam utilizadas por semanas ou meses, dependendo da necessidade ou hábito do usuário.

Os valores de pH próximos ao do controle e a ausência de contaminação microbiana são dados indicativos de estabilidade do produto, uma vez que alterações significativas nos valores de pH podem mudar a coloração de corantes, precipitar e/ou degradar substâncias, inclusive princípios ativos. As características organolépticas (aspecto, cor, odor)

das amostras analisadas apresentaram variação quando comparadas com a amostra controle, apresentando ligeira turvação e aparecimento de odor desagradável (Tabela 2).

Os resultados obtidos mediante as análises físico-químicas e microbiológicas, realizadas

neste trabalho indicam que as soluções nasais são formulações facilmente contamináveis por bactérias e fungos ao entrar em contato direto com as fossas nasais, chamando a atenção para a devida orientação e cuidados durante o tempo de uso, a fim de manter sua qualidade microbiológica.

**Tabela 1** – Resultados obtidos na avaliação microbiológica das amostras de solução nasal.

Amostra	Bactérias e fungos (UFC/mL)	Pesquisa de patógenos
Controle	não houve crescimento	ausente
1	maior que 10 <sup>2</sup>	<i>S. aureus</i>
2	maior que 10 <sup>2</sup>	<i>S. aureus</i>
3	maior que 10 <sup>2</sup>	<i>S. aureus</i>
4	maior que 10 <sup>2</sup>	<i>S. aureus</i>
5	maior que 10 <sup>2</sup>	<i>S. aureus</i>
6	maior que 10 <sup>2</sup>	<i>S. aureus</i>
7	maior que 10 <sup>2</sup>	<i>S. aureus</i>
8	maior que 10 <sup>2</sup>	<i>S. aureus</i>
9	maior que 10 <sup>2</sup>	<i>S. aureus</i>
10	maior que 10 <sup>2</sup>	<i>S. aureus</i>

**Tabela 2** – Resultados obtidos na avaliação física e química das amostras.

Amostras	Valores de pH	Aspecto /Odor
Controle	6,90	límpido / praticamente inodoro
1	6,11	turvo / desagradável
2	6,09	turvo / desagradável
3	6,08	turvo / desagradável
4	6,14	turvo / desagradável
5	6,00	turvo / desagradável
6	6,32	turvo / desagradável
7	6,03	turvo / desagradável
8	6,50	turvo / desagradável
9	6,40	turvo / desagradável
10	6,11	turvo / desagradável

**CONCLUSÃO**

Avaliando os resultados obtidos foi possível verificar que as soluções nasais apresentam-se susceptíveis à contaminação microbiana, seja por fungos ou bactérias, apesar do sistema conservante presente nas amostras, sendo necessária a conservação do produto em local adequado e período de uso reduzido após a abertura da embalagem, além de evitar o hábito de encostar ou introduzir o gotejador dos frascos de solução nasal diretamente nas narinas.

**REFERÊNCIAS**

- AMARAL, M. P. H.; VILELA, M. A. P. **Controle de qualidade na farmácia de manipulação**. 2. ed. Juiz de Fora: Editora da UFJF, 2003.
- BROWN, C. L.; GRAHAM, S. M. Nasal irrigations: good or bad? **Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery**, v. 12, p. 9-13, 2004.
- COLE, P. Physiology of the nose and paranasal sinuses. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 16, p. 25-54, 1998.
- FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5. ed. Brasília: Anvisa, 2010.
- FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. 2 ed. Juiz de Fora, 2002.
- FIorentino, F. A. M.; RICARTE, P. C.; CORREA, M. A.; GIANNINI, M. J. S. M.; ISAAC, V. L. B.; SALGADO, H. R. N. Análise microbiológica de embalagens para o acondicionamento de medicamentos e cosméticos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 5, p. 757-761, 2008.
- HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. (Ed.) **Goodman & Gilman: the pharmacological basis of therapeutics**. 12. ed. New York: McGraw Hill; 2012.
- MARTINS, A.; CUNHA, M. L. R. S. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococci*: epidemiological e molecular aspects. **Microbiology and Immunology**, v. 51, n. 9, p. 787-795, 2007.
- PAPSIN, B., McTRAVISH, A. Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment. **Canadian Family Physician**, v. 49, p. 168-173, 2003.
- PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; OHARA, M. T. **Controle biológico da qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2003.
- ROSA, A. M.; CHANG, M. R.; SPOSITTO, F. L. E.; SILVA, C. G.; MIYAGUSKU, L.; SVERSUT, R. A.; AMARAL, M. S.; KASSAB, N. Análise microbiológica de xampus e cremes condicionadores para uso infantil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 1, p. 43-49, 2015.
- SANTOS, B. M. O.; AGUILLAR, O. M.; TAKAKURA, M. S. Colonização simultânea de *Staphylococcus aureus* na cavidade nasal e mãos de portadores são de um hospital escola. **Revista de Microbiologia**, v. 21, n. 4, p. 309-314, 1990.
- SCHWARB, F. P.; GABARD, B.; BIELI, E.; SCHWARB, S.; SURBER, C. Microbiological quality of topical drug formulations: efficacy of antimicrobial preservation against *Paecilomyces lilacinus*. **Dermatology**, v. 203, n. 3, p. 248-255. 2001.
- SIH, T., CAVINATTO, J. N. A importância da higiene nasal em crianças.. In: \_\_\_\_\_ **VIII Manual de Otorrinolaringologia Pediátrica da IAPO**, 2013. p. 190-198.
- SILVA, M. F., SILVA, L. L. Análise microbiológica de três formulações magistrais. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 6, n. 2, p. 117-130, 2011.
- SOLÉ, D.; MELLO JÚNIOR, J. F.; WECKX, L. L. M.; ROSÁRIO, N. A. II Consenso Brasileiro sobre Rinites. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 29, n. 1, p. 29-58, 2006.
- SZEFLER, S. J. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 108, n. 1, p. S26-S31, 2001.
- TABARY, O.; MUSELET, C.; YVIN, J. C.; VANHOVE, B. H.; PUCHELLE, E.; JACQUOT, J. Physiomer reduces the chemokine interleukin-8 production by activated human respiratory epithelial cells. **European Respiratory Journal**, n. 18, p. 661-666, 2001.
- VOEGELS, R. L., LESSA, M. M., SAKAE, F. A. Rinossinusites. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 8, n. 2, p. 71-78, 2003.