



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE  
MATERIAIS**

**BIOMATERIAIS DE USO INTRANASAL: CARACTERIZAÇÃO DE  
CELULOSE MICROCRISTALINA**

**MARCUS ALEXANDRE SODRÉ**

*Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciência e Engenharia  
de Materiais como requisito parcial  
à obtenção do título de MESTRE EM  
CIÊNCIA E ENGENHARIA DE  
MATERIAIS.*

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinícius Lia Fook

Campina Grande  
Agosto/2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE  
MATERIAIS



FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL DA UFCC

S679b Sodré, Marcus Alexandre.  
Biomateriais de uso intranasal: caracterização de celulose microcristalina /  
Marcus Alexandre Sodré. – Campina Grande, 2012.  
79 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais), Universidade  
Federal de Campina Grande, Centro de Ciências e Tecnologia.  
Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinícius Lia Fook.  
Referências

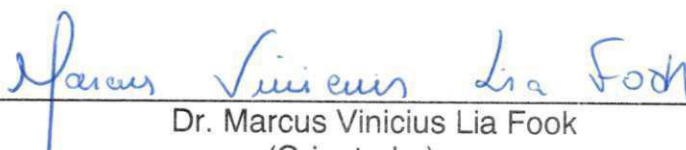
1. Celulose Microcristalina. 2. Caracterização. 3. Biomateriais. I.  
Título.

CDU 620.1(043)

**BIOMATERIAIS DE USO INTRANASAL: CARACTERIZAÇÃO DE CELULOSE  
MICROCRISTALINA.**

**Marcus Alexandre Sodré**

Dissertação Aprovada em 26/10/2012 pela banca examinadora constituída dos seguintes membros:



---

Dr. Marcus Vinicius Lia Fook  
(Orientador)  
UAEMat/UFCG



---

Dr. Reginaldo Severo de Macedo  
(Examinador Interno)  
UAEMa/UFCG



---

Dr<sup>a</sup>. Maria Roberta de Oliveira Pinto  
(Examinadora Externa)  
UEPB

## 1. DADOS PESSOAIS

Nome: Marcus Alexandre Sodré

Filiação: Hélio Roberto Sodré e Maria Odete Ribeiro Sodré.

Nascimento: 22/10/1966

Carteira de Identidade: 285694613, SSP/SP

C.P.F.: 738732844-72

Endereço Residencial: Avenida Hilton Souto Maior, 6501, Condomínio Porta do Sol, Bairro Portal do Sol, Joao Pessoa.

## 2. FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

- |             |  |
|-------------|--|
| 2010 – 2012 | Mestrado em Ciências e Engenharia de Materiais<br>Universidade Federal de Campina Grande<br>Titulo: Biomateriais de Uso Intranasal: Caracterização de Celulose Microcristalina<br>Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinicius Lia Fook |
| 1995        | Especialização em Otorrinolaringologia<br>Nucleo de Otorrinolaringolia de São Paulo.   |
| 1993        | Especialização em Infectologia<br>Hospital Heliópolis – São Paulo.   |
| 1985 – 1991 | Graduação em Medicina.<br>Universidade Federal da Paraiba.   |

## DEDICATÓRIA

Ao Nosso Senhor Jesus que é o farol da humanidade.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais Maria Odete e Hélio Sodré pelo exemplo e acesso ao estudo.

À Cristiane, minha esposa, por me ajudar nesta missão de ser médico e pai.

Ao Lucas, Beatriz, Isabela e Sofia, meus filhos, por compreender minhas ausências e limitações.

Ao Dr. Marcus Vinícius, professor, orientador e amigo, pela oportunidade de estarmos juntos mais uma vez.

À Professora Rita de Cássia Leal pela competência e apoio, fundamentais na realização deste trabalho.

## RESUMO

A rinosinusopatia é uma doença que pode ser clinicamente definida como uma resposta inflamatória da membrana mucosa que reveste estruturas anatômicas e funcionais da cavidade nasal e dos seios da face. Vários tratamentos buscam evitar o início da crise, isto é, o tratamento preventivo que consideramos como sendo o tratamento ideal e o pó de celulose tem se destacado na busca por opções destes tratamentos, apresentando ausência de efeitos adversos ou reações colaterais e com resultados positivos. A proposta deste trabalho foi caracterizar a celulose microcristalina (MCC) de uso intranasal comercializada em nosso país destinado ao tratamento das RA. A pesquisa destinou-se à caracterização físico-química da MCC foi desenvolvida no Laboratório CERTBIO (Laboratório de Desenvolvimento e Avaliação de Biomateriais). A composição química e a estrutura cristalográfica foi comprovada nos ensaios de FTIR, EDS e DRX, nos quais podemos concluir que o material trata-se de um derivado de celulose. Nas análises por microscopia, a MCC apresenta-se como um pó cristalino branco. Pode-se observar o pequeno aspecto fibroso das partículas. As partículas agregadas de celulose microcristalina têm uma morfologia única na forma de bastonetes, proporcionando maior compressibilidade. Através desta análise pode-se observar a presença de partículas variando de 5 a 100 $\mu$ m. A observação do material em estudo e a sua caracterização nos favorece o conhecimento de sua estrutura e propicia que o material passa a ser passível de desenvolvermos tecnologia nacional que nos habilite a produzir este material com técnica nacional e de baixo custo, o que facilitaria o acesso da população de baixa renda ao tratamento bem como à prevenção das crises recorrentes tão comuns nestes casos.

Palavras-chave: Celulose Microcristalina, Caracterização, Biomateriais.

## ABSTRACT

The rhinosinusopathy is a disease that can be clinically defined as an inflammatory response of the mucous membrane lining anatomical and functional structures of the nasal cavity and paranasal sinuses. Various treatments seek to avoid the onset of the crisis, ie, the preventive treatment we consider to be the ideal treatment and cellulose powder has excelled in the search for treatments of these options, with no adverse effects or side reactions and with positive results. The purpose of this study was to characterize the microcrystalline cellulose (MCC) for intranasal use sold in our country for the treatment of RA. The survey targeted the physicochemical characterization of the MCC was developed in the Laboratory CERTBIO (Laboratory of Biomaterials Development and Evaluation). The chemical composition and crystal structure was confirmed in assays FTIR, XRD and EDS, in which the material can be concluded that it is a cellulose derivative. In analysis by microscopy, MCC presents as a white crystalline powder. One can observe small aspect fibrous particles. The aggregate of microcrystalline cellulose particles have a unique morphology in the form of rods, providing greater compressibility. Through this analysis one can observe the presence of particles ranging from 5 to 100 $\mu$ m. The observation of the material under study and its characterization in favor of the knowledge structure and provides the material becomes susceptible to develop domestic technology that enables us to produce this material with national technical and cost, which would facilitate the access of low-income population to treatment and the prevention of recurrent crises so common in these cases.

Key-words: microcrystalline cellulose, Characterization, Biomaterial.



## PUBLICAÇÕES

SODRÉ, M. A.; LEAL, R. C. A.; NASCIMENTO, I.V.S.R.; FOOK, M.V.L.  
**Caracterização de Celulose Microcristalina de Uso Intranasal.** In: I  
Encontro Nacional de Educação, Ciência e Tecnologia/UEPB, 2012, Campina  
Grande/PB.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação de alguns polímeros biodegradáveis de acordo com sua fonte de obtenção. ....	22
Figura 2 - Estrutura da celulose. ....	24
Figura 3 - Metodologia do Trabalho. ....	26
Figura 4 - MO da MCC. Aumento 50x. ....	30
Figura 5 - MO da MCC. Aumento 200x. ....	30
Figura 6 - MEV da MCC. Aumento: 100x. ....	30
Figura 7 - MEV da MCC. Aumento: 1200x. ....	30
Figura 8 - EDX da MCC. ....	31
Figura 9 - Espectro vibracional de IV da MCC. ....	32
Figura 10 - Curva de aquecimento obtida por DSC. ....	33
Figura 11 - DRX da MCC. ....	34

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação das RA's quanto ao tempo de duração.....	20
Tabela 2 - Classificação das RA quanto à qualidade de vida do paciente.....	20
Tabela 3 - Tratamento farmacológico da rinite.....	21
Tabela 4 - Bandas vibracionais de grupos típicos da celulose. ....	33

## ABREVIações

CCT	Centro de Ciências e Tecnologia
DRX	Difração de Raios X
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
FTIR	Espectroscopia do Infravermelho com Transformada de Fourier
MCC	Celulose Microcristalina
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MO	Microscopia Óptica
RA	Rinite Alérgica
UAEm	Unidade Acadêmica de Engenharia de Materiais
UFCG	Universidade Federal de Campina Grande

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>18</b>
3.1	RINOSSINUSITE ALÉRGICA (RA).....	18
3.1.1	Quadro Clínico e Classificação.....	19
3.1.2	Tratamento Farmacológico.....	20
3.2	BIOPOLÍMEROS.....	21
3.2.1	Celulose.....	23
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODO</b> .....	<b>26</b>
4.1	LOCAL DA PESQUISA.....	26
4.2	MATERIAL.....	26
4.3	CARACTERIZAÇÃO DO MATERIAL.....	26
4.3.1	Microscopia Ótica.....	27
4.3.2	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	27
4.3.3	Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (EDS).....	27
4.3.4	Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).....	28
4.3.5	Calorimetria Exploratória Diferencial (DCS).....	28
4.3.6	Difração de raios X (DRX).....	28
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>30</b>
5.1	MICROSCOPIA ÓTICA.....	30
5.2	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA E ESPECTROSCOPIA POR ENERGIA DISPERSIVA DE RAIOS X (EDX).....	30
5.3	ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER.....	32
5.4	CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL.....	33
5.5	DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	34
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>36</b>

REFERÊNCIAS .....	37
-------------------	----

## 1 INTRODUÇÃO

A rinossinusopatia é uma doença que pode ser clinicamente definida como uma resposta inflamatória da membrana mucosa que reveste estruturas anatômicas e funcionais da cavidade nasal e dos seios da face, estes últimos também conhecidos como cavidades paranasais, podendo, este processo inflamatório em determinadas ocasiões, estender-se para o neuroepitélio e osso subjacente (NASPITZ; CRUZ, 2008).

Os otorrinolaringologistas e outros especialistas, como os clínicos gerais, pneumologistas e alergistas também conduzem o diagnóstico e o tratamento do paciente portador de rinossinusopatia. O seu diagnóstico é essencialmente clínico, baseado em sinais e sintomas do paciente associados à evolução temporal da doença (SOLÉ et al., 2006; Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites, 2008).

O significado funcional e adaptativo dos seios paranasais permanece como uma das questões mais intrigantes da evolução. Inúmeras críticas têm sido feitas às hipóteses sobre o significado e a função dos seios paranasais (NEGUS, 1958; RHYS-EVANS, 1992).

Suas funções são bastante discutidas, ainda se tornando ponto de polêmica, porém algumas já estão bem delimitadas: diminuir o peso da parte frontal do crânio, caixa de ressonância da voz, proteção das estruturas intra-orbitais e intracranianas na eventualidade de traumas, absorvendo parte do impacto, contribui para a produção de secreção mucosa, umidifica e aquece o ar inalado e equilibram a pressão na cavidade nasal durante as variações barométricas (espirros e mudanças bruscas de altitude) (BLANEY, 1990).

As rinossinusopatias alérgicas (RA) atingem cerca de 17% da população mundial, independente da faixa etária, sexo ou camada social, se configurando como patologia de impacto mundial, acompanhada de diversos sintomas que causam transtornos ao dia a dia das pessoas que são suscetíveis aos agentes desencadeantes das crises, tais como: obstrução nasal; coriza; espirros; sensação de peso e dor faciais; gotejamento nasal posterior e prurido nasal destacando que a patogênese das RA é multifatorial e envolve uma complexa interação entre mecanismos de defesa do hospedeiro e do agente agressor (BLOMGREN; ALHO; ERTAMA, 2005; SOLÉ et al., 2006).

A RA pode ser considerada a doença de maior prevalência entre as doenças respiratórias crônicas e, apesar de não estar entre aquelas de maior gravidade, é um problema global de saúde pública, também, porque afeta a qualidade de vida dos pacientes e dificulta o controle da asma. A prevalência tem aumentado ao longo dos anos e provavelmente é subestimada, pois muitos indivíduos não a reconhecem como uma doença e não procuram atendimento médico. Por outro lado, os profissionais de saúde frequentemente negligenciam a rinite. Ainda assim, a RA encontra-se entre as dez razões mais frequentes para a procura de atendimento primário à saúde (International Consensus Report, 1994).

O Brasil está no grupo de países que apresentam as maiores taxas de prevalência de asma e de RA no mundo (ASHER et al., 2006).

A mucosa nasal é revestida por epitélio colunar pseudo-estratificado ciliado com pequenas áreas de transição e pelo epitélio olfatório localizado no teto das fossas nasais (LANZA; KENNEDY, 1997).

O revestimento mucoso nasal é rico em células ciliadas cobertas por uma fina camada de muco, o importante tapete mucoso-ciliar, constituído por 95% de água, glicoproteínas (sialomucina, fucomucina e sulfomucina), enzimas (lisozima, lactoferrina), imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM, IgE), restos celulares e apresenta pH ligeiramente ácido (FOKKENS; LUND; MULLOL, 2007).

É importante se destacar a presença do tapete mucociliar porque a depuração do transporte mucociliar é de fundamental na fisiopatologia das RA. As agressões e redução da presença ou da qualidade deste tapete e as alterações da mobilidade ciliar irão criar as condições necessárias para a instalação de processos patológicos. Este fato pode ser causado por vários fatores, entre eles a discinesia ciliar, destruição ciliar transitória ou permanente, infecções agudas e crônicas, processos inflamatórios, desidratação grave, medicação tópica ou sistêmica e fibrose cística (NOYEK et al., 1998).

O tratamento é instituído no sentido de reestabelecer a normalidade da região nasosinusal e também tem por objetivo diminuir a morbidade da doença sinusal e pode incluir terapêutica com antibióticos, anti-inflamatórios, mucolíticos e descongestionantes. Antifúngicos são utilizados frente ao diagnóstico ou suspeita de infecções sinusais fúngicas (SOLÉ et al., 2006; ROSSI; COSTA, 2010; CHAN; KUHN, 2009).



Vários tratamentos buscam evitar o início da crise, isto é, o tratamento preventivo que consideramos o ideal e o pó de celulose tem se destacado na busca por opções destes tratamentos com ausência de efeitos adversos ou reações colaterais e com resultados positivos. Este produto se torna um gel em contato com a umidade presente na mucosa nasal e apresenta características semelhantes ao muco natural. Os estudos disponíveis indicam que a celulose microcristalina (MCC) começa a agir rapidamente e apresentou uma melhora dos sintomas em quase 77% dos pacientes estudados (JOSLING; STEADMAN, 2003).

A MCC é um produto indicado na prevenção da RA sendo composto pela celulose microcristalina que age formando uma camada de gel incolor que simula o muco nasal e atua como um filtro para poeira e microorganismos criando uma barreira entre as substâncias alérgicas e a mucosa nasal (MANTECORP, 2011).

A proposta deste trabalho é caracterizar a celulose microcristalina e avaliar as perspectivas de desenvolver um produto polimérico (biomaterial) destinado ao tratamento das RA que seja produzido com técnica nacional e de baixo custo, o que facilitaria o acesso da população de baixa renda ao tratamento bem como à prevenção das crises recorrentes tão comuns nestes casos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

- Caracterizar um derivado de celulose comercial utilizado no tratamento das doenças nasais e paranasais disponível no mercado.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar mecanismo de tratamento de RA via tratamento nasal;
- Identificar no aspecto físico-químico e morfológico um medicamento comercialmente disponível no mercado;
- Avaliar a perspectiva de desenvolver um produto com um biopolímero natural com tecnologia nacional.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 RINOSSINUSITE ALÉRGICA (RA)

A RA é uma reação inflamatória da mucosa de revestimento nasal e paranasal mediada por imunoglobulinas do tipo E (IgE) após exposição aos alérgenos (BOUSQUET et al., 2001). É caracterizada por obstrução nasal, rinorréia anterior e posterior, prurido nasal e espirros, além de sintomas oculares. É o tipo mais comum de rinite não infecciosa (SOLÉ et al., 2006).

A RA é um problema de saúde global. Pessoas de todo o mundo, de diversos grupos étnicos e todas as idades podem ser acometidos por esta doença. Baseando-se em dados subestimados, as RA acometem 500 milhões de pessoas ao redor do mundo, afetando cerca de 30% a 40% das crianças e 40% dos adultos, adquirindo ainda maior importância por sua relação com a asma (CAUWENBERGE et al., 2005; SOLÉ et al., 2006; BITTAR; CHENG; WECKX, 2007). O controle da via aérea superior tem relação com menor ou maior gravidade do quadro respiratório inferior, isto é, ao nível da traqueia, brônquios e pulmões configurando a teoria das vias aéreas unidas (BITTAR; CHENG; WECKX, 2007).

Sua origem, como na maioria das doenças, é multifatorial, dependendo da interação genética, alimentar, profissional, emocional e ambiental para sua manifestação. Sabemos que se ambos os pais forem alérgicos a chance do filho o ser é de 50% a 70%; se apenas um deles o for, de 30% a 35%, e se nenhum deles o for, de 15%. Os alérgenos mais comumente envolvidos são a poeira doméstica, os fungos e os restos de animais (CHENG; PIZARRO; WECKX, 2005; SOLÉ et al., 2006).

Sendo a mucosa sinusal um *continuum* da mucosa nasal, sua congestão pode causar bloqueio dos óstios sinusais e conseqüentemente o aparecimento de rinosinusite (NOYEK et al., 1998). Em crianças, o quadro de respiração oral associado à RA e/ou hipertrofia adenoamigdaliana tem relação direta com alterações odontológicas e do crescimento craniofacial (SOLÉ et al., 2006).

Apesar da baixa mortalidade associada, sua morbidade é elevada, considerando o prejuízo na qualidade de vida do paciente, pela interferência nas suas atividades diárias de trabalho, lazer e sono (DYKEWICZ; FINEMAN, 1998).

É lícito admitir a RA e a asma como doenças inter-relacionadas e o paradigma da unicidade das vias aéreas abre perspectivas promissoras para o advento de estratégias terapêuticas integradas para estas afecções (CAMARGOS, 2002).

As RA atingem aproximadamente 17% da população mundial, independente da faixa etária, sexo ou camada social, se configurando como patologias de impacto mundial, acompanhadas de diversos sintomas que causam transtornos ao dia a dia das pessoas que são suscetíveis aos agentes desencadeantes das crises, tais como; obstrução nasal, coriza, espirros, sensação de peso e dor faciais, gotejamento nasal posterior e prurido nasal e a patogênese da rinossinusite é multifatorial e envolve uma complexa interação entre mecanismos de defesa do hospedeiro e o agente agressor (SOLÉ et al., 2006).

### **3.1.1 Quadro Clínico e Classificação.**

A classificação da RA depende da duração dos sintomas (Tabela 1), da sua gravidade e também da repercussão ou não da doença na qualidade de vida do paciente (Tabela 2) (Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites, 2008).

Existem diversos tipos de rinossinusopatias e vários diagnósticos diferenciais, que são aqueles quadros patológicos que podem ser confundidos com esta doença, conforme identificado na classificação abaixo, destacamos porém que este trabalho tem seu foco nas rinossinusopatias alérgicas (RA) (NASPITZ; CRUZ, 2008).

As rinossinusopatias podem ser classificadas em: infecciosas (viral, bacteriana, outros agentes); alérgica (RA), (intermitente, persistente); ocupacional (intermitente, persistente); induzida por drogas (aspirina, outros medicamentos); hormonal; outras causas (irritantes, alimentos, emocional, atrófica). Podendo apresentar diagnóstico diferencial das RA's, tais como: RA com ou sem pólipos nasais; Desvio de septo; Conchas hipertróficas; Hipertrofia das adenoides; Variações anatômicas do complexo óstio-meatal; Corpos estranhos; Atresia coanal; Tumores (benignos, malignos); Granulomas; Granulomatose de Wegener; Sarcoidose; Infecciosa; Maligna (carcinoma, esthesioneuroblastoma); Defeitos ciliares e Rinorréia

cérebro espinhal (NASPITZ; CRUZ, 2008; Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites, 2008).

Tabela 1 - Classificação das RA's quanto ao tempo de duração.

<b>Intermitente</b>	<b>Persistente</b>
Menos de 4 dias por semana	Mais de 4 dias por semana
Menos de 4 semanas consecutivas	Mais de 4 semanas consecutivas

FONTE: ROWE, 2000; BOUSQUET et al., 2001.

Tabela 2 - Classificação das RA quanto à qualidade de vida do paciente.

<b>Leve</b>	<b>Moderada/Grave</b>
Sono normal	Sono anormal
Atividade diárias normais	Atividades diárias comprometidas (lazer, escola, trabalho)
Sintomas suportáveis	Sintomas insuportáveis

FONTE: ROWE, 2000; BOUSQUET et al., 2001.

### 3.1.2 Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico a ser instituído depende da classificação da rinite. Na rinite leve intermitente, utiliza-se anti-histamínico H1 oral. A cetirizina é um anti-histamínico de segunda geração que pode ser usado em crianças (a partir de 1 ano) e adultos. A mesma é recomendada como padrão de anti-histamínico pela sua relação eficácia/segurança favorável, testada em todas as faixas etárias. A sua dose habitual é de 10mg/dia, em dose única, em adultos. Em crianças, recomenda-se a dose de 0,25mg/kg duas vezes ao dia, até o máximo de 10mg/dia. A duração do tratamento com anti-histamínicos é a necessária para o controle dos sintomas (CRUZ; ROSÁRIO; TOGIAS, 2004). Outros anti-histamínicos podem ser utilizados.

Na rinite intermitente moderada a grave, utiliza-se corticosteroide nasal (BOUSQUET et al., 2001). A dose recomendada de dipropionato de belcometasona é de 100-400mcg por dia, divididos entre as duas narinas e devendo ser administrados a cada 12 ou 24 horas. Esse corticosteroide, bem como a

triancinolona e a budesonida, está aprovado para o tratamento da rinite de crianças com idade igual ou superior a 6 anos. Todavia, a beclometasona e a budesonida são usadas para o tratamento da asma em lactentes. A mometasona está liberada para o uso a partir dos 2 anos de idade e a fluticasona a partir dos 4 anos, no tratamento da rinite (BOUSQUET et al., 2001; STEVENSON, 2002).

Na rinite persistente leve, o tratamento com anti-histamínico H1 oral (nas doses acima citadas) ou corticosteroide nasal (como citado acima) será suficiente (BOUSQUET et al., 2001).

Na rinite persistente moderada a grave, o corticosteroide nasal (nas doses já citadas) será suficiente. Se os sintomas forem muito intensos, acrescentar anti-histamínico H1 oral (como já citado) e/ou corticosteroide oral (nas doses acima) por poucos dias, no início do tratamento (BOUSQUET et al., 2001).

Na Tabela 3 encontra-se o tratamento farmacológico da rinite.

Tabela 3 - Tratamento farmacológico da rinite.

GRAVIDADE	TRATAMENTO
Intermitente leve	Anti-histamínico oral
Intermitente moderada/grave	Corticosteroide nasal
Persistente leve	Anti-histamínico oral ou corticosteroide nasal
Persistente moderada/grave	Corticosteroide nasal

FONTE: ROWE, 2000; BOUSQUET et al., 2001.

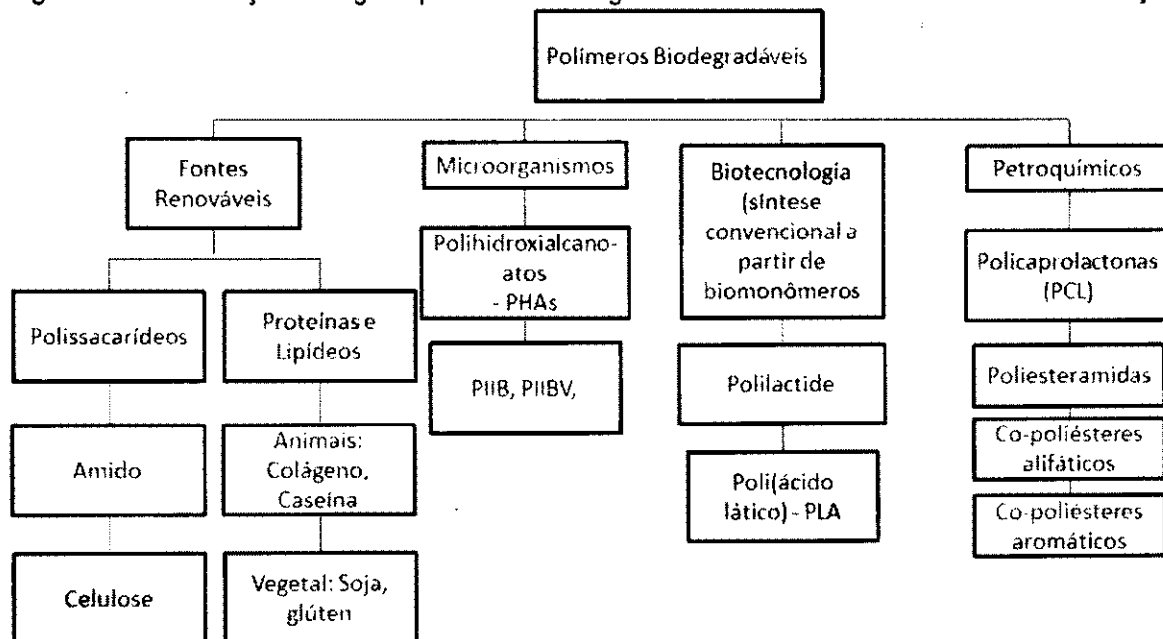
### 3.2 BIOPOLÍMEROS

Dentre as diversas classes existentes no campo dos biomateriais, uma classe promissora vem despertando grande interesse científico e tecnológico nos últimos anos. São os materiais poliméricos, cujas aplicações nas áreas médicas e biotecnológicas apresentam crescimento significativo. Inserido na vasta área dos materiais poliméricos, estão os biopolímeros de origem natural que podem ser biodegradáveis ou não (GRIGOLON, 2001; KHOR; LIM, 2003).

Polímeros biodegradáveis são polímeros nos quais a degradação resulta da ação de microorganismos de ocorrência natural como bactérias, fungos e algas (ASTM, 2004), podendo ser consumidos em semanas ou meses sob condições favoráveis de biodegradação (MOHANTY et al., 2005). Eles podem ser provenientes de fontes naturais renováveis como milho, celulose, batata, cana-de açúcar, ou serem sintetizados por bactérias a partir de pequenas moléculas como o ácido butírico ou o ácido valérico dando origem ao polihidroxibutirato – PHB e ao polihidroxibutirato-co-valerato – PHB-HV, respectivamente, ou até mesmo serem derivados de fonte animal, como a quitina, a quitosana ou proteínas (RAY; BOUSMINA, 2005). Outros polímeros biodegradáveis podem ser obtidos de fontes fósseis, petróleo, ou da mistura entre biomassa e petróleo. Os polímeros biodegradáveis provenientes do petróleo mais conhecidos são as policaprolactonas – PCL, as poliesteramidas, os copoliésteres alifáticos e os copoliésteres aromáticos.

A Figura 1 ilustra um fluxograma classificando alguns polímeros biodegradáveis de acordo com sua fonte de obtenção.

Figura 1 - Classificação de alguns polímeros biodegradáveis de acordo com sua fonte de obtenção.



Fonte: Adaptado BELGACEM; GANDINI, (2008).

Os polímeros naturais ou biopolímeros (seda, celulose, colágenos, gelatina, queratina, e outros) oferecem a vantagem de serem muito parecidos à matriz extracelular nos tecidos vivos, frequentemente sua degradação em ambiente

fisiológico geram debris (fragmentos moleculares) idênticos às substâncias moleculares da matriz extracelular (ECM) natural, as quais o ambiente biológico está preparado para reconhecê-los metabolicamente (RATNER et al., 2004).

Os polímeros naturais a priori apresentam biocompatibilidade relativa, tem baixo custo e podem ser modificados apresentando uma variedade de propriedades químicas, físicas e biológicas (HUTCHENS et al., 2006). São bastante imunogênicos e uma intrigante característica desses polímeros é a sua habilidade de ser degradado naturalmente por enzimas, que é uma garantia que o implante será eventualmente metabolizado através de mecanismos fisiológicos (YANNAS, 2004).

### 3.2.1 Celulose

A celulose é o mais abundante biopolímero encontrado amplamente na natureza para uso comercial (KONTTURI et al., 2005). É o principal componente da biomassa presente na membrana celular (citoesqueleto) dos vegetais.

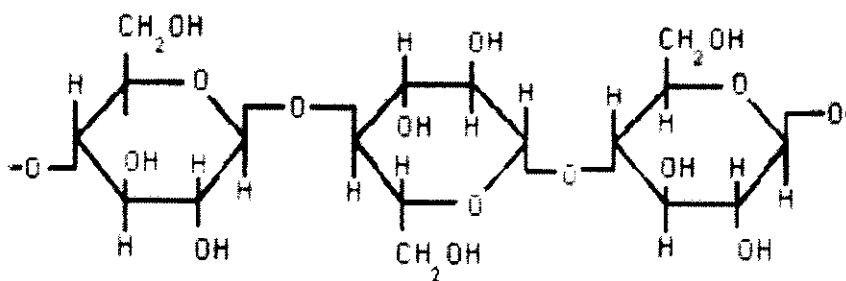
O interesse crescente em fibras naturais como a celulose gerou intensas pesquisas de modo a acontecer um refinamento em sua estrutura e consequentemente em suas propriedades, portanto viabilizando sua aplicação como um biomaterial (GIL; FERREIRA, 2006).

A celulose tem uma estrutura linear ou fibrosa, na qual se estabelecem múltiplas ligações de hidrogênio entre os grupos hidroxilas das distintas cadeias junta postas de glicose (Figura 2), fazendo-as impenetráveis a água, e originando fibras compactas que constituem a parede celular dos vegetais. É um polissacarídeo linear constituído por unidades monoméricas de  $\beta$  (1-4)-Dglucopiranosose (GIL; FERREIRA, 2006).

A celulose possui uma cadeia longa de peso molecular variável, com fórmula empírica  $(C_6H_{10}O_5)_n$ , com um valor mínimo de  $n=200$ .



Figura 2 - Estrutura da celulose.



Fonte: Lemos (2008).

A celulose é um polissacarídeo atualmente amplamente utilizado na área da saúde para produzir membranas de diálise, recobrimento de drogas, coagulantes sanguíneos, testes de gravidez e muitos outros produtos (MIYAMOTO et al., 1989).

A Celulose microcristalina (MCC) é uma forma de celulose não fibrosa, originada da parede celular da fibra vegetal fragmentada em pequenas partículas. É produzida a partir da hidrólise controlada da alfa celulose despolimerizada, empregando soluções diluídas de ácidos minerais. A MCC passou a ser utilizada como excipiente farmacêutico após 1963, esta reúne propriedades diluente-desintegrante. (ENÉZIAM, 1972; DOELKER, 1993; KIBBE, 2000; PASQUALOTO et al, 2005). A MCC apresenta-se como um pó cristalino branco, inodoro, insípido, de fluxo relativamente livre e praticamente isenta de contaminantes orgânicos e inorgânicos. Não tem solubilidade aquosa nem em ácidos diluídos e na maioria dos solventes orgânicos. Dessa forma, apresenta baixa absorção sistêmica após administração oral e, por isso, não apresenta nenhum potencial tóxico ou irritante (KIBBE, 2000; MIHRANYA et al, 2004). Apesar de higroscópica, é estável, quando armazenada em recipientes bem fechados à temperatura ambiente.

Derivados de celulose apresentam um importante potencial de aplicação nas áreas farmacêuticas e biomédicas. Esses derivados são utilizados entre outras aplicações em dispositivos com liberação controlada de fármacos e para bioadesivos (LEVY; PALDI; SHOSEYOV, 2004).

A MCC é utilizada como excipiente de drogas, pois tem elevada capilaridade possuindo grandes quantidades de regiões amorfas, podendo ser facilmente desintegrada. Por ser um material com propriedades inertes ao organismo e apresentar em sua estrutura grande quantidade de poros, é possível que a MCC atue como um filme de proteção e proliferação de células (Suporte para Crescimento

de Tecido) em feridas crônicas principalmente em lesões profundas (PASQUALOTO et al, 2005).

Existem no mercado alguns tipos de MCC e suas propriedades físico-químicas variam segundo o tamanho médio de partículas, o conteúdo de umidade e devido às técnicas de processamento do fabricante (PASQUALOTO et al, 2005). Esta diferença de tamanhos seria obtida variando-se as condições de hidrólise, cisalhamento e secagem durante o processamento da alfacelulose (DOELKER, 1993).

A MCC age formando uma camada de gel incolor que simula o muco nasal e atua como um filtro para poeira e microorganismos criando uma barreira entre as substâncias alérgicas e a mucosa nasal (MANTECORP, 2011).

Com isso, o sistema imunológico não libera a histamina e outras substâncias responsáveis pelos sintomas da reação alérgica, evitando-se os sintomas da rinite, principalmente a coriza e o prurido nasal (MANTECORP, 2011).

A MCC é uma substância geralmente considerada segura que combate a causa das reações alérgicas respiratórias, ao invés dos sintomas, porque age como um revestimento da mucosa, prevenindo que os alérgenos como o pólen e a poeira doméstica atinjam a mucosa e os pulmões (MANTECORP, 2011).

## 4 MATERIAL E MÉTODO

### 4.1 LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa relativa à caracterização físico-química da MCC foi desenvolvida no Laboratório CERTBIO (Laboratório de Desenvolvimento e Avaliação de Biomateriais), localizado na Universidade Federal de Campina Grande – UFCG.

### 4.2 MATERIAL

Amostras de pó de celulose MCC foram obtidas em uma clínica médica. Na Figura 3 consta a sequência realizada no trabalho.



Fonte: Arquivo Próprio (2012).

### 4.3 CARACTERIZAÇÃO DO MATERIAL

As amostras de MCC foram caracterizadas utilizando-se as técnicas: Microscopia Ótica; Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV); Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (EDX); Difração de raios X (DRX); Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DCS).

### **4.3.1 Microscopia Ótica**

A caracterização por MO será realizada em um Microscópio Óptico HIROX, com resolução máxima de 3500X, por luz transmitida, acoplado a uma estação de Captura e Análise de Imagens com Software. A análise de MO será realizada para verificação da morfologia da MCC.

### **4.3.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)**

O microscópio eletrônico de varredura (MEV) é um equipamento capaz de produzir imagens de alta ampliação (até 300.000 X) e resolução. A microscopia eletrônica fornece informação morfológica e topográfica sobre superfícies de sólidos, necessária para se entender o comportamento de superfícies.

As amostras do material foram caracterizadas morfológicamente por microscopia eletrônica de varredura utilizando um microscópio eletrônico de bancada, modelo HITACHI TM - 1000 (UAEMa/CCT/UFCG). As análises foram realizadas no Laboratório de Desenvolvimento e Avaliação de Biomateriais – CERTBIO.

### **4.3.3 Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (EDS)**

O EDS é um acessório essencial no estudo de caracterização microscópica de materiais, no qual os elementos químicos presentes numa amostra podem ser identificados através do espectro de raio X emitido pela amostra. Um detector instalado na câmara de vácuo do MEV mede a energia associada a esse elétron. Como os elétrons de um determinado átomo possuem energias distintas, é possível, no ponto de incidência do feixe, determinar quais elementos químicos estão presentes naquela amostra. O diâmetro reduzido do feixe permite a determinação da composição atômica em amostras de tamanhos muito reduzidos (<5 µm), permitindo uma análise quase que pontual.

Neste trabalho a análise química foi realizada no equipamento fabricado pela SHIMADZU. O detector está acoplado ao MEV SHIMADZU SSX-550 SUPERSCAN, instalado no Laboratório de Caracterização de Materiais da UFCG.

#### **4.3.4 Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)**

Esta técnica tem grande valor para a análise orgânica qualitativa e compreende a faixa do espectro eletromagnético que vai do limite superior da faixa de microondas até o começo da região visível, com comprimento de onda entre  $14000\text{ cm}^{-1}$  e  $20\text{ cm}^{-1}$ , porém considera que as ligações químicas das substâncias possuem frequências de vibrações específicas, as quais correspondem a níveis vibracionais da molécula (FOOK, 2005; LOPES; FACIO, 2004).

A caracterização por espectroscopia na região do infravermelho com Transformada de Fourier foi realizada em um espectrômetro modelo Spectrum 400 FT Mid-IR PerkinElmer com varredura de  $4000$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ .

#### **4.3.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)**

A técnica de DSC foi empregada para observar o comportamento e a estabilidade térmica de cada amostra. A análise será realizada em um equipamento DSCQ20 (TA Instruments, EUA). As curvas serão analisadas em atmosfera de dinâmica de nitrogênio ( $50\text{ mL min}^{-1}$ ) usando amostras de  $5\text{ mg}$  a  $10\text{ mg}$  e razão de aquecimento de  $5^\circ\text{C min}^{-1}$ . As amostras foram pesadas com precisão ( $\pm 0,1\text{ mg}$ ) e prensadas em painéis de alumínio. A calibração do equipamento será realizada com metal índio (99,9%) em relação à temperatura e entalpia.

#### **4.3.6 Difração de raios X (DRX)**

As técnicas de difração de raios X são muito utilizadas na caracterização de materiais cristalinos, tais como metais, compostos intermetálicos, cerâmicas, polímeros ou outros compostos orgânicos ou inorgânicos. As técnicas de difração podem ser usadas para identificar as fases presentes nas amostras de materiais inicialmente não-refinados a produtos acabados e fornecer informações sobre o estado físico das amostras, tais como o tamanho de grão, textura e perfeição cristalina. Muitas das técnicas de difração de raios X são rápidas e não destrutivas; alguns instrumentos são portáteis e podem ser transportados com as amostras (APARECIDA, 2006).

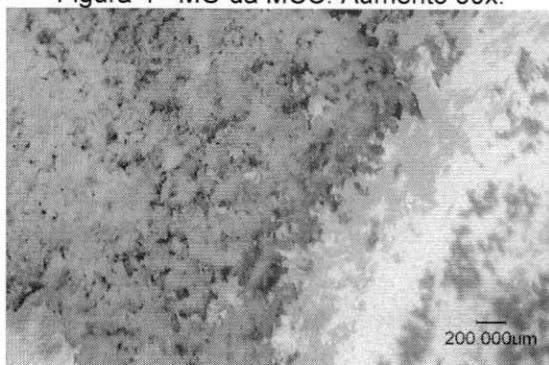
As amostras foram submetidas à análise por difração de raios X (DRX) em um difratômetro SHIMADZU (modelo XRD 7000) com varredura angular  $5^{\circ} < 2\theta < 70^{\circ}$ , na montagem de Bragg-Brentano, sistema  $\theta$ - $\theta$ , utilizando radiação de  $\text{CuK}\alpha$  na tensão de 40kV e corrente 30mA. Os parâmetros do processo foram: varredura no passo de 0,02 ( $2\theta$ ) e intervalo de 0,5 s. para cada amostra.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 MICROSCOPIA ÓTICA

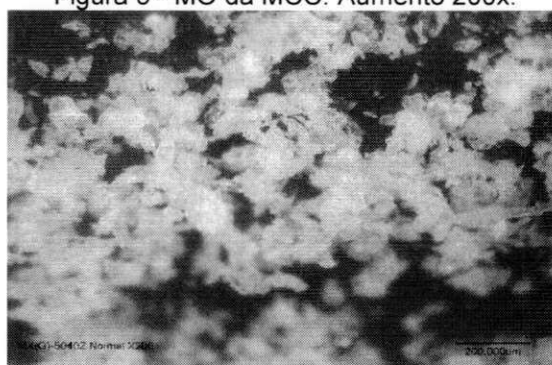
As imagens das análises de microscopia ótica da celulose estão apresentadas nas Figuras 4 e 5.

Figura 4 - MO da MCC. Aumento 50x.



Fonte: Arquivo Próprio (2012).

Figura 5 - MO da MCC. Aumento 200x.



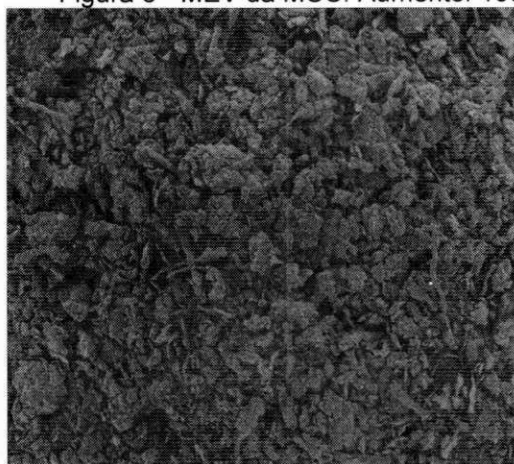
Fonte: Arquivo Próprio (2012).

Analisando as Figuras 4 e 5, podemos que a MCC apresenta-se como um pó cristalino branco. Pode-se observar o pequeno aspecto fibroso das partículas.

### 5.2 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA E ESPECTROSCOPIA POR ENERGIA DISPERSIVA DE RAIOS X (EDX)

As imagens das análises de microscopia eletrônica de varredura da MCC estão apresentadas nas Figuras 6 e 7.

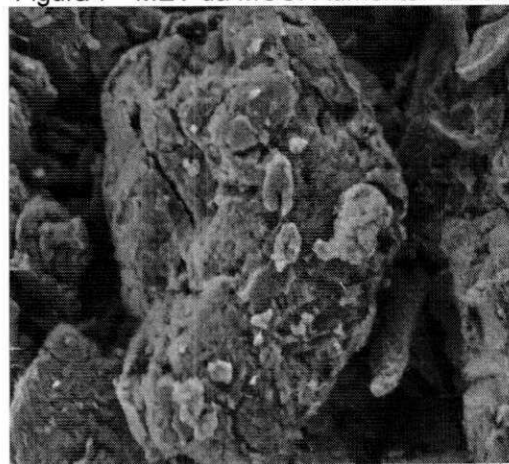
Figura 6 - MEV da MCC. Aumento: 100x.



CERTBIO\_1227 2012/07/04 15:07 D1,9 x100 1 mm

Fonte: Arquivo Próprio (2012).

Figura 7 - MEV da MCC. Aumento: 1200x.



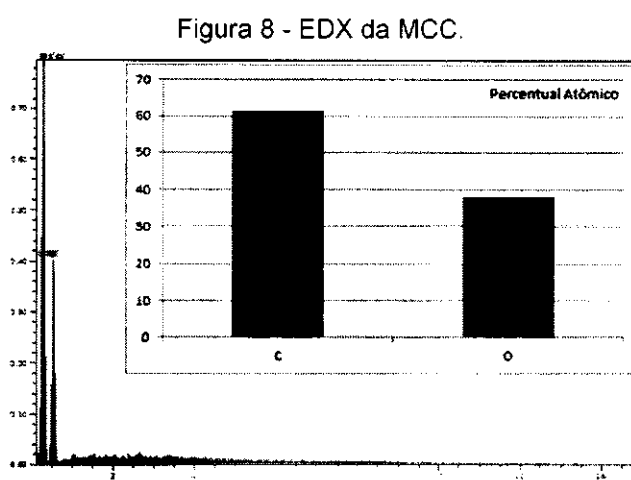
CERTBIO\_1229 2012/07/04 15:10 D1,9 x1,2k 50 µm

Fonte: Arquivo Próprio (2012).

Através do estudo foi possível verificar as características morfológicas da MCC, tendo sido observado um caráter heterogêneo quanto ao formato das partículas.

A MCC apresentou maior proporção da forma de bastonetes, com alguns aglomerados disformes com partículas variando de 5 a 100 $\mu$ m de acordo com as Figuras 5 e 6, proporcionando maior compressibilidade.

Na Figura 8 consta o gráfico de EDX da MCC.



Fonte: Arquivo Próprio (2012).

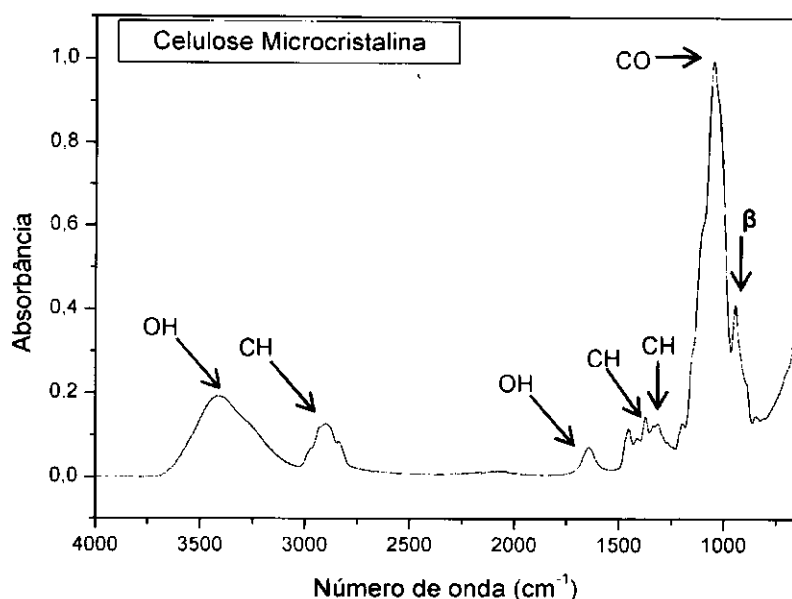
Analisando a Figura 8 pode-se perceber apenas a presença do Carbono e do Oxigênio, comprovando que o material analisado se caracteriza como celulose microcristalina, não apresentando partículas de outra natureza. Ao analisarmos a Figura 2, podemos perceber o monômero da celulose, do qual podemos obter a relação C/O = 1,2. Observando os valores encontrados na Figura 5 obtém-se a razão C/O = 1,62. Esta variação pode ser atribuída a uma possível oxidação do material (33,33%) e, quimicamente pode ser atribuída a formação de pontes de hidrogênio entre as cadeias da celulose.



### 5.3 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER

Na Figura 9 pode-se observar o espectro de FTIR da MCC.

Figura 9 - Espectro vibracional de IV da MCC.



Fonte: Arquivo Próprio (2012).

A espectroscopia na região do infravermelho é uma técnica de inestimável importância na análise qualitativa orgânica de compostos químicos, sendo amplamente utilizada nas áreas de química de produtos naturais, síntese e transformações orgânicas de acordo com Lopes e Facio (2004).

O espectro na região do infravermelho (Figura 8), obtido para a MCC, apresentou bandas características semelhantes às bandas obtidas em trabalhos anteriores (ARMIJO, 2003; COSTA, 2005; LONGHINI, 2006).

A Tabela 4 contém algumas atribuições de bandas características de grupos funcionais presentes na estrutura da celulose.

As vibrações de estiramento das ligações O-H e C-H aparecem em 3406 e 2902 cm<sup>-1</sup> (NAKANISHI; SOLOMON, 1977; SUGIYAMA et al, 1991; KONDO, 1997; SILVERSTEIN e col., 1998), respectivamente. Ambos os grupos dão origem a vibrações de dobramento a 1370 cm<sup>-1</sup> (CH) e 1307 cm<sup>-1</sup> (OH). As bandas de estiramento C-O aparecem em 1048 e 947 cm<sup>-1</sup>, que podem ser associadas a ligações β-glicosídicas.

Os resultados de FTIR permitiram confirmar que o material se trata de celulose. De acordo com a literatura (LIU et al., 2006; FENGEL; WEGENER, 1989; 1989, XU, 2006) esses picos se encontram dentro da faixa de referência, para caracterização da molécula de celulose, no entanto com alguns desvios.

Tabela 4 - Bandas vibracionais de grupos típicos da celulose.

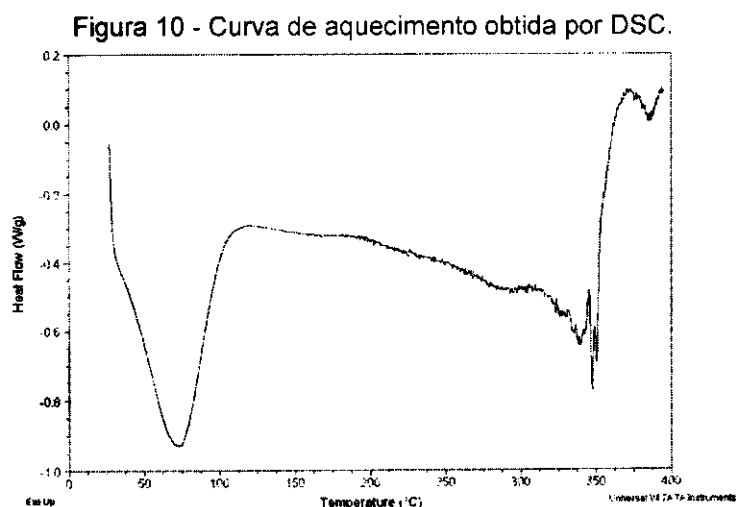
REGIÃO (cm <sup>-1</sup> )	INTENSIDADE	ATRIBUIÇÃO
3575 – 3125	Média	Estiramento OH
1625 – 1600	Média	Deformação OH
1480 – 1435	Fraca	Deformação de CH <sub>2</sub>
~1375	Fraca	Deformação CH
~1340	Fraca	Deformação OH
~1054	Forte	Estiramento C–O da celulose
~947	Média	Ligações β-glicosídicas da celulose

Fonte: Adaptado de Socrates (2001).

#### 5.4 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL

Aproximadamente 5mg da MCC foram pesados em balança analítica diretamente em suportes de alumínio não herméticas. Após pesagem, as cápsulas foram seladas. As análises foram realizadas no intervalo de temperatura de 25 a 400°C, sob atmosfera de gás nitrogênio a uma vazão de 20mL/min e velocidade de varredura de 15°C/min.

A curva de aquecimento obtida por DSC da MCC encontra-se demonstrada na Figura 10.



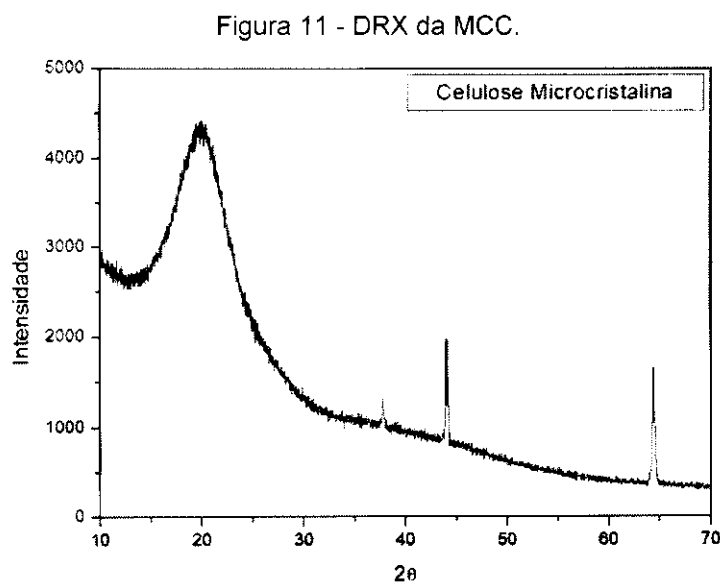
Fonte: Arquivo Próprio (2012).

A curva DSC da MCC apresenta três eventos térmicos distintos. O primeiro ocorre entre 27,8 e 114,45°C, e é atribuído à eliminação de água superficial. Após a desidratação a amostra apresenta-se estável termicamente até 198,7°C. Acima dessa temperatura são observados dois eventos um no sentido endotérmico ( $T_p=347,5^\circ\text{C}$ ) e outro exotérmico ( $T_p=372,9^\circ\text{C}$ ), o qual corresponde à decomposição térmica. Os resultados são semelhantes aos obtidos por Uesu e colaboradores (2000), Costa (2005) e Verma e Garg (2005). Não foi possível constatar qualquer evidência relacionada à temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) deste polímero, o que também ocorreu nos trabalhos de Armijo (2003), Costa (2005) e Longhini (2006).

## 5.5 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

A caracterização da celulose por difratometria de raios X foi realizada não só com o intuito de se determinar as orientações dos planos e a estrutura cristalina, mas também para avaliar a variação da cristalinidade dos derivados sintetizados.

A Figura 11 apresenta o espectro de Raios X da MCC.



Pode ser observado para a amostra de MCC banda residual larga centrada a ângulo de Bragg igual a  $19,9^\circ$  referente ao plano cristalino (200) indicando a existência de regiões cristalinas (LEMOS, 2008). Esta única banda é decorrente do

principal plano cristalográfico da celulose e o seu alargamento indica a diminuição da cristalinidade da MCC. Lemos (2008) em seu trabalho percebeu que a MCC apresentou dois picos proeminentes, um em  $12,81^\circ$  e outro em  $21,80^\circ$ , que podem ser associados respectivamente aos planos  $(\bar{1}01)$  e  $(200)$ . De acordo com a Figura 10, pode-se perceber uma substancial redução do pico em  $2\theta = 19,9^\circ$ .

O comportamento destes picos característicos revela que houve alteração na cristalinidade do material em análise quando comparado com MCC típica, no entanto, pode-se confirmar que o material se enquadra no perfil cristalográfico de um derivado de celulose, pois segundo Abe e Yamamoto (2005) o pico máximo para  $(200)$  ocorreria a menos de  $22^\circ$ .

## 6 CONCLUSÕES

- Na análise de DRX, pode-se verificar que o comportamento dos picos característicos revela que houve alteração na cristalinidade do material em análise quando comparado com MCC típica, no entanto, pode-se confirmar que o material se enquadra no perfil cristalográfico de um derivado de celulose.
- As partículas agregadas de celulose microcristalina têm uma morfologia única na forma de bastonetes, proporcionando maior compressibilidade. Através desta análise pode-se observar a presença de partículas variando de 5 a 100 $\mu$ m.
- Através da espectroscopia de infravermelho (FTIR), pode-se constatar que o material utilizado apresenta grupos funcionais típicos de compostos celulósicos.
- A MCC apresenta-se como um pó cristalino branco. Pode-se observar o pequeno aspecto fibroso das partículas.
- A partir da caracterização adequada da MCC em estudo e da constatação de que não dispomos deste produto com produção nacional, identificamos a possibilidade da nacionalização e desenvolvimento de tecnologia nacional que possa colocar a MCC de uso intranasal à disposição da população brasileira, em particular a mais carente, já que o custo atual da MCC no mercado é impeditivo para a sua grande maioria.

## REFERÊNCIAS

ABE, K.; YAMAMOTO, H. Mechanical interaction between cellulose microfibril and matrix substance in wood cell wall determined by X-ray diffraction. **The Japan Wood Research Society**, v. 51, p.334-338, 2005.

APARECIDA, A. H. **Recobrimento de apatitas empregando-se o método biomimético: estudo da influência dos íons K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> na formação de hidroxiapatita**. 2005. 116 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2006.

ARMIJO, C. J. V. **Aplicação de métodos termo-analíticos e espectroscópicos na avaliação do comportamento do fármaco isoniazida frente a adjuvantes**. 2003. 236 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2003.

ASHER, M. I. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. **Lancet**, v. 9537, n. 368, p.733-743, 2006.

ASTM D6400-04. Standard Specification for Compostable Plastics. American Society for Testing and Materials. 2004.

AVÉROUS, L. Polylactic Acid: Synthesis, Properties and Applications. In: BELGACEM, M. N.; GANDINI, A. **Monomers, Polymers and Composites from Renewable Resources**. Oxford: Elsevier, 2008. p. 433-435.

BITTAR, A. C. V.; CHENG, T. P.; WECKX, L. L. M. Rinite Alérgica – Diagnóstico e Tratamento. **JBM**, v. 92, p.22-34, 2007.

BLANEY, S. P. A. Why paranasal sinuses? **J Laryngol Otol**, v. 104, p.690-693, 1990.

BLOMGREN, K.; ALHO, O.; ERTAMA, L. Acute sinusitis: finnish clinical practice guidelines. **Scandinavian Journal Of Infectious Diseases**, v. 37, n. 4, p.245-250, 2005.

BOUSQUET, J. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. **J Allergy Clin Immunol**, v. 108, n. 5, p.147-334, 2001.

CAMARGOS, Paulo A. et. al. Asma e rinite alérgica como expressão de uma única doença: um paradigma em construção. **J. Pediatr. Rio de Janeiro**, v. 78, p. 123-128, 2002.

CAUWENBERGE, P. Van et al. Spreading excellence in allergy and asthma: the GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) project. **Allergy**, v. 60, n. 7, p.858-864, 2005.

CHAN, Y.; KUHN, F. A. An update on the classifications, diagnosis, and treatment of rhinosinusitis. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 17, n. 3, p.35-44, 2009.

CHENG, T. P.; PIZARRO, G. U.; WECKX, L. L. M. Atualização: Conduas na Rinite Alérgica. **Rev Bras Clin Terap**, v. 31, n. 1, p.35-44, 2005.

COSTA, I. M. **Estudo de Pré-formulação com o composto polifenólico quercetina**. 2005. 198 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Fârmacia, Univerisdade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

CRUZ, A. A.; ROSÁRIO, N. A.; TOGIAS, A. G. Rinite, sinusite e asma: uma só doença. In: CRUZ, A. A. *Asma: um grande desafio*. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 1-15.

Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* [online]. 2008, vol.74, n.2, suppl., pp. 6-59. ISSN 0034-7299. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992008000700002>.

DOELKER, E. Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. **Drug Development And Industry Phamarcy**, v. 19, p.2399-2471, 1993.

DYKEWICZ, M. S.; FINEMAN, S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 81, p.463-468, 1998.

ENÉZIAM, G. M. La compression directe des comprimés à l'ide de lacellulose microcristalline. **Pharmaceutical Acta Helvetiae**, v. 47, p.321-363, 1972.

FENGEL, D.; WEGENER, G. **Wood – Chemistry, Ultrastructure, Reactions**. New York: Walter De Gruyter Inc, 1989. 613 p.

FOKKENS, W.; LUND, V.; MULLOL, J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps groups. *Rhinol Suppl*; (20): 1-136, 2007.

FOOK, M. V. L. **Desenvolvimento de técnica de deposição de hidroxiapatita pelo método biomimético na superfície polietileno de ultra-alto peso molecular para aplicação como biomaterial**. 2005. 128 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química. Araraquara, Araraquara, 2005.

GIL, M.; FERREIRA, P. Polissacarídeos como Biomateriais. **Química 100**, p.72-74, 2006.

GRIGOLON, L. B. **Modificação de Quitina e Quitosana por Via Enzimática**. 2001. 86 f. Dissertação (Mestrado) - Departamento de Processos Químicos, Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Campinas, 2001.

HUTCHENS, S. A. et al. Biomimetic synthesis of calcium-deficient hydroxyapatite in a natural hydrogel. **Biomaterials**, v. 27, p.4661-4670, 2006.

INTERNATIONAL CONSENSUS REPORT ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF RHINITIS. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy*. 1994; 49(19 Suppl):1-34.)

JOSLING, P.; STEADMAN, S. Use of cellulose powder in the treatment of seasonal allergic rhinitis. **Adv Ther**, v. 20, n. 4, p.201-207, 2003.

KHOR, E.; LIM, L. Implantable Applications of Chitin and Chitosan. **Biomaterials**, v. 24, p.2339-2348, 2003.

KIBBE, A. H. **Pharmaceutical excipients**. 3. ed. London: American Pharmaceutical Association, 2000. 665 p.

KONDO, T. The assignment of IR absorption bands due to free hydroxyl groups in cellulose. **Cellulose**, v. 4, p.281-292, 1997.

KONTTURI, E. et al. Introducing open films of nanosized cellulose—atomic force microscopy and quantification of morphology. **Polymer**, v. 46, p.3307-3317, 2005.

LANZA, D. C.; KENNEDY, D. W. Adult rhinosinusitis defined. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 117, p.1-7, 1997.

LEMOS, E. M. F. **Avaliação e Caracterização de Membranas de Celulose Microcristalina Regenerada para uma Potencial Aplicação em Cicatrização de Feridas Crônicas**. 2008. 82 f. Dissertação (Mestrado) - REDEMAT - UFOP – CETEC – UEMG, Ouro Preto, 2008.

LEVY, I.; PALDI, T.; SHOSEYOV, O. Engineering a bifunctional starch-cellulose cross-bridge protein. **Biomaterials**, v. 25, n. 10, p.1841-1849, 2004.

LIU, C. et al. Isolation and characterization of cellulose obtained from ultrasonic irradiated sugarcane bagasse. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, v. 54, p.5742-5748, 2006.

LONGHINI, L. **Avaliação do comportamento do ácido gálico frente a adjuvantes empregados em forma farmacêuticas sólidas**. 2006. 200 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

LOPES, W. A.; FACIO, M. Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p.670-673, 2004.



MANTECORP INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA, Disponível em <[http://www.mantecorp.com/iFileExplorer/Dados/Arquivos/Nasaleze\\_bula.pdf](http://www.mantecorp.com/iFileExplorer/Dados/Arquivos/Nasaleze_bula.pdf)> acesso em 21 de dezembro de 2011.

MIYAMOTO, T. et al. Tissue biocompatibility of cellulose and its derivatives. **J. Biomed. Mater. Res**, v. 23, p.125-133, 1989.

MOHANTY, A. K. et al. Natural Fibers, Biopolymers, and Biocomposites: An Introduction. In: MOHANTY, A. K. et al. **Natural Fibers, Biopolymers, and Biocomposites**. Boca Raton: Taylor & Francis, 2005.

NAKANISHI, K.; SOLOMON, P. M. **Infrared Absorption Spectroscopy**. 2. ed. San Francisco: Holden Day, 1977.

NASPITZ, C. K.; CRUZ, A. A. ARIA: Atualizações. **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol**, v. 31, n. 3, p.98-101, 2008.

NEGUS, V. **The comparative anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses**. Edinburgh: E. & S. Livingstone Ltd, 1958.

NOYEK, A. et al. Classification, diagnosis and treatment of sinusitis: evidence-based clinical practice guidelines. **Can J Infect Dis**, p.3B-24B, 1998.

PASQUALOTO, K. F. M.; FUNCK, J. A. B.; SILVA, F. E. B.; KRATZ, C. P. Utilização de probitos como instrumento estatístico simples à avaliação da distribuição de tamanho de partícula de dois tipos de celulose microcristalina. **Rev Bras Farm** 86: 31-34. 2005.

RATNER B. D., HOFFMAN A. S., SCHOENF. J, LEMONS J. E., **Biomaterials Science – An Introduction to Materials in Medicine**, 2nd Edition. USA, 2004.

RAY, S. S.; BOUSMINA, M. Biodegradable polymers and their layered silicate nanocomposites: In greening the 21st century materials world. **Progress in Materials Science**. V. 50, n. 8, 2005.

RHYS-EVANS, P. H. The paranasal sinuses and other enigms: an aquatic evolutionary theory. **J Laryngol Otol**, 106: 214-25, 1992.

ROSSI, M. L.; COSTA, O. O. H. **ACTA ORL/Técnicas em Otorrinolaringologia**. Upper respiratory tract infections (Urti) in adults: a focus to rhinosinusitis. Vol. 28, 4:5-10, 2010.

ROWE, B. H. et al. Corticosteroids for prevening relapse following acute exacerbation asthma. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 2, 2000.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. **Identificação Espectroscópica dos Compsotos Orgânicos**. 6 ed. rio de janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

SOCRATES, G. Infrared and Raman characteristic Group Frequencies – Tables and Charts; John Wiley & Sons: Chippenha. England, 2001.

SOLÉ, Dirceu et al. II Consenso Brasileiro sobre Rinites 2006. **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol**, v. 29, n. 12, p.29-58, 2006.

STEVENSON, J. et al. ETAC Study Group. Long-term evaluation of the impact of the h1-receptor antagonist cetirizine on the behavioral, cognitive, and psychomotor development of very young children with atopic dermatitis. **Pediatr Res**, n. 52, p. 251-257, 2002.

SUGIYAMA J., VUONG R., CHANZY H. Electron diffraction study on the two crystalline phases occurring in native cellulose from an algal cell wall. **Macromoléculas**, 24, 4168-4175, 1991.

UESU, N. Y; PINEDA, E. A. G.; HECHENLEITNER, A. A. W. Microcrystalline cellulose from soybean husk: effects of solvents treatments on its properties as acetylsalicylic acid carrier. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 206, p. 85-96, 2000.

VERMA, R. K.; GARG, S. Selection of excipients for extended release formulations of glipizide through drug-excipient compatibility testing. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 38, p. 633-644, 2005.

XU, F.; SUN, J. X.; LIU, C .F.; SUN, R. C. Comparative study of alkali- and acidic organic solvent-soluble hemicellulosic polysaccharides from sugarcane bagasse. **Carbohydrate Research**, v.341, p.253-261, 2006.

YANNAS, I. V. Natural Materials. Classes of Materials Used in Medicine – In **Biomaterials Science – An Introduction to Materials in Medicine**, 2<sup>nd</sup> Edition. Cap. 02 - Pp. 127, USA, 2004.