

Irrigação intranasal: avaliação dos efeitos do uso de soluções hidroeletrólíticas na mucosa de ratos

Nasal irrigation: effects of hydroelectrolytic solutions on rats mucosa

Erika Y. C. Viertler¹, José R. G. Testa²,
Plínio F. Morgado³, Rimarcs G. Ferreira⁴

Palavras-chave: líquido da lavagem nasal/química, mucosa nasal/patologia, cloreto de sódio, ratos.
Key words: nasal lavage fluid, nasal mucosa, sodium chloride, rats.

Resumo / Summary

A irrigação intranasal tem grande importância como terapia adjuvante de doenças nasossinusais. Entretanto, faltam estudos que avaliem as alterações histológicas que as diferentes soluções utilizadas podem causar na mucosa do nariz. Objetivo: Analisar os aspectos histológicos da mucosa nasal de ratos após irrigação local com diferentes soluções hidroeletrólíticas. Forma de estudo: Experimental. Material e Método: 120 ratos Wistar foram divididos igualmente em 4 grupos. O grupo número 1 recebeu solução salina a 0,9%. Os grupos 2 e 3 receberam soluções contendo Cloreto de Sódio associado a Cloreto de Potássio e Glicose, em diferentes concentrações. O grupo 4 foi o grupo controle. Duas vezes ao dia, 0,1ml (2 gotas) das soluções foram aplicados na narina esquerda dos ratos, através de uma seringa. Metade dos animais de cada grupo foi sacrificado após a primeira semana e a metade restante após a quarta semana de tratamento. Os fragmentos de mucosa obtidos foram processados e estudados em microscopia óptica, utilizando a hematoxilina e eosina. Resultados: Pôde-se observar que a infiltração de células inflamatórias foi estatisticamente mais intensa no grupo 2, em 1 e 4 semanas de administração das soluções ($p \leq 0,05$), quando comparada ao grupo controle. A formação de glândulas intraepiteliais foi estatisticamente mais evidente no grupo 1, quando comparada aos grupos 3 e 4 ($p \leq 0,05$). Conclusão: A solução salina hipertônica testada causou a menor reação tecidual na mucosa nasal de ratos quando comparada ao grupo controle. Não foram encontradas vantagens na utilização da solução salina a 0,9% em comparação com o uso das demais soluções em estudo.

Nasal irrigation is an important adjuvant therapy for nasosinusitis diseases. Many hydroelectrolytic solutions have been used for it, but studies are lacking to analyze the histological reactions they may cause to the nasal mucosa. Purpose: to examine the histological patterns in nasal mucosa after application of three different hydroelectrolytic solutions. Study design: Experimental. Material and Method: 120 Wistar rats were equally divided into four groups. Group number 1 received a 0.9% saline solution. Group's number 2 and 3 received solutions composed by Sodium Chloride, associated to Potassium Chloride and Glucose in different concentrations. Group 4 was the control group. Twice a day, 0.1ml (2 drops) of the solutions were applied to the rats left nostril, using a bulb syringe. Half of the rats of each group were sacrificed after 1 week and the rest after 4 weeks of nasal irrigation. The collected nasal septal mucosa was studied on H&E stain, under optic microscopy. Results: Inflammatory cell infiltration was statistically more intense for the group 2, in both 1 and 4 weeks of drug administration ($p \leq 0,05$), when compared to the control group. Intraepithelial glandular formation was statistically more evident in the group 1, when compared to the groups 3 and 4 ($p \leq 0,05$). Conclusion: The hypertonic hydroelectrolytic solution tested caused the lowest tissue reaction on rats' nasal mucosa when compared with the control group. No advantages were found in using 0,9% saline solution in comparison with the others solutions tested.

¹ Pós-Graduada do Departamento de Otorrinolaringologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

² Professor Doutor Afiliado da Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica do Departamento de Otorrinolaringologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

³ Doutor em Medicina pelo Departamento de Otorrinolaringologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

⁴ Professor Doutor Adjunto da Disciplina de Patologia Cirúrgica do Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Trabalho vinculado à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

Endereço para Correspondência: Erika Yokoingawa Camargo Viertler - Rua Pintassilgo, 185 apto 174 bloco 2 Moema 04514-030 São Paulo SP
Artigo recebido em 12 de março de 2003. Artigo aceito em 05 de junho de 2003.

INTRODUÇÃO

Infecções do trato respiratório superior, rinossinusites e rinite alérgica estão entre as causas mais frequentes de atendimento médico primário^{1,2}. Quedas do rendimento escolar, da produtividade no trabalho, faltas frequentes, além do alto custo do tratamento que envolve desde o atendimento médico até os medicamentos prescritos, mostram o importante impacto sócio-econômico dessas afecções. Deste modo, diversas terapias adjuvantes vêm sendo utilizadas com o objetivo de auxiliar na obtenção de um tratamento eficaz com diminuição dos custos. Entre elas está a irrigação, a humidificação e a hipertermia nasal^{3,4}.

Os benefícios da irrigação nasal como terapia adjuvante para doenças nasossinusais são conhecidos desde o século XIX. O sucesso consistente obtido nesta época, em pacientes com doenças infecciosas como a sífilis e a tuberculose, acabou prolongando sua utilização durante o século XX⁵. Desde então, médicos do mundo todo têm indicado a irrigação nasal como terapia auxiliar no tratamento de rinosinusites virais e bacterianas agudas^{1-4,6}, crônicas^{2,6,7}, rinite alérgica^{4,8,9}, rinite atrófica e ozena⁸⁻¹⁰, rinite induzida por drogas⁸, outras doenças nasossinusais^{9,11} e no período pós-operatório de cirurgias do nariz e seios paranasais^{2,4,12}.

As vantagens da irrigação nasal incluem limpeza imediata da secreção purulenta e do muco da nasofaringe e possivelmente do óstio dos seios paranasais, restauração da patência nasal, redução do edema de mucosa, coleta de material para estudo diagnóstico viral ou bacteriano e possibilidade de redução do uso de antibióticos. Além dos efeitos de melhora sintomática per se, ainda facilita a aplicação e o acesso de medicamentos tópicos nasais¹³, inclusive aumentando a eficácia dos mesmos⁹. As desvantagens deste procedimento incluem: relutância dos pais ou do paciente ao uso da lavagem nasal e pequeno risco de aspiração do líquido contendo secreção nasal contaminada ou a introdução desta na orelha média através da tuba auditiva¹³. No período pós-operatório de cirurgias nasais, a irrigação nasal resulta em grandes benefícios, uma vez que remove crostas, secreções e debris¹⁴.

Os benefícios e a eficácia da irrigação nasal têm sido comprovados por diversos estudos clínicos, porém a maioria destes trabalhos se baseia no teste de sacarina como forma de avaliar a eficácia da solução em estudo^{11,14-16}. Podemos observar que não existem evidências sobre os efeitos locais deste procedimento, ou seja, pouco se sabe sobre os efeitos na mucosa nasal, causados pelo uso das diferentes soluções para lavagem nasal⁹. Além disso, ainda existem controvérsias em relação aos componentes hidroeletrólíticos das soluções a serem aplicadas, bem como em relação às concentrações mais adequadas das mesmas.

Há necessidade da realização de estudos para avaliar os efeitos locais da utilização de soluções hidroeletrólíticas para irrigação intranasal, visando estabelecer componentes

e concentrações adequadas de cada eletrólito, de forma que possam ser utilizados sem alterar as características morfofuncionais do epitélio do nariz e dos seios paranasais.

O objetivo deste estudo é determinar se as soluções hidroeletrólíticas testadas são adequadas para a utilização em irrigação intranasal, baseando-se nos achados histológicos da mucosa nasal de ratos que foram submetidos a este procedimento.

MATERIAL E MÉTODO

Foram selecionados 120 ratos machos sadios, de linhagem Wistar, de peso aproximado de 300g e de 12 semanas de idade, que foram tratados e mantidos sob as mesmas condições no Biotério Central da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), no Centro de Desenvolvimento de Modelos Experimentais para Medicina e Biologia (CEDEME).

Os animais foram divididos igualmente em quatro grupos: A, B, C e D. O grupo A foi tratado com a solução número 1, composta por cloreto de sódio (NaCl) a 0,9%; o grupo B com a solução número 2, composta por NaCl a 0,6%, cloreto de potássio (KCl) a 0,03% e glicose a 5%; e o do grupo C com a solução número 3, composta por NaCl a 1,2%, KCl a 0,03% e glicose a 1%. Os animais do Grupo D formaram o grupo-controle, mantidos sob as mesmas condições dos demais, porém não recebendo nenhum tipo de tratamento nasal. Cada grupo foi então subdividido igualmente em I e II, conforme o tempo exposição ao estudo, sendo: subgrupo I – exposto durante 1 semana e subgrupo II – exposto a 4 semanas.

Foram instilados, na narina esquerda dos animais, o volume de 0,1ml (2 gotas) de solução, através de uma seringa, em duas sessões diárias, uma no período da manhã e uma no período da noite, sem intervalos ou falhas.

A narina direita foi, inicialmente, reservada para análise como controle (além do grupo-controle nomeado anteriormente como Grupo D). Porém, após ser observado refluxo frequente das soluções aplicadas pela narina contralateral, foi decidido manter a análise dos resultados apenas na narina esquerda.

Imediatamente após o término de cada período de exposição, os animais dos respectivos grupos foram sacrificados e em seguida submetidos a rinotomia mediana para retirada do septo nasal e de sua mucosa correspondente, limitada à fossa nasal esquerda, para análise histopatológica. Os fragmentos de tecido coletados foram fixados em formol a 10% e enviados para o Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo, onde foi feita a macroscopia, com dois cortes transversais no terço médio do septo nasal de cada peça. Em seguida os cortes foram submetidos ao processamento histológico seqüencial. A coloração utilizada foi a hematoxilina e eosina. A avaliação dos cortes histológicos obtidos foi feita através de microscopia

óptica, com microscópio Olympus BX40 (*nº 8f07805*), sempre pelo mesmo observador, que era cego em relação aos grupos em análise. (Figura 1)

Os dois aspectos histológicos estudados foram baseados em alterações epiteliais encontradas em estudos envolvendo mucosa nasal de ratos, ao serem expostos a diferentes estímulos locais¹⁷⁻²⁰. A avaliação dos achados foi realizada a partir de aspectos qualitativos, sendo eles: infiltrado inflamatório e proliferação de glândulas intraepiteliais. (Figura 2 e 3)

RESULTADOS

Foi necessário utilizar um modelo *log-linear* com associação linear para estudar a associação entre o resultado do infiltrado inflamatório ou da proliferação de glândulas intraepiteliais, os grupos e os tempos de exposição.

Ao analisar os resultados inferenciais do estudo do infiltrado inflamatório, foi encontrada uma tendência a diferença entre os grupos ($p=0,1098$). O tempo de exposição não influenciou nesta diferença ($p=0,6209$). Ao comparar os grupos, dois a dois entre eles, obtivemos o resultado mostrado no Quadro 1.

Deste modo, detectou-se uma diferença entre o padrão de comportamento dos grupos 2 e 4 para a resposta apresentada no infiltrado inflamatório, independentemente do tempo de exposição.

No estudo da proliferação de glândulas intraepiteliais, foram encontradas diferenças entre as respostas fornecidas por indivíduos de diferentes tempos de exposição ($p=0,0263$) e diferentes grupos ($p=0,1425$). Ao comparar os grupos, dois a dois entre eles, obteve-se o resultado mostrado no Quadro 2.

Deste modo, detectou-se uma diferença entre o padrão de comportamento dos grupos 1 e 3, e dos grupos 1 e 4, para a resposta apresentada na proliferação de glândulas intraepiteliais, independentemente do tempo de exposição.

DISCUSSÃO

Os efeitos benéficos da irrigação nasal em pacientes com rinosinusites ou em períodos pós-operatórios de cirurgias nasossinusais já são bem conhecidos^{4,7,21,22} e parecem justificar a freqüente indicação da irrigação intranasal. Para realizar o procedimento, são usadas diferentes soluções hidroeletrólíticas, em diversas concentrações e composições, sendo a solução salina a 0,9% a mais freqüentemente recomendada. Em nosso estudo, porém, ao avaliar os efeitos na mucosa nasal devido ao uso desta solução, foram observados efeitos deletérios locais. O grupo 1, que foi tratado solução salina a 0,9% (solução nº 1), foi o que apresentou maior proliferação de glândulas intraepiteliais, sendo a diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos 3 e controle, independente do tempo de expo-

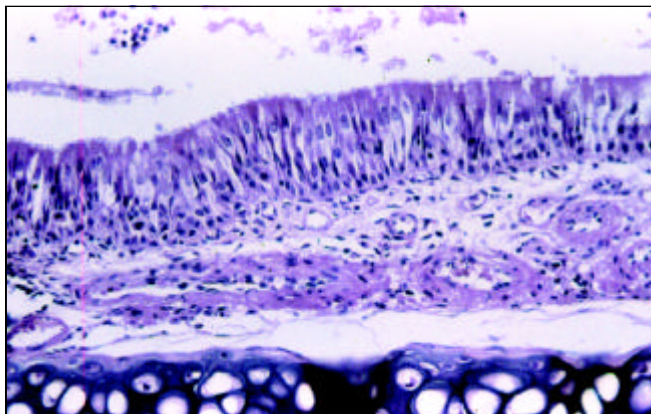


Figura 1. Parede do septo nasal com epitélio colunar pseudoestratificado ciliado, de aspecto normal. Abaixo da submucosa nota-se cartilagem hialina septal. HE, 200x.

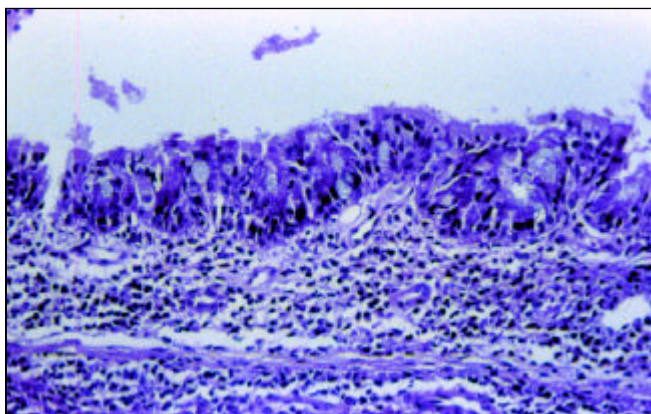


Figura 2. Epitélio colunar pseudoestratificado apresentando aspecto anfractuoso focal, leve espessamento à custa de discreta proliferação glanduliforme. Na submucosa observa-se moderado infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. HE, 200x.

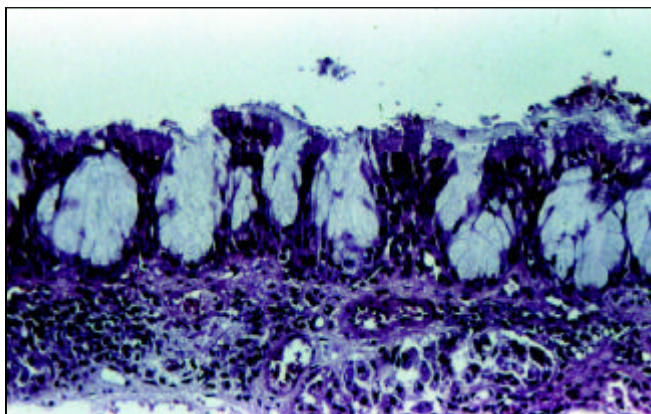


Figura 3. Intensa proliferação de glândulas intra-epiteliais com espessamento do revestimento epitelial. Submucosa apresentando intenso infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. HE, 200x.

Quadro 1. Comparação dos grupos de animais dois a dois, em relação ao infiltrado inflamatório.

| Grupos comparados | Nível descritivo |
|-------------------|------------------|
| 1 x 2 | 0,1309 |
| 1 x 3 | 0,5815 |
| 1 x 4 | 0,7543 |
| 2 x 3 | 0,4820 |
| 2 x 4 | 0,0447 |
| 3 x 4 | 0,5704 |

Quadro 2. Comparação dos grupos de animais dois a dois, em relação à proliferação de glândulas intraepiteliais.

| Grupos comparados | Nível descritivo |
|-------------------|------------------|
| 1 x 2 | 0,2099 |
| 1 x 3 | 0,0440 |
| 1 x 4 | 0,0289 |
| 2 x 3 | 0,4560 |
| 2 x 4 | 0,8979 |
| 3 x 4 | 0,2803 |

sição. Reação semelhante das células mucosas tem sido relatada em ratos submetidos a tratamentos tópicos nasais com diferentes substâncias^{17,18,20}.

Na tentativa de encontrar uma explicação fisiológica para este resultado, procurou-se analisar a composição de íons presentes no muco, relacionando as diferentes soluções estudadas.

Quando se observa a composição do muco nasal, a solução salina a 0,9% deve ser considerada hipotônica, uma vez que sua osmolaridade é de 300mOsm/l e o muco normal da traquéia do ser humano possui aproximadamente 390mOsm/l²³. Em traquéia de *ferret* (furão), encontrou-se valores aproximados de 340mOsm/l²⁴ e em traquéia de cães, 339mOsm/l²⁵.

Os resultados do presente estudo sugerem que a diferença de tonicidade entre a solução salina a 0,9% e o muco nasal poderia causar um efeito deletério às células, estimulando a proliferação glandular intraepitelial. Trabalhos recentes mostraram diminuição do batimento ciliar de fragmentos de mucosa criopreservada de seio esfenoidal de humanos²⁶ e de traquéia de embrião de galinha²⁷, ao serem expostos a esta solução. Estes resultados talvez possam explicar os resultados clínicos pouco favoráveis, em relação ao *clearance* mucociliar, obtidos por diversos autores ao utilizarem a solução salina a 0,9% para irrigação intranasal em pacientes sem história de doença nasossinusal significativa^{11,14}, pacientes com rinossinusite aguda bacteriana¹⁶ e em período pós-operatório de septoplastia¹².

No entanto, alguns autores não observaram alterações epiteliais semelhantes às encontradas neste estudo, ao avaliarem grupos-controle tratados com solução salina a 0,9%^{18,20}, o que poderia ser explicado pelo pequeno número de indivíduos da amostra²⁰.

Por outro lado, os animais que receberam irrigação nasal com a solução número 3 não apresentaram efeitos adversos deletérios na mucosa nasal, uma vez que, em relação ao grupo controle, não houve diferença na intensidade do infiltrado de células inflamatórias nem na proliferação de glândulas intraepiteliais. Esta solução era hipertônica em relação aos componentes do muco, apresentando osmolaridade de 474mOsm/l. Assim como resultados de trabalhos recentes^{4,11,14,16,21}, os dados deste estudo sugerem que a hipertonicidade seja uma característica desejável para as soluções a serem usadas para irrigação intranasal.

Entretanto verifica-se que, apesar da hipertonicidade ser um fator que aparentemente atue de forma positiva, ela não deve ser muito acentuada, uma vez que alguns trabalhos publicados já demonstraram que soluções com alta hipertonicidade podem causar efeitos locais indesejáveis, como cilioestase reversível em mucosa de seio esfenóide após 5 min de exposição a solução salina a 7%, e cilioestase irreversível após exposição a solução a 14,4%²⁶. Além da diminuição do batimento ciliar, também foi observada disjunção das células epiteliais *in vitro*, em fragmento submetidos a soluções salinas hipertônicas, a 3% e a 7%²⁸. Baseando-se nestes dados, foi utilizada uma solução de características hipertônicas, porém com baixas concentrações salinas.

Os 2 grupos que receberam soluções contendo glicose não apresentaram diferença em relação ao grupo controle no que se refere a proliferação de glândulas intraepiteliais, o que sugere que este componente não influenciou nesta alteração da mucosa. A solução 2 também se apresenta hiperosmolar em relação aos componentes do muco (492mOsm/l), porém mais da metade deste valor é devido à glicose que, em maior concentração, parece ter causado uma irritação local mais acentuada, evidenciada pela maior quantidade de células inflamatórias presentes na mucosa nasal deste grupo, resultado estatisticamente diferente dos demais grupos, inclusive do grupo controle, independente do tempo de exposição. Alguns ratos de laboratório podem apresentar infiltrado inflamatório na mucosa nasal mesmo estando livres de doenças e sem serem submetidos a um experimento¹⁷, porém conforme a exposição a fatores irritantes, estas células tendem a aumentar em número^{18,20}.

O potássio é um íon que está presente nos líquidos intra e extra-celulares, bem como no muco nasal. Soluções contendo potássio, como a solução de Ringer com Lactato (que contém 0,030g de cloreto de potássio em 100ml de solução) e a solução de Locke Ringer (com 0,042g em 100ml) foram usadas em estudos envolvendo mucosa nasal e apresentaram resultados favoráveis^{12,26,29}. Os resultados deste estudo sugerem que a presença deste íon não foi determinante de nenhuma das alterações encontradas na mucosa.

Pôde-se supor, desta forma, que dentre as soluções aqui estudadas, a solução hipertônica, ou seja, a de número 3, é aquela que poderia trazer maiores benefícios em relação aos aspectos aqui discutidos da irrigação nasal, podendo ser usada sem provocar um grau importante de inflamação nasal nem causar uma proliferação de glândulas intraepiteliais significativas, e ao mesmo tempo trazendo os benefícios advindos da irrigação nasal. Estes poderiam ser traduzidos pela melhora mais rápida dos sintomas clínicos dos pacientes, bem como dos aspectos endoscópicos, uma vez que o efeito mecânico desejado da lavagem nasal seria obtido sem efeitos colaterais locais. Porém, para que os benefícios da irrigação nasal com esta solução sejam confirmados, deve ser feito um estudo com seres humanos, no qual sejam observados os efeitos sintomáticos do procedimento.

CONCLUSÕES

A partir da análise dos resultados deste estudo, conclui-se que:

1. A solução salina a 0,9%, ou solução 1, não foi adequada para o uso em irrigação intranasal.
2. A solução hipertônica contendo glicose em maior concentração, ou solução 2, não foi adequada para o uso em irrigação intranasal.
3. A solução salina hipertônica, ou solução 3, foi a que mais favoreceu a função normal da mucosa, mostrando-se adequada para o uso em irrigação intranasal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaliner M. Allergy Care in the Next Millennium: Guidelines for the Specialty. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:729-34.
2. Kaliner M. Medical Management of Sinusitis. *Am J Med Sci* 1998;316(1):21-8.
3. Brook I, Gooch III WM, Jenkins SG, Pichichero ME, Reiner SA, Sher L, Yamauchi T. Medical Management of Acute Bacterial Sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109 Suppl 182(5 Pt 3):2-20.
4. Tomooka, LT; Murphy, C; Davidson, TM. Clinical Study and Literature Review of Nasal Irrigation. *Laryngoscope* 2000;110:1189-93.
5. Burns JL. Nasal Lavage. *J Otolaryngol* 1992;21(2):83.
6. Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia. I Consenso Brasileiro Sobre Rinossinusites. *Rev Bras Otorrinolaringol* 1999;65(3)Supl 9:30 p.
7. Bachmann G, Hommel G, Michel O. Effect of Irrigation of the Nose with Isotonic Salt Solution on Adult Patients with Chronic Paranasal Sinus Disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257(10):537-41.
8. Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia. Consenso Sobre Rinites. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2000;66(3)Supl 10.
9. Nuutinen, J, Holopainen, E, Haahtela, T, Ruoppi, P, Silvasti, M. Balanced physiological saline in the treatment of chronic rhinitis. *Rhinology* 1986;24:265-9.
10. Kern EB. Nasal Obstruction. In: Meyerhoff WL, Rice DH. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992.p.477-506.
11. Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary Clearance and Buffered Hypertonic Saline Solution. *Laryngoscope* 1997;107:500-3.
12. Únal M, Görür K, Özcan C. Ringer-lactate Solution Versus Isotonic Saline Solution on Mucociliary Function After Nasal Septal Surgery. *J Laryngol Otol* 2001;115(10):796-7.
13. Schwartz RH. The Nasal Saline Flush Procedure. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(7):725.
14. Homer JJ, Dowley AC, Condon L, El-Jassar P, Sood S. The Effect of Hypertonicity on Nasal Mucociliary Clearance. *Clin Otolaryngol* 2000;25, 558-60.
15. Taccariello M, Parikh Abhi, Darby Y, Scadding G. Nasal Douching as a Valuable Adjunct in the Management of Chronic Rhinosinusitis. *Rhinology* 1999;37:29-32.
16. Inanh S, Öztürk O, Korkmaz M, Tutkun A, Batman Ç. The Effects of Topical Agents of Fluticasone Propionate, Oxymetazoline, and 3% and 0,9% Sodium Chloride Solutions on Mucociliary Clearance in the Therapy of Acute Bacterial Rhinosinusitis In Vivo. *Laryngoscope* 2002;112:320-5.
17. Kelemen G, Sargent F. Non Experimental Pathologic Nasal Findings in Laboratory Rats. *Archs Otolaryngol* 1946;44(1):24-42.
18. Shimizu T, Takahashi Y, Kawaguchi S, Sakakura Y. Hypertrophic and Metaplastic Changes of Goblet Cells in Rat Nasal Epithelium Induced by Endotoxin. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 53:1412-8.
19. Harkema JR, Morgan KT. Proliferative and Metaplastic Lesions in Nonolfactory Nasal Epithelia Induced by Inhaled Chemicals. In: Jones TC, Dungworth DL, Mohr U. *Respiratory System*. 2nd ed. New York: Springer; 1996.p.3-26.
20. Cho JL, Kwun YS, Jang HS, Kang JM, Won YS, Yoon HR. Long Term Use of Preservatives on Rat Nasal Respiratory Mucosa: Effects of Benzalkonium Chloride and Potassium Sorbate. *Laryngoscope* 2000;110:312-7.
21. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(5):602-5.
22. Wiikmann C, Chung D, Lorenzetti F, Lessa M, Voegels R, Butugan O. Comparação entre a Solução Salina Fisiológica e a Hipertônica Tamponada após Cirurgia Endoscópica Nasossinusal. *Arquivos de Otorrinolaringologia (Archives of Otorhinolaryngology)* 2002;6(2):98-102.
23. Matthews LW, Spector S, Lemm J, Potter JL. Studies on Pulmonary Secretions. *Am Rev Respir Dis* 1963;88:199-204.
24. Robinson NP, Kyle H, Webber SE, Widdicombe JG. Electrolyte and Other Chemical Concentrations in Tracheal Airway Surface Liquid and Mucus. *J Appl Physiol* 1989; 66(5): 2129-35.
25. Man SFP, Adams III GK, Proctor DF. Effects of Temperature, Relative Humidity, and Mode of Breathing on Canine Airway Secretions. *J Appl Physiol* 1979;46(2):205-10.
26. Boek WM, Keles N, Graamans K, Huizing EH. Physiologic and Hypertonic Saline Solutions Impair Ciliary Activity in Vitro. *Laryngoscope* 1999;109:396-9.
27. Boek WM, Romeijn SG, Graamans K, Verhoef JC, Merkus FWHM, Huizing EH. Validation of Animal Experiments on Ciliary Function *In Vitro*. II. The Influence of Absorption Enhancers, Preservatives and Physiologic Saline. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999; 119(1):98-101.
28. Min YG, Lee KS, Yun JB, Rhee CS, Rhyoo C, Koh YY, Yi WJ Park KS. Hypertonic Saline Decreases Ciliary Movement in Human Nasal Epithelium in Vitro. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2001;124(3):313-6.
29. Merkus P, Romeijn SG, Verhoef JC, Merkus FW, Schouwenburg PF. Classification of Cilio-Inhibiting Effects of Nasal Drugs. *Laryngoscope* 2001;111(4 Pt 1):595-602.