

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA CLÍNICA

# OS EFEITOS DO BOCHECHO DE PILOCARPINA NA QUALIDADE VOCAL

Aluna: Vera Beatris Martins

Orientadora: Dr<sup>a</sup> Helena Maria Tanhauser Barros

Co-Orientadora: Fg<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Carla Aparecida Cielo

Dissertação de Mestrado

2008

# OS EFEITOS DO BOCHECHO DE PILOCARPINA NA QUALIDADE VOCAL

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

**Mestranda:** Vera Beatris Martins

**Orientadora:** Dr<sup>a</sup> Helena Maria Tanhauser Barros

**Co-Orientadora:** Fg<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Carla Aparecida Cielo

M379e\_Martins, Vera Beatris

Os efeitos do bochecho de pilocarpina na qualidade vocal / Vera Beatris Martins. – Porto Alegre, 2008.  
83 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, 2008.

Orientador: Dr<sup>a</sup> Helena Maria Tanhauser Barros

Co-orientador: Fg<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Carla Aparecida Cielo

1. Salivação. 2. Xerostomia. 3. Qualidade da voz. 4. Análise acústica  
I. Título. II. Barros, Helena Maria Tanhauser. III. Cielo, Carla Aparecida.

CDD 616.855

Eleonora Liberato Petzhold  
CRB10/1801

"Nunca nos vangloriamos de possuir um saber e uma capacidade definitivos e completos. Estamos tão dispostos agora como estávamos antes a reconhecer as falhas de nosso conhecimento, a aprender coisas novas e modificar nossos métodos de qualquer forma que possa aperfeiçoá-los".

Sigmund Freud, 1919

## AGRADECIMENTOS

- 1 Em primeiro lugar à minha família pelo apoio em todas as horas;
- 2 Aos alunos de graduação dos Cursos de Medicina e Biomedicina da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – RS que participaram da pesquisa;
- 3 A AAPEFATO pelo apoio financeiro parcial para realização da pesquisa;
- 4 Ao Dr. Rodrigo Leite pela colaboração na triagem laringológica dos indivíduos da pesquisa;
- 5 À colega e amiga Fonoaudióloga Renata Mourão pela colaboração na coleta de dados;
- 6 À colega e amiga Fonoaudióloga Vanessa Elias pelas sugestões e colaboração;
- 7 À colega e amiga Fonoaudióloga Silvia Schiedeck pelo ombro amigo e precisas sugestões;
- 8 À amiga e colega Luciane Kopittke pelas sugestões e ajuda no trabalho;

- 9 À amiga e colega Mariângela Stephan que durante as aulas do mestrado foi uma verdadeira “mãe”, me apoiando nas dificuldades pertinentes à área da farmacologia, obrigada pelo carinho;
- 10 À companheira de todas as horas, amiga e colega, Fonoaudióloga Márcia Santana pela ajuda na coleta de dados e material bibliográfico, além de importantes sugestões;
- 11 À Prof. Rosane Bernardi pela ajuda preciosa na elaboração do trabalho;
- 12 À minha co-orientadora pelo carinho, paciência e dedicação sempre presente, mesmo que muitas vezes de maneira virtual pela distância geográfica;
- 13 À minha querida orientadora que com sabedoria, experiência e muita paciência, me conduziu para o término deste trabalho;
- 14 E, finalmente, à todas as pessoas que colaboraram para a finalização deste trabalho.

**SUMÁRIO**

LISTA DE ABREVIATURAS	VII
ABSTRACT	VIII
RESUMO	IX
1 INTRODUÇÃO	10
1.1 REVISÃO DA LITERATURA	12
1.1.1 SALIVAÇÃO	12
1.1.2 VOZ	16
1.1.3 HIDRATAÇÃO E LUBRIFICAÇÃO DO TRATO VOCAL	22
1.1.4 PILOCARPINA	25
2 JUSTIFICATIVA	29
3 OBJETIVOS	31
3.1 GERAL	31
3.2 ESPECÍFICOS	31
4 BIBLIOGRAFIA	32

ANEXOS	48
ANEXO A – Termo de Consentimento Esclarecido	48
ANEXO B – Questionário de Auto-Resposta	50
ANEXO C – Escala de Efeitos PRÉ-DROGA	51
ANEXO D - Protocolo de Avaliação Médica	52
ANEXO E – Protocolo de Avaliação dos Órgãos Fonoarticularorios	53
ANEXO F – Protocolo de Triagem Vocal: Entrevista	54
ANEXO G – Protocolo de Triagem Vocal: Respiração	55
ANEXO H – Protocolo de Triagem Auditiva	56
ANEXO I – Escala de Efeitos PÓS-DROGA	57
ANEXO J – Artigo Científico	58



**LISTA DE ABREVIATURAS**

APQ	- Quociente de perturbação de amplitude
EVF	- Esfíncter Velo-faríngeo
FFFCMPA	- Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre
Fo	- Freqüência Fundamental
HIV	- <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
Jita	- <i>Jitter</i> absoluto
Jitt	- <i>Jitter</i> percentual
MDVP	- <i>Multi-Dimensional Voice Program</i>
PPQ	- Quociente de perturbação do <i>pitch</i>
Rap	- Média relativa da perturbação
SAPQ	- Quociente de perturbação da amplitude suavizado
SF	- Solução Fisiológica
ShdB	- <i>Shimmer</i> em decibéis
Shim	- <i>Shimmer</i> percentual
SPPQ	- Quociente de perturbação do <i>pitch</i> suavizado
UFSM/RS	- Universidade Federal de Santa Maria/Rio Grande do Sul
vAm	- Coeficiente de Variação da Amplitude
VFo	- Coeficiente da variação da freqüência fundamental

## ABSTRACT

Introduction: The voice is the main medium for human communication. Alterations in the hydration and lubrication of the vocal tract may provoke voice alterations, reducing both the quality of life and communication.

Objective: The objective of this study was to verify the effects of pilocarpine mouthwashes on healthy volunteers' vocal acoustic parameters and salivation.

Design: A clinical, randomized, placebo (saline)-controlled trial was conducted in 36 healthy volunteers. Salivation was measured before and 15, 30, 45, 60 and 75 minutes after administration of the pilocarpine solutions (1% or 2%) or saline control. Blood pressure, heart frequency, acoustic analyses of the voice and evaluation of the current symptoms of pilocarpine use through the visual analogic scale were measured prior to and 75 minutes after the treatments.

Results: The increase of salivation was both dose- ( $p=0.021$ ) and time-dependent. The 2% pilocarpine solution led to significantly different salivation levels from volunteers receiving saline at 60 and 75 minutes after mouthwash ( $p=0.001$ ). Vocal evaluation was successfully obtained for 22 subjects. Women did not present significant differences in the vocal acoustic parameters after the use of pilocarpine, while males presented a significant difference in the fundamental frequency of voice after the use of the pilocarpine solutions ( $p=0.026$ ). Furthermore, males presented a significant increases in the absolute and percentile shimmer and width variation coefficient ( $p=0.045$ ,  $p= 0.034$ ,  $p= 0.006$ , respectively) after the use of 1% pilocarpine.

Conclusions: Our results show that topical treatment with pilocarpine via mouthwashing increases salivation, without clinically adverse effects. However, the increase of salivation caused voice alterations that could be explained by small penetrations of saliva in the larynx that provoked a discoordination in the vibratory cycle of the vocal folds. Further studies with individuals who present hyposalivation, are necessary to verify in these effects.

Key words: mouthwashes, topical pilocarpine, salivation, xerostomy, voice quality, acoustic analysis.

## RESUMO

Introdução: A voz é o principal meio de comunicação do ser humano. O desequilíbrio na hidratação e lubrificação do aparelho fonador pode provocar alterações de voz diminuindo a qualidade de vida e de comunicação.

Objetivo: verificar os efeitos do bochecho de pilocarpina sobre os parâmetros acústicos vocais e a salivação de voluntários sadios.

Método: ensaio clínico, randomizado, controlado por placebo (salina) foi conduzido com 36 indivíduos sadios. Salivação foi mensurada antes e 15, 30, 45, 60 e 75 minutos após a administração das soluções de pilocarpina (1% ou 2%) ou controle solução salina. Pressão arterial, frequência cardíaca, análise acústica da voz e avaliação dos sintomas decorrentes do uso de pilocarpina por meio da escala analógica visual foram mensuradas antes e aos 75 minutos após os tratamentos.

Resultados: O aumento da salivação, foi dose ( $p=0,021$ ) e tempo-dependente. A solução de pilocarpina 2% foi apresentou diferença significativa do nível de salivação dos voluntários que receberam salina nos 60 e 75 minutos após o bochecho. ( $p=0,001$ ). Avaliação vocal foi obtida com 22 sujeitos. As mulheres não apresentaram diferenças significativas nos parâmetros acústicos vocais após o uso da pilocarpina, enquanto que os homens apresentaram diferença significativa na frequência fundamental da voz após o uso das soluções de pilocarpina ( $p=0,026$ ). Além disso, homens apresentaram um aumento significativo no Shimmer absoluto e relativo e no coeficiente de variação da amplitude ( $p=0,045$ ;  $p=0,034$  e  $p=0,006$ , respectivamente) após o uso da pilocarpina 1%.

Conclusão: Nossos resultados mostram que o tratamento tópico com pilocarpina via bochecho aumentou a salivação, sem efeitos clínicos adversos importantes. Entretanto, o aumento da salivação ocasionou alterações de voz que poderiam ser explicadas por pequenas penetrações de saliva na laringe, provocando uma incoordenação no ciclo vibratório das pregas vocais. Futuros estudos com indivíduos que apresentam hipossalivação, são necessários para verificar esses efeitos.

Palavras chave: bochecho, pilocarpina tópica, salivação, xerostomia, qualidade vocal, análise acústica

## 1. INTRODUÇÃO

A qualidade de vida está cada vez mais valorizada, tanto de indivíduos saudáveis como aqueles que passaram por algum processo de doença. Dentre as situações incômodas que causam impacto negativo na qualidade de vida, está o desequilíbrio na produção da saliva. A saliva é composta principalmente por água e outros componentes que são divididos em: fatores orgânicos e inorgânicos (Cassolato e Turnbull, 2003). A produção diária normal de saliva, em um indivíduo adulto, pode variar de 800 a 1.500 mililitros, conforme características individuais (Humphrey e Williamson, 2001; Cassolato e Turnbull, 2003; Guyton, 2006).

A saliva é a grande responsável pela saúde bucal, sendo fundamental nos processos de mastigação, gustação e deglutição dos alimentos, além de ter a função de proteger os tecidos orais. Vários fatores podem interferir e/ou contribuir para a alteração do fluxo salivar, como: idade, sexo, ritmo circadiano, utilização de medicamentos, radioterapia na cabeça e no pescoço, além de outras patologias associadas (Epstein e Scully, 1992; Humphrey e Williamson, 2001; Guggenheimer e Moore, 2003). O desequilíbrio do fluxo salivar pode tanto ocorrer na forma de hipersalivação (aumento) como na de hipossalivação (diminuição).

A hipossalivação pode ser percebida em pacientes com xerostomia (Carranza, 2002), sendo que as causas mais comuns podem ser: a Síndrome de Sjögren, o uso de medicamentos que diminuem o fluxo salivar e irradiação na região de cabeça e pescoço (Field *et al.*, 1997; Narhi *et al.*, 1999). A hipossalivação pode provocar diminuição da lubrificação do trato vocal com dificuldade de deglutição e de fala, distúrbios do sono, alterações de voz, grande desconforto, perda gustativa,

diminuição do PH, diminuição da capacidade de tamponamento (capacidade de modificar o PH ácido do meio para o PH neutro), mudanças na microflora oral, aumentando, assim, o risco para cáries e doenças periodontais (Atkinson e Fox, 1992; Fisher *et al*, 2003; Johnson *et al.*, 1993; Leveque *et al.*, 1993; Krasse, 1996; Guchelaar *et al.*, 1997; Henson *et al.*, 2001; Frydrych *et al.*, 2002; Kassan e Moutsopoulos, 2004; De Castro e Federico, 2006). Em pacientes com Síndrome de Sjögren's a diminuição da secreção das glândulas mucosas do trato respiratório pode produzir tosse crônica que leva à rouquidão. Pacientes submetidos ao tratamento de radiação na região da cabeça e pescoço também apresentam alterações vocais pela alteração da viscosidade das secreções laríngeas (Fung *et al.*, 2001 a.b; Roh *et al.*, 2005).

A hipersalivação, ou sialorréia, pode ser decorrente de problemas neurológicos, ou de desenvolvimento, causando conseqüências desagradáveis ao indivíduo como: descamação nos lábios, queilite angular, dermatite maxilar - em função da baba contínua e fadiga muscular - devido à constante deglutição (Lopez-Jornet e Bermejo-Fenoll, 1996; Szabadi & Tavernor, 1999). O excesso de saliva pode provocar incoordenação em sua deglutição, ocasionando uma voz "molhada", com ruído e dificuldade em manter a emissão vocal (Warms & Richards, 2000; Logemann, 1999; Daggett, *et al.*, 2006; Ryu & Choi, 2004)

Outra importante função da saliva é contribuir para a hidratação e lubrificação de todo o aparelho fonador, fatores importantes para a produção natural da voz. As pregas vocais realizam um movimento ondulatório e, para isso, é preciso, entre outras condições, uma mucosa saudável e íntegra, sendo o grau de hidratação e lubrificação laríngea um dos fatores que contribuem para a saúde orgânica e funcional (Hirano & Bless, 1997; Fujita & Ferreira, 1998). A falta de hidratação das

pregas vocais dificulta a produção natural da voz produzindo esforço fonatório por mudanças na viscosidade do tecido da prega vocal, interferindo no limiar de pressão fonatória (Verdolini-Marston *et al.*, 1990; Verdolini *et al.*, 1994; Verdolini-Marston *et al.*, 1994; Fisher *et al.*, 2001).

A estimulação da salivação através da administração medicamentosa pode ser conseguida através de agonistas colinérgicos, como a pilocarpina e a metacolina (Daniels & Fox, 1992; Renzi *et al.*, 2002). A pilocarpina, ministrada por via oral, como preconiza a maioria dos estudos (Johnson *et al.*, 1993; Guchelaar *et al.*, 1997; Hamlar *et al.*, 1996; Horiot *et al.*, 2000), apresenta um extenso número de efeitos farmacológicos, contudo apresenta efeitos colaterais sistêmicos, principalmente cardiovasculares. Devido a seus efeitos colaterais, provocados pela administrado oral, tem sido proposto o uso da pilocarpina sob a forma de bochechos. Um estudo, em voluntários sadios, utilizando bochecho de pilocarpina à 2% mostra aumento significativo na salivação, sem alterar a pressão sangüínea ou batimentos cardíacos, quando comparados aos efeitos da droga por via oral. No entanto, quando utilizado uma dose de pilocarpina a 1%, não foi verificada modificação significativamente na salivação nos voluntários (Bernardi *et al.*, 2002). Contudo, neste primeiro trabalho, não foram estudados os efeitos da pilocarpina sobre a fonação.

## **1. 1- REVISÃO DA LITERATURA**

### **1.1.1 -SALIVAÇÃO**

A secreção salivar é um líquido aquoso que contém uma variedade de

substâncias; entre elas, proteínas e glicoproteínas. A propriedade viscosa mucinosa da saliva é conferida pela mucina, uma glicoproteína de alto peso molecular. Um menor predomínio de mucina sobre a concentração de proteínas na saliva caracteriza a secreção mucosa; caso contrário, se a concentração de proteínas for maior, temos a secreção serosa (Douglas, 1998).

A produção normal da saliva diária em um indivíduo adulto varia de 800 a 1.500 mililitros, porém é grande a variabilidade da taxa individual. O fluxo de secreção da saliva não estimulada deve ser acima de 0,1ml/min, geralmente, entre 0,3 ml/min e 0,5 ml/min. Para saliva estimulada, o volume mínimo aceitável é acima de 0,2ml/min. Apesar de estes números poderem ser projetados para a população em geral, o fluxo salivar é muito individualizado como dito anteriormente. Existem aproximadamente 50% de variabilidade no padrão de fluxo salivar em adultos saudáveis não medicados, sendo muito difícil determinar valores para a função salivar normal, pois estes valores ditos “normais” variam consideravelmente (Sreebny & Valdini, 1987; Bardow *et al.*, 2001; Humphrey & Williamson, 2001; Pai *et al.*, 2001; Atkinson *et al.*, 2005; Guyton, 2006).

Um estudo realizado com o objetivo de verificar um valor estimulado do fluxo salivar da população de uma cidade brasileira, na faixa etária dos 3 aos 90 anos, considerou valores normais quando os volumes foram iguais ou maiores que 0,7 ml/minuto. Mesmo sendo freqüentemente assintomático, observou-se que há baixo fluxo salivar em, pelo menos, 30% da população, apresentando maior freqüência em mulheres e em negros. Mesmo a xerostomia sendo maior em adultos, o percentual de sintomas não foi superior a 12% neste grupo (Togashi & Tarzia, 1998).

A alteração da quantidade e qualidade da saliva é chamada de

xerostomia. Xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca, conseqüente ou não à diminuição/interrupção da função das glândulas salivares, no entanto, alguns pacientes xerostômicos podem apresentar somente uma sensação de secura ou ardência na boca (Sreebny, 1989; Sreebny *et al.*, 1992; Field *et al.*, 1997; Fox, 1997; Longman *et al.*, 1997; Anttila *et al.*, 1998; Narhi *et al.*, 1999).

A xerostomia pode ter várias causas, como o uso de certos medicamentos (anti-hipertensivos, anti-histamínicos, sedativos, analgésicos opióides, antidepressivos tricíclicos, e antipsicóticos), radioterapia na região de cabeça e pescoço e doenças auto-imunes como a Síndrome de Sjögren, por exemplo. Outras alterações podem estar relacionadas à obstrução e/ou infecção das glândulas salivares, diabetes melitus, desidratação, demência do tipo Alzheimer's, transplante de medula óssea, deficiência cardíaca, anemia perniciosa, disfunção tireóidea, estados psicológicos e emocionais como a depressão (Butt, 1991; Sreebny *et al.*, 1992; Astor *et al.*, 1999; Atkinson *et al.*, 2005). Também outros fatores podem interferir na taxa de produção de saliva, como a idade, o sexo e o ritmo circadiano. A produção normal atinge o máximo entre 6 e 14 anos e vai decaindo a partir dos 20 anos; o sexo feminino, geralmente, tem uma secreção de saliva menor que o masculino, e durante o sono, a salivação é menor (Humphrey & Williamson, 2001; Guggenheimer & Moore, 2003).

A saliva é importante para a mastigação, gustação e deglutição dos alimentos, além de ter a função de proteger os tecidos orais de doenças como a do refluxo gastroesofágico (Nusair & Rubinow, 1999; Frydrych *et al.*, 2002; Aldez & Fox, 1991).

Com a hipossalivação, ocorrem alguns fatores indesejáveis, por exemplo, a diminuição da lubrificação da cavidade oral, oportunizando dificuldades



de mastigação e deglutição; fadiga na fala; alterações de voz; distúrbios do sono; grande desconforto; problemas com a perda gustativa; diminuição do pH da saliva; diminuição da capacidade de tamponamento (capacidade de transformar o PH ácido em PH neutro na cavidade oral); mudanças na microflora oral, aumentando assim o risco para cáries e doenças periodontais. A saliva mucosa e espessa dificulta o uso de próteses dentárias pela falta de retenção (Lopez-Jornet & Bermejo-Fenoll, 1996; Krasse, 1996; Guchelaar *et al.*, 1997; Szabadi & Tavernor, 1999; Frydrych *et al.*, 2002; Guggenheimer & Moore, 2003; Keene *et al.*, 2003; Kassan & Moutsopoulos, 2004).

Nenhuma evidência ligou "a falta de um elemento salivar" ao desenvolvimento de cárie nos seres humanos. A única associação encontrada entre a cárie e a salivação estava entre a quantidade de cárie e o volume do fluxo salivar (Leone & Oppenheim, 2001). Em pacientes com Síndrome de Sjögren's, a diminuição da secreção das glândulas mucosas do trato respiratório pode produzir secreta no nariz, laringe e traquéia, possibilitando tosse crônica e seca persistente, levando à rouquidão (Kassan & Moutsopoulos, 2004). As mudanças na viscosidade das secreções laríngeas por radiação podem alterar as funções vocais afetando a biomecânica do trato aéreo superior, levando a mudanças nas propriedades acústicas e aerodinâmicas do trato vocal (Fung *et al.*, 2001 a.b; Roh *et al.*, 2005).

Para o tratamento ou alívio dos sintomas de boca seca, a água é o tratamento mais importante. Sendo bebida aos poucos durante todo o dia, mantém a mucosa oral hidratada e limpa os resíduos da boca. Os estimulantes locais, agindo como substitutos salivares podem ajudar na melhora dos sintomas. Os sialogogos sistêmicos devem ser usados com cuidado devido seus efeitos adversos, um deles a hipersalivação (Sreebny, 1989; Atkinson *et al.*, 2005, Boyce & Bakheet,

2005). A hipersalivação ou sialorréia, definida como o fluxo salivar adicional, pode, além das drogas colinérgicas, estarem relacionado com desordens neurológicas, por exemplo, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica, bem como inabilidades do desenvolvimento, paralisia cerebral, Síndrome de Down, Síndrome do X frágil e autismo (Bültzingslöwen *et al*, 2007). Assim, pode causar conseqüências desagradáveis ao indivíduo, como descamação nos lábios, queilite angular, dermatite maxilar, em função da baba contínua, fadiga muscular devido à constante deglutição (Lopez-Jornet & Bermejo-Fenoll, 1996; Szabadi & Tavernor, 1999, Boyce & Bakheet, 2005).

Em alguns casos, a manifestação de hipersalivação pode não ser causada por um fluxo adicional na produção, mas sim por uma inabilidade em reter e deglutir a saliva por fraqueza do tônus do músculo perioral ou disfagia (Bültzingslöwen *et al*, 2007). Essa incoordenação em reter a saliva na cavidade oral ocasiona escape prematuro para a faringe e laringe e juntamente com a dificuldade em coordenar a deglutição proporciona penetrações e aspirações de saliva nas vias respiratórias inferiores. A voz pode apresentar-se “molhada” pela saliva depositada nas pregas vocais, produzindo ruído e dificuldade em manter a emissão ( Warms & Richards, 2000; Logemann, 1999; Daggett *et al.*, 2006; Ryu & Choi, 2004)

### **1.1.2 VOZ**

O ser humano adaptou a função de fonação com a evolução da espécie. Não nasceu com um aparelho específico para fonação, e sim com

estruturas que servem primeiramente às funções de respiração e proteção das vias aéreas, bem como, de digestão. Assim, aprendeu a usar estas estruturas para se comunicar oralmente, produzindo a voz. Ela é produto do trabalho conjunto do sistema nervoso, respiratório e digestivo, e de músculos, ligamentos e ossos, harmoniosamente, atuando para que se possa obter uma emissão eficiente. A voz faz parte da nossa personalidade, sendo uma das maneiras mais utilizadas para comunicar-se com o outro. A voz é muito particular; identifica o indivíduo tanto quanto sua fisionomia e suas impressões digitais. Pela voz conseguimos transmitir nossos pensamentos, conhecimentos e emoções (Behlau & Pontes, 1995; Behlau *et al.*, 2001; Cervantes, 2002; Brandi, 2002).

A vocalização é realizada através da passagem de ar que vem dos pulmões pela laringe, fazendo vibrar as pregas vocais, produzindo som. O som produzido pelas pregas vocais é modificado pela faringe, palato mole, língua e pelos lábios produzindo sons individuais da fala (Colton & Casper, 1996). A voz normal é aquela produzida com o máximo de proveito e com o mínimo de esforço.

Qualidade vocal é o termo utilizado para definir um conjunto de características vocais, um tipo de voz. (Barros & Carrara-de-Angelis, 2002; Behlau *et al.*, 2001). Refere-se ao processo de identificar o tipo de voz utilizado pelo indivíduo e está relacionado com a seleção de ajustes motores empregados tanto em nível de pregas vocais e laringe, quanto em nível do sistema de ressonância (Behlau *et al.*, 2001, Behlau & Ziemer, 1988). Mesmo que a qualidade vocal possa mudar de acordo com o contexto da fala e as condições físicas e psicológicas do indivíduo, existe um padrão básico da emissão que o identifica sempre (Behlau, *et al.*, 2001). Os principais tipos de voz são: rouca, áspera, soprosa, astênica, tensa, pastosa, trêmula, sussurrada, fluída, bitonal, diplofônica, monótona, infantilizada, presbifônica,

hipernasal, hiponasal e com nasalidade mista (Colton & Casper, 1996; Behlau & Pontes, 1995; Behlau *et al*, 2001)

Para uma boa qualidade vocal são necessários tecidos flexíveis, de modo a promover uma vibração das pregas vocais, para produzir a frequência fundamental de acordo com o sexo e com número de harmônicos definidos. Assim, obtém-se uma maior clareza e definição na comunicação oral. A voz está associada à fala, na realização da comunicação verbal; e pode variar quanto à intensidade, altura, inflexão, ressonância, articulação e muitas outras características. À emissão de uma voz saudável, damos o nome de *eufonia*. A uma voz doente, ou seja, com alguma de suas características alteradas, damos o nome de *disfonia* (Behlau & Pontes, 1995; Hirano & Bless, 1997; Barros & Carrara-de-Angelis, 2002).

A análise acústica consiste no processo de extração e quantificação de padrões, precisamente definidos, do sinal vocal por instrumentos objetivos. Realiza mensurações do sinal sonoro vocal, enquanto que a avaliação perceptivo-auditiva oferece uma descrição do sinal vocal tendo como instrumento apenas a audição (Behlau *et al.*, 2001; Carrara-de-Angelis *et al.*, 2001). A análise acústica oferece dados normativos para diferentes realidades vocais, além de servir de documentação vocal do diagnóstico e evolução da terapia fonoaudiológica. Da mesma forma, pode ser indicado como instrumento auxiliar na detecção de parâmetros vocais normais e patológicos complementando, assim, a avaliação perceptivo-auditiva da voz (Barros & Carrara-de-Angelis, 2002).

A análise de voz é uma ferramenta segura e não invasiva usada para detectar e avaliar mudanças extremamente sutis da voz e fornecer medidas quantitativas das variáveis acústicas. Por meio desta análise pode-se monitorar tanto o tratamento de voz como o de disfagia, revelando pacientes que apresentam alto

risco para penetração ou aspiração de alimentos ou saliva para vias aéreas inferiores (Ryu & Choi, 2004; Warms & Richards, 2000; Logemann, 1999; Daggett *et al.*, 2006)

A qualidade vocal “molhada” ou “úmida” é usada em estudos de disfagia. A disfagia é definida como qualquer alteração no trajeto da deglutição, desde os lábios até o estômago (Dantas, 1998). A maioria dos pacientes disfágicos apresenta penetração laríngea (o material ingerido não ultrapassa o nível da glote, depositando-se em cima das pregas vocais) e/ou aspiração laríngea (o material ingerido ultrapassa o nível das pregas vocais, dirigindo-se às vias aéreas inferiores, (Robbins, *et al.*, 1992)

A voz “úmida” ou “molhada”, pode ser devido à acumulações de secreções do corpo, como por exemplo, a saliva sobre as pregas vocais (Linden & Siebens, 1983; Sphaingard *et al.*, 1988; Homer *et al.*, 1988; Homer *et al.*, 1991; Goodrich & Walter, 1997; Murray *et al.*, 1996). O acúmulo de secreções (saliva ou muco) dentro do vestíbulo laríngeo pode produzir uma voz molhada disfônica (Murray *et al.*, 1996). As secreções que se originam nos pulmões também podem causar o som de “molhado” na voz (Warms & Richards, 2000)

Dentre as várias medidas acústicas que os laboratórios de voz podem oferecer, as principais que apresentam aplicação clínica direta são subdivididas em frequência fundamental, intensidade vocal, medidas de perturbação de frequência e intensidade e medidas de ruído (Barros & Carrara-de-Angelis, 2002).

A frequência fundamental ( $f_0$ ) de uma voz retrata a velocidade da vibração das pregas vocais, sendo determinada pelo número de ciclos por segundo que as pregas vocais realizam e é indicada em Hertz (Hz) (Behlau *et al.*, 2001; Figueiredo *et al.*, 2003). Os valores de referência da frequência fundamental,

utilizados no Brasil, variam de 150 a 250 Hz para o sexo feminino e de 80 a 150 Hz para vozes masculinas (Behlau *et al.*, 2001; Behlau *et al.*, 1985).

Sabe-se que existe variação na frequência fundamental e que, além dos fatores idade e sexo, existem outros itens que influenciam na determinação da frequência fundamental e da extensão vocal, como o comprimento da prega vocal, o alongamento, a massa colocada em vibração e a tensão necessária (Stoicheff, 1981; Aronson, 1985; Colton & Casper, 1996; Behlau *et al.*, 1985, Behlau & Rehde, 1997; Behlau *et al.*, 2001; Barros & Carrara-de-Angelis, 2002; Pinho, 2003; Carding, 2004; Imamura *et al.*, 2006). O sistema cardiovascular exerce uma modesta, mas consistente interferência na frequência fundamental, causando de 0,5 a 20% de perturbação da frequência fundamental em sujeitos normais sem qualquer queixa de voz (Orlikoff & Baken, 1989). Segundo Hemler (1997), as condições do muco, na camada superficial das pregas vocais, também fazem parte deste rol de fatores determinantes da frequência fundamental.

A intensidade da voz corresponde ao grau de amplitude de vibração das pregas vocais em relação à pressão subglótica; a fala espontânea apresenta-se entre 75 e 80 dB com uma faixa dinâmica variando entre 50 dB e 115 dB (Coleman *et al.*, 1977; Baken, 1987; Carrara-de-Angelis *et al.*, 2001).

Quanto às medidas de perturbação vocal, elas podem ser consideradas como correlatos de instabilidade do sinal, resultantes da redução do controle sobre o sistema fonatório, assim como correlatos acústicos da percepção das disfonias (Colton & Casper, 1996; Barros & Carrara-de-Angelis, 2002). Existem perturbações de frequência e intensidade. As medidas que refletem a perturbação da frequência são: jita; jitt; RAP; PPQ, sPPQ e vF0 (jitter absoluto, *jitter* percentual, média relativa da perturbação, quociente de perturbação do *pitch*, quociente da

perturbação do *pitch* suavizado, coeficiente da variação da frequência fundamental respectivamente). A perturbação de frequência, também chamada de *Jitter*, indica a variação da frequência fundamental em ciclos consecutivos e está presente em todas as amostras vocais em certo grau e traduz a irregularidade da vibração da mucosa das pregas vocais (Colton & Casper, 1996; Behlau *et al.*, 2001; Barros & Carrara-de-Angelis, 2002; Figueiredo *et al.*, 2003). Em indivíduos normais, o valor de *jitter* é baixo, podendo apresentar uma pequena variação na massa ou na tensão das pregas vocais, na distribuição do muco sobre as mesmas, na simetria das estruturas ou, ainda, na atividade muscular neural envolvida (Baken, 1987; Colton & Casper, 1996; Behlau *et al.*, 2001; Figueiredo *et al.*, 2003). Porém, quando existem lesões que afetam as pregas vocais, ocorre uma maior aperiodicidade e o *jitter* é expresso em valores mais elevados (Colton & Casper, 1996; Behlau *et al.*, 2001; Barros & Carrara-de-Angelis, 2002; Figueiredo *et al.*, 2003). A perturbação de intensidade vocal, também chamada de *shimmer*, corresponde à variabilidade da amplitude em ciclos fonatórios consecutivos e também está presente em todas as vozes em certo grau, considerando que vozes normais devem apresentar um valor de *shimmer* baixo. Quando ocorrem situações de redução da resistência glótica, os valores de *shimmer* encontram-se aumentados (Colton & Casper, 1996; Behlau *et al.*, 2001; Barros & Carrara-de-Angelis, 2002). As medidas que refletem a perturbação da intensidade vocal são: ShdB, Shim, APQ, SAPQ e vAm (*shimmer* em decibéis, *shimmer* percentual, quociente da perturbação da amplitude, quociente da perturbação da amplitude suavizado, coeficiente da variação da amplitude). O Shim retrata a irregularidade, ciclo a ciclo, da amplitude e pode ser associada com a inabilidade das pregas vocais suportarem uma vibração periódica por um período definido e com a presença do ruído de turbulência no sinal da voz. Geralmente este

tipo de variação é aleatório. São associados tipicamente com a voz rouca e soprosa (Ogut *et al.*, 2005). A  $vAm$  (coeficiente da variação da amplitude) corresponde à variação da amplitude em todos os ciclos da amostra analisada (Behlau *et al.*, 2001; Barros & Carrara-de-Angelis, 2002; Cervantes, 2002).

### 1.1.3 HIDRATAÇÃO E LUBRIFICAÇÃO DO TRATO VOCAL

A hidratação e lubrificação superficial das pregas vocais são essenciais para manter uma voz saudável e prevenir patologias laríngeas (Colton & Casper, 1996; Sataloff, 1987; Verdolini-Marston *et al.*, 1990).

Manter o equilíbrio da hidratação e lubrificação das estruturas que participam da fonação é muito importante para a produção natural da voz e pode ser obtido por meio de medidas de hidratação tanto sistêmica quanto local, fazendo parte dos hábitos de higiene vocal recomendados para a prevenção e tratamento das alterações de voz.

Este equilíbrio hídrico pode ser afetado por condições ambientais, ingestão de líquidos, fumo, álcool, cafeína e alguns medicamentos (Sataloff & Spiegel, 1991; Verdolini-Marston *et al.*, 1994; Thompson, 1995; Pimentel, *et al.*, 2001; Braga, *et al.*, 2007). Para que haja um perfeito funcionamento das estruturas, é necessária uma cobertura de muco sobre a prega vocal, sem a qual ela não poderia vibrar. O muco é a camada de proteção de toda a mucosa do trato respiratório, incluindo a laringe, sendo composto por substâncias protetoras e, em condições adequadas, agem como amortecedores facilitando o contato e a



coaptação das pregas vocais, permitindo o deslize do ar transglótico pelas paredes laríngeas, com mínimo de atrito, evitando a ocorrência de um impacto brusco (Behlau & Pontes, 1995; Hirano & Bless, 1997; Braga, *et al.*, 2007). Toda a superfície das vias respiratórias é revestida com epitélio ciliado cujos cílios vibram continuamente, e a direção destes movimentos ciliares intensos é sempre para a faringe, para que o muco seja engolido ou tossido para o exterior (Guyton, 2006).

A produção da secreção de muco na laringe ocorre na região periférica da prega vocal: porção superior, inferior, anterior e posterior da borda da prega vocal, e com a vocalização, as pregas ventriculares (também denominadas bandas ventriculares) tem maior quantidade de secreções porque apresentam um grande número de glândulas, onde as secreções se originam até alcançarem a prega vocal, possibilitando, dessa maneira, a sua vibração (Sataloff & Spiegel, 1991; Hirano & Bless, 1997; Ayache *et al.*, 2004).

Um fator importante relacionado à camada de muco é a viscosidade das secreções. A regulação homeostática da distribuição do líquido corporal ocorre através do Sistema Nervoso Autônomo, determinando uma secreção basal contínua, ou espontânea, que confere uma umidade constante à mucosa bucal, faríngea e laríngea. Isso ocorre pela ação da acetilcolina, que é liberada em pequenas quantidades nas terminações parassimpáticas, sem a necessidade de estímulos. A estimulação do Sistema nervoso Simpático altera a lubrificação por meio de inibição de secreções, causada, parcialmente, pela redução do fluxo sanguíneo e pelo seu efeito direto sobre as glândulas. Como o nível de água, componente principal dessas secreções, sofre redução em relação ao componente do muco, as secreções se tornam mais viscosas. Alguns medicamentos, como anti-histamínicos, anti-hipertensivos, diuréticos, hormônios e os inaladores com esteróides (uso comum em

casos de asma), causam ressecamento das pregas vocais. Esses agentes farmacológicos produzem mudanças fisiológicas, diminuindo a lubrificação endolaríngea, que acarreta um aumento da fricção entre as pregas vocais, predispondo-as a mudanças traumáticas (Sataloff & Spiegel, 1991; Thompson, 1995; Braga *et al.*, 2007). Outros estudos confirmam que a viscosidade do muco, provavelmente, também varie com o grau de hidratação. Dados experimentais sobre a viscosidade das secreções de outras regiões do trato respiratório humano, especialmente muco e secreções traqueais, sustentam essa suposição (Wardell *et al.*, 1970; Fung, 1981).

Quando ocorre um desequilíbrio dessa relação, alguns sinais típicos aparecem como o acúmulo de secreção sobre a mucosa das pregas vocais, muco bastante viscoso, brilho laríngeo atípico e, em casos mais acentuados, linha atrófica de mucosa. Esses sinais indicam um quadro de desidratação, denominado síndrome SICCA ou de desidratação laríngea (Fujita & Ferreira, 1998).

Vários estudos demonstram que o grau de hidratação das pregas vocais é importante para a produção natural da voz e pode afetar a função vocal e o esforço fonatório por mudanças na viscosidade do tecido da prega vocal, interferindo no limiar de pressão fonatória: quanto menor a viscosidade do tecido, causada por condições de desidratação, maior será o limiar de pressão fonatória. Quanto menor o nível de hidratação, maior pressão subglótica é necessária para iniciar a fonação (Verdolini-Marston *et al.*, 1994; Fisher *et al.*, 2001; Verdolini-Marston *et al.*, 1990; Verdolini *et al.*, 1994). O limiar de pressão fonatória é definido como o mínimo de ar necessário para iniciar uma vibração estável das pregas vocais (Sivasankar & Fisher, 2002; Jiang & Tao, 2007) Ao submeter indivíduos à inalação ar com saturações de umidade, foi observado o aumento de *jitter* e de *shimmer*

(perturbações de frequência e intensidade da voz) nos indivíduos que inalaram ar seco (Hemler, *et al.*, 1997). Em outro experimento, na produção de voz artificial com laringes caninas recém-dissecadas, percebeu-se que a qualidade vocal ficou ruim com o ressecamento das pregas vocais (Haji *et al.*, 1992).

Para promover a hidratação e lubrificação laríngea, tanto sistêmica como superficialmente, algumas providências podem ser tomadas; entre elas: uso de drogas mucolíticas, vaporização e aumento no consumo de água (Fujita & Ferreira, 1998, Verdolini-Marston *et al.*, 1994). Alguns autores afirmam que a ingestão de água reduz a viscosidade do tecido, aumentando a flexibilidade de vibração das pregas vocais (Haji *et al.*, 1992; Hemler *et al.*, 1997; Verdolini-Marston, *et al.*, 1990).

A hidratação superficial ou externa também pode ser proporcionada aspirando-se gotículas de água pelo nariz ou pela boca, por meio de uma gaze ou lenço de algodão embebido em água filtrada ou, ainda, por inalação de vapor de água. As gotículas de água são carregadas junto com o fluxo de ar e atingem as pregas vocais, oferecendo alívio imediato dos sintomas de ressecamento e muco viscoso (Verdolini-Marston *et al.*, 1994; Behlau & Pontes, 1995; Fujita & Ferreira, 1998, Behlau *et al.*, 2001).

#### **1.1.4 PILOCARPINA**

Há mais de cem anos que o uso da pilocarpina é referido na literatura, sendo ela utilizada durante um século para tratamento de glaucoma, inicialmente

isolado a partir de folhas de plantas da América do Sul *Pilocarpus jaborandi* e *Pilocarpus microphyllus* em 1875 (Ferguson, 1993).

A pilocarpina é um agente colinérgico com um extenso número de efeitos farmacológicos e tem sido usada para estimular a produção de saliva e aliviar os sintomas da xerostomia, por via oral e via tópica, em pacientes irradiados e portadores de doenças auto-imunes, como a Síndrome de Sjögrens, entre outras doenças. (Bernardi *et al*, 2002, Wiseman & Faulds, 1995; Cooper *et al.*, 1999; Salah & Cameron, 1996; Oxholm *et al.*, 1998; Leveque *et al.*, 1993; Johnson *et al.*, 1993; Greenspan & Daniels, 1987) Ela aumenta a secreção das glândulas exócrinas e pode afetar as glândulas sudoríparas, salivares, lacrimais, gástricas, pancreáticas e intestinais, e as células mucosas do trato respiratório (Hamlar *et al.*, 1996; Brown, 2003). Para a utilização bem-sucedida deste sialagogo em indivíduos que foram submetidos à radioterapia em cabeça e pescoço, é necessário que haja parênquima residual, pois sem tecido salivar funcional a pilocarpina não pode produzir saliva (Fox *et al.*, 1986; Greenspan & Daniels, 1987; Kusler & Ramber, 1992; Wiseman & Faulds, 1995; Hamlar *et al.*, 1996).

O uso de pilocarpina 5mg e 10mg, 3 vezes ao dia, via oral, tem eficácia para o efeito sialogogo (Greenspan & Daniels, 1987; Fox *et al.*, 1991; Johnson *et al.*, 1993; Leveque *et al.*, 1993; Wiseman e Faulds, 1995; Guchelaar *et al.*, 1997; Zimmerman *et al.*, 1997; Horiot *et al.*, 2000; Leek & Albertsson, 2002). Entretanto, a resposta da pilocarpina é variável e alguns pacientes precisam aumentar ou diminuir a dose para controlar os sintomas ou efeitos adversos, respectivamente (Ferguson, 1993; Leveque *et al.*, 1993).

Como efeitos colaterais produzidos pelo uso da pilocarpina, via oral, estão a sudorese, aumento da frequência urinária, rinite, náusea e vômitos, diarreia,

dor de cabeça, tremores, hipo e hipertensão, bradicardia, arritmias (Greenspan & Daniels, 1987; Johnson *et al.*, 1993; Fox *et al.*, 1991, Horiot *et al.*, 2000). As contra-indicações do fármaco são voltadas para indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva, asma brônquica, obstrução do trato urinário, úlcera péptica, espasmos gastrointestinais, doenças oftálmicas (glaucoma) hipertireoidismo, doença de Parkinson e hipersensibilidade à droga (Johnson *et al.*, 1993; Hamlar *et al.*, 1996; Guchelaar *et al.*, 1997; Astor *et al.*, 1999).

Estudos farmacocinéticos com pilocarpina mostraram que o pico de concentração plasmática, após 2 dias de tratamento oral com 5 e 10mg, três vezes ao dia, foram de 15 e 41  $\mu$ /l, respectivamente, e este pico foi alcançado em 1.25 e 0.85 h, respectivamente. Pilocarpina é eliminada predominantemente na urina, com meia vida de 0.76 ou 1.35h, depois da administração de doses de 5 ou 10mg, respectivamente, três vezes diariamente (Guchelaar *et al.*, 1997).

O tempo para aumentar a salivação com administração oral é de 15 minutos com pico em 60 min e duração de 2 a 3 horas. Esses dados indicam a necessidade da formulação de pilocarpina que produza um maior tempo de ação, reduzindo os efeitos adversos (Fox *et al.*, 1991; Lockhart *et al.*, 1996; Cooper *et al.*, 1999; Moutsopoulos & Moutsopoulos, 2001).

Um estudo comparou o uso de saliva artificial à base de mucina e de um bochecho com solução de pilocarpina no tratamento da xerostomia induzida por radiação, com 20 pacientes, e o resultado do bochecho de pilocarpina foi mais eficaz em aliviar sintomas (Davies & Singer, 1994). Mais recentemente, outro estudo foi realizado com pilocarpina dissolvida em saliva artificial, e administrada na forma de spray bucal, com o objetivo de verificar a eficácia na diminuição dos sintomas de boca seca. A escala visual analógica não revelou diferenças em relação ao sintoma

de boca seca entre casos e controle, e efeitos adversos foram relatados, mas de pouca intensidade e toleráveis (Frydrych *et al.*, 2002). Neste estudo, os indivíduos deveriam deglutir o conteúdo do spray apresentando posterior ação sistêmica. No mesmo ano, Bernardi *et al.* realizaram estudo com indivíduos saudáveis, utilizando bochecho de pilocarpina a 2%. Os resultados mostraram que o uso da pilocarpina para bochecho na concentração de 2% aumentou a salivação e não provocou mudanças nos níveis de pressão sanguínea ou batimento cardíaco em voluntários saudáveis.

## 2 JUSTIFICATIVA

Na sociedade moderna, a importância da voz não pode ser subestimada, pois se trata de um dos instrumentos de comunicação mais básicos de que dispomos, pela qual transmitimos pensamentos, desejos, emoções e agressividade, projetando nossa personalidade e influenciando pessoas. A fonoarticulação apresenta grande importância pessoal, social e econômica. Quanto mais se ascende na escala socioeconômica, maior ênfase é dado à uma comunicação efetiva e agradável. Assim sendo, quanto maior a dependência da comunicação na vida profissional e social de uma pessoa, mais devastadores serão os efeitos de um distúrbio fonatório e/ou articulatorio em sua vida (Cervantes, 2002). Para a manutenção de uma voz saudável, um dos fatores necessários é a hidratação e lubrificação do trato vocal para a fonação mais fluída e sem esforço.

A avaliação clínica da voz pode ser perceptivo-auditiva ou por meio da análise acústica computadorizada. A análise perceptivo-auditiva é subjetiva. Já a análise acústica é uma avaliação objetiva que quantifica e qualifica os dados da voz do indivíduo, direcionando o plano de tratamento dos distúrbios da voz. A análise acústica da voz também é usada para avaliação de pacientes com disfagia, com risco de penetração e aspiração laríngea em vias aéreas inferiores.

A literatura dispõe de poucas informações sobre a salivação e voz em pessoas saudáveis. A maioria dos trabalhos faz referências a xerostomia ou hiposalivação e relacionam alterações da viscosidade do muco da região do trato vocal com disfonia. Para o aumento da salivação e alívio dos sintomas da xerostomia em pacientes com Síndrome de Sjögren's e submetidos a tratamento de

radioterapia na região da cabeça e pescoço, entre outros, o fármaco mais estudado é a pilocarpina utilizado na grande maioria, por via oral. Contudo, esta droga provoca alguns efeitos sistêmicos um pouco desagradáveis. A administração na forma de bochecho foi realizada no nosso meio e apresentou aumento da salivação sem os efeitos adversos da via oral.

A hipersalivação é referida na literatura como decorrente de doenças, uso de certos medicamentos, ou inabilidade de deglutição, porém o número de publicações também é pequeno e não fazem relação direta com disфонia e sim com disfagia. Nenhum desses trabalhos associou a avaliação vocal com um fármaco para estimulação da salivação em pacientes xerostômicos. Esse tipo de estudo também não foi encontrado com indivíduos sadios.

É de fundamental importância o estudo do efeito da pilocarpina tópica, na forma de bochecho sobre a salivação e a qualidade vocal resultante deste tratamento, em voluntários sadios, para, dessa forma, melhor conduzir a reabilitação vocal dos indivíduos com xerostomia e alterações vocais.



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

Verificar o efeito da administração tópica de pilocarpina sobre a salivação e a qualidade vocal de indivíduos sadios.

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

1. Verificar o aumento da produção da saliva pela pilocarpina tópica, na forma de bochecho;
2. Verificar se o bochecho de pilocarpina altera a qualidade vocal em indivíduos sadios.

#### 4. BIBLIOGRAFIA

Aldez Ih ,Fox Pc. Interacions Of The Salivary And Gastrointestinal Systems. I. The Role Of Saliva In Digestion. *Dig Dis* 9(3):125-32, 1991.

Anttila, S. S., *et al.* Depressive symptoms as an underlying factor of the sensation of dry mouth. *Psychosom Med*, v.60, n.2, Mar-Apr, p.215-8. 1998.

Aronson, A. Clinical Voice Disorders: An Interdisciplinary Approach. New York: Thieme Verlag. 1985

Astor, F. C., *et al.* Xerostomia: a prevalent condition in the elderly. *Ear Nose Throat J*, v.78, n.7, Jul, p.476-9. 1999.

Atkinson, J. C., *et al.* Salivary hypofunction and xerostomia: diagnosis and treatment. *Dent Clin North Am*, v.49, n.2, Apr, p.309-26. 2005.

Atkinson, J.C. and P.C. Fox, *Salivary gland dysfunction*. *Clin Geriatr Med*, 1992. **8**(3): p. 499-511

Ayache, S., *et al.* Experimental study of the effects of surface mucus viscosity on the glottic cycle. *J Voice*, v.18, n.1, Mar, p.107-15. 2004.

Baken, R. Clinical Measurements of Speech and Voice. Boston: college Hill Press. 1987

Bardow, A., *et al.* Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition, and the rate of tooth demineralization in situ. *Arch Oral Biol*, v.46, n.5, May, p.413-23. 2001.

Barros, A. P. B. A., Elisabete Carrara-De. Análise Acústica da Voz. In: R. A. B. Dedivitis, Ana Paula Brandão (Ed.). Métodos de Avaliação e Diagnóstico de Laringe e Voz. São Paulo: Editora Lovise, 2002. Análise Acústica da Voz, p.201-221

Behlau, M. S.; Tosi, O.; Pontes, P. Determinação da Freqüência Fundamental e suas Variações em Altura (Jitter) e Intensidade (Shimmer) para falantes do Português Brasileiro. *Acta Awho*, 1985 N 4, P. 5-9

Behlau, M. S.; Ziemer, R. Psicodinâmica vocal. In: Ferreira, L. P. (org.) – *Trabalhando a voz: Vários enfoques em Fonoaudiologia*. São Paulo. Summus, 1988.

Behlau, M., Pontes, P. Avaliação e Tratamento das Disfonias. São Paulo: Editora Lovise. 1995

Behlau, M., Madazio, G; Feijo, D.; Pontes, P. Avaliação da Voz. In: M. O. Behlau (Ed.). Voz - O Livro do Especialista. Rio de Janeiro: Revinter, v.1, 2001. Avaliação da Voz

Behlau, M., Rehde, MI. Higiene Vocal para o Canto Coral. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 1997.

Bernardi, R., *et al.* Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow. *Braz J Med Biol Res*, v.35, n.1, Jan, p.105-10. 2002.

Boyce, H. W., Bakheet, M. R. Sialorrhea review of a vexing, often unrecognized sign of oropharyngeal and esophageal disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005 Feb;39(2):89-97

Braga, N. A. P., Silvia Maria Rebelo; Tsuji, Domingos Hiroshi; Sennes, Luiz Ubirajara. Efeitos dos Medicamentos na Qualidade Vocal e na Laringe. In: S. M. R. Pinho (Ed.). Temas em Voz Profissional. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2007. Efeitos dos Medicamentos na Qualidade Vocal e na Laringe, p.185-201

Brandi E. A Qualidade Vocal. In: Brandi E. Educação Da Voz Falada – A Terapêutica Da Conduta Vocal. São Paulo. Atheneu;2002 157-92

Brown, J. H. T., Palmer. Agonistas e Antagonistas dos Receptores Muscarínicos. In: L. G. Goodman, Ag (Ed.). As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. Agonistas e Antagonistas dos Receptores Muscarínicos, p.119-132

Bultzingslowen, Inger von; Sollecito, Thomas P. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systemic review and clinical management recommendations. *Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, 103: S57.e1-S57.e15.

Butt, G. M. Drug-induced xerostomia. *J Can Dent Assoc*, v.57, n.5, May, p.391-3. 1991.

Carding, P. Avaliação Fonoaudiológica do Paciente Disfônico. In: Freeman, M. Fawcus, M. (Orgs) Distúrbios da Voz seu Tratamento. 3 Ed. São Paulo, Livraria Santos Editora, 2004. Cap. 5, 69-88.

Carranza, F. N., Mg; Takei, T. Caranza S. Cínical Periodontology. Philadélfia: W.B.Saunders Company. 2002

Carrara-de-Angelis, E.; Cervantes, O.; Abrahão, M., 2001. Necessidade de Medidas Objetivas da Função Vocal: Avaliação Acústica da Voz. In: Ferreira, L. P.; Costa H. O. Voz Ativa: Falando Sobre a Clínica Fonoaudiológica. São Paulo. Rocca, 2001 53-72

Cassolato, S. F. e R. S. Turnbull. Xerostomia: clinical aspects and treatment. Gerodontology, v.20, n.2, Dec, p.64-77. 2003.

Cervantes, O. Doenças Neurológicas (Repercussões laríngeas e vocais). In: R. A. B. Dedivitis, Ana Paula Brandão (Ed.). Métodos de Avaliação e Diagnóstico de Laringe e Voz. São Paulo: Editora Lovise, 2002. Doenças Neurológicas (Repercussões laríngeas e vocais), p.144-175

Coleman, R. F., *et al.* Fundamental frequency-sound pressure level profiles of adult male and female voices. J Speech Hear Res, v.20, n.2, Jun, p.197-204. 1977.

Colton, R., Casper. J. Understanding Voice Problems: A Physiological Perspective for Diagnosis and Treatment. Baltimore: Williams & Wilkings. 1996

Cooper, R. A., *et al.* Does salivary gland scintigraphy predict response to pilocarpine in patients with post-radiotherapy xerostomia? *Eur J Nucl Med*, v.26, n.3, Mar, p.220-5. 1999.

Daggett, A .; Logemann, J.; Redemaker, A .; Pauloski, B. Laryngeal penetration during deglutition in normal subjects of various ages. *Dysphagia* 270-274, 2006.

Daniels, T. E. e P. C. Fox. Salivary and oral components of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, v.18, n.3, Aug, p.571-89. 1992.

Dantas, R. O. Disfagia orofaríngea in: Macedo Filho, E et al, Disfagia: abordagem multidisciplinar, 2ªed, Frontes Editorial, São Paulo, 1998, pp 19-28.

Davies, A. N. e J. Singer. A comparison of artificial saliva and pilocarpine in radiation-induced xerostomia. *J Laryngol Otol*, v.108, n.8, Aug, p.663-5. 1994.

De Castro, G. J. e M. H. Federico. Evaluation, prevention and management of radiotherapy-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *Curr Opin Oncol*, v.18, n.3, May, p.266-270. 2006.

Douglas, C. R. Patofisiologia Oral: fisiologia normal e patológica aplicada e odontologia e fonoaudiologia. São Paulo: Pancast. 1998

Epstein, J. B. e C. Scully. The role of saliva in oral health and the causes and effects of xerostomia. *J Can Dent Assoc*, v.58, n.3, Mar, p.217-21. 1992.

Ferguson, M. M. Pilocarpine and other cholinergic drugs in the management of salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, v.75, n.2, Feb, p.186-91. 1993.

Field, E. A., *et al.* The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg*, v.35, n.2, Apr, p.96-103. 1997.

Figueiredo, D. C. D. S., Paula R F De; Gonçalves, Maria Inês R; Biase, Noemi G De. Auditory perceptual, acoustic, computerized and laryngological analysis of young smokers' and nonsmokers' voice. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v.69, n.6, p.791-9. 2003.

Fisher, J., *et al.*, *Phase III quality-of-life study results: impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer--RTOG 97-09*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56(3): p. 832-6, 2003.

Fisher, K. V., *et al.* Phonatory effects of body fluid removal. *J Speech Lang Hear Res*, v.44, n.2, Apr, p.354-67. 2001.

Fox, P. C., Vander Vem P. F., Baum, B. J., *et al.* Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. *Oral Surg. Oral Med. Pathol.* 61(3):243-8, 1986.

Fox, P. C. Management of dry mouth. *Dent Clin North Am*, v.41, n.4, Oct, p.863-75. 1997.

Fox, P. C., *et al.* Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth (xerostomia). *Arch Intern Med*, v.151, n.6, Jun, p.1149-52. 1991.

Frydrych, A. M., *et al.* An investigation into the use of pilocarpine as a sialagogue in patients with radiation induced xerostomia. *Aust Dent J*, v.47, n.3, Sep, p.249-53. 2002.

Fujita, R. R. E Ferreira, A .E., 1998. Síndrome Sicca – In Behlau M., O Melhor Que Vi e Ouve Atualização em Laringe Voz – RJ -Ed. Revinter 1998Pp. 103-109

Fung, K., *et al.* Vocal function following radiation for non-laryngeal versus laryngeal tumors of the head and neck. *Laryngoscope*, v.111, n.11 Pt 1, Nov, p.1920-4. 2001.

Fung, K; Yoo, J.; Leeper, H. A.; Bogue, B.; Hawkins, S.; Hammond, J.A.; Gilchrist, J. A.; Venkatesan, V. M. Effects Of Head and Neck Radiation Therapy on Vocal Function. *J Otolaryngol*; 30(3):133-9, 2001.

Fung, Y. C. Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues. New York: Springer. 1981

Greenspan, D. e T. E. Daniels. Effectiveness of pilocarpine in postradiation xerostomia. *Cancer*, v.59, n.6, Mar 15, p.1123-5. 1987.

Goodrich, S. J., Walter, A . L.: Clinical swallow wvaluation. In: Leonard Kendall K (eds.): Dysphagia Assessment and Treatment Planning, San Diego: Singular



Publishing Group, 1997

Guchelaar, H. J., *et al.* Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer*, v.5, n.4, Jul, p.281-8. 1997.

Guggenheimer, J. e P. A. Moore. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc*, v.134, n.1, Jan, p.61-9; quiz 118-9. 2003.

Guyton, A. C. A. H., J E. Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro: Sander Elsevier. 2006

Haji, T., *et al.* Experimental studies on the viscoelasticity of the vocal fold. *Acta Otolaryngol*, v.112, n.1, p.151-9. 1992.

Hamlar, D. D., *et al.* Determination of the efficacy of topical oral pilocarpine for postirradiation xerostomia in patients with head and neck carcinoma. *Laryngoscope*, v.106, n.8, Aug, p.972-6. 1996.

Hemler, R. J., *et al.* The effect of relative humidity of inhaled air on acoustic parameters of voice in normal subjects. *J Voice*, v.11, n.3, Sep, p.295-300. 1997.

Henson, B. S., *et al.* Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. *Oral Oncol*, v.37, n.1, Jan, p.84-93. 2001.

- Hirano, M., Bless, D. M. Exame videoestroboscópico da Laringe. Porto Alegre, Artes Médicas, 1997
- Homer, J. Massey, W., Riski, J., Lathrop, D., Chase, K.; Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. *Neurology* 38:1359-1362, 1988.
- Homer, J., Buoyer, F., Alberts, M., Helms, M.: Dysphagia following brainstem stroke: clinical correlates and outcome: *Arch Neurol* 48:1170-1173, 1991.
- Horiot, J. C., *et al.* Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. *Radiother Oncol*, v.55, n.3, Jun, p.233-9. 2000.
- Humphrey, S. P. e R. T. Williamson. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*, v.85, n.2, Feb, p.162-9, 2001.
- Imamura, R.; Tsuji, D. H.; Sennes, I. U. Fisiologia Da Laringe. In: Pinho, S. M. R.; Tsuji, D. H.; Bohadana, S. C. (Orgs) Fundamentos em Laringologia e Voz. Rio de Janeiro, Revinter, 2006, 1-20
- Jiang J. J.; Tao, C. The minimum glottal airflow to initiate vocal fold oscillation. *J. Acoust. Soc. Am*, May:121(5pt1):2873-81, 2007.
- Johnson, J. T., *et al.* Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med*, v.329, n.6, Aug 5, p.390-5. 1993.
- Kassan, S. S. e H. M. Moutsopoulos. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med*, v.164, n.12, Jun 28, p.1275-84. 2004.

- Keene, J. J., Jr., *et al.* Antidepressant use in psychiatry and medicine: importance for dental practice. *J Am Dent Assoc*, v.134, n.1, Jan, p.71-9. 2003.
- Krasse, B. The caries decline: is the effect of fluoride toothpaste overrated?. *Eur J Oral Sci*; v.104, n° 4, p. 426-9, 1996.
- Kusler, D. L; Ramber, B. A . Treatment for radiation-induced xerostomia – Na innovative remedy. *Cancer Nursing* 15(3):191-195, 1992.
- Leek, H. e M. Albertsson. Pilocarpine treatment of xerostomia in head and neck patients. *Micron*, v.33, n.2, p.153-5. 2002.
- Leone, C. W. e F. G. Oppenheim. Physical and chemical aspects of saliva as indicators of risk for dental caries in humans. *J Dent Educ*, v.65, n.10, Oct, p.1054-62. 2001.
- Leveque, F. G., *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol*, v.11, n.6, Jun, p.1124-31. 1993.
- Linden, P., Siebens, A . A . Dysphagia:predicting laryngeal penetration. *Arch Phys Med Rehabil* 64:281-284, 1983.
- Lockhart, P. B., *et al.* Pilot study of controlled-release pilocarpine in normal subjects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v.82, n.5, Nov, p.517-24.

1996.

Logemann, J. A . Do we know what is normal and abnormal airway protection?

Dysphagia 14:233-234, 1999.

Longman, L. P., *et al.* Signs and symptoms in patients with salivary gland

hypofunction. Postgrad Med J, v.73, n.856, Feb, p.93-7. 1997.

Lopez-Jornet, P. e A. Bermejo-Fenoll. Disorders of secretion: hyposecretion and

sialorrhea. Med Oral, v.1, n.2, Nov, p.96-106. 1996.

Moutsopoulos, N. M. e H. M. Moutsopoulos. Therapy of Sjogren's syndrome.

Springer Semin Immunopathol, v.23, n.1-2, p.131-45. 2001.

Murray, J., Langmore, S. E., Ginsberg, S., Dostie, A.: The significance of

oropharyngeal secretions and swallowing frequency in predicting aspiration.

Dysphagia 11:99-103, 1996.

Narhi, T. O., *et al.* Xerostomia and hyposalivation: causes, consequences and

treatment in the elderly. Drugs Aging, v.15, n.2, Aug, p.103-16. 1999.

Nusair, S. e A. Rubinow. The use of oral pilocarpine in xerostomia and Sjogren's

syndrome. Semin Arthritis Rheum, v.28, n.6, Jun, p.360-7. 1999.

Ogut, Fatih; Midilli, Rasit; Oder, Gonca; Engin, E. Z.; Karci, B.; Kabasakal, Y.

Laryngeal findings and voice quality in Sjögren's Syndrome. Auris Nasus

Larynx, 32:375-380, 2005.

Orlikoff, R. F.; Baken, R. J.. The effect of hearbeat on vocal Fundamental Frequency perturbation. *Journal Of Speech and Hearing Research*, vol. 32, 576-582, september, 1989.

Oxholm, P.; Prause, J. U.; Schiodt, M. Rational drug therapy recomendadations fore treatment of patients with Sjögren's Syndrome. *Drugs* 56(3) 1998.

Pai, S., *et al.* Development of a Visual Analogue Scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v.91, n.3, Mar, p.311-6. 2001.

Pimentel, R. M. S. A., Geraldo Druck; Pinho, Silvia M Rebelo. Medicamentos e a Hidratação do Trato Vocal. In: S. M. R. Pinho (Ed.). Tópicos em Voz. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan SA, 2001. Medicamentos e a Hidratação do Trato Vocal, p.105-116

Pinho, S. M. R. Avaliação e Tratamento da Voz. In: *Fundamentos em Fonoaudiologia – Tratando os Distúrbios da Voz*. 2 Ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 2003 3-40

Renzi, A., *et al.* Lesions of the lateral hypothalamus impair pilocarpine-induced salivation in rats. *Brain Res Bull*, v.58, n.5, Sep 15, p.455-9. 2002.

Robbins, J., Hamilton, J., Lot, G. L., Kempster, G. B.: Oropharyngeal swallowing in

normal adults of different ages. *Gastroenterology* 103:823-829, 1992

Roh, J-L; Kim, A-Y; Cho, M. J. Xerostomia Following Radiotherapy Of The Head And Neck Affects Vocal Function *Journal Of Clinical Oncology* may, 2005 Vol. 23 N° 13

Ryu, J. S.; Choi, K. H. Prediction of laryngeal aspiration using voice analysis. *Am. J Phys Med Rehabil* vol. 83, n° 10 p.753-757, 2004.

Salah, R. S.; Cameron, O . G. Pilocarpine for anticholinergic adverse effects associated with desipramine treatment. *Am J. Psychiatry* 153:4 p.579, 1996.

Sataloff, R. T. The professional voice: part 3.Common diagnosis and treatments. *J. Voice*, 1(3):283-292, 1987.

Sataloff, R. T. e J. R. Spiegel. Care of the professional voice. *Otolaryngol Clin North Am*, v.24, n.5, Oct, p.1093-124. 1991.

Sivasandar, M.; Fisher, K. Oral breathing increases Pth and vocal effort by superficial drying of vocal fold mucosa. *Journal of Voice*, vol. 16. N° 2, p.172-181, 2002.

Sphaingard, M. L., Hutchins, B., Sulton, L. D, Chauduri, G. Aspiration in rehabilitation patients: videofluorography versus bedside clinical assessment. *Arch Phys Med Rehabil* 69:637-640, 1988.

Sreebny, L. M. e A. Valdin. Xerostomia. A neglected symptom. *Arch Intern Med*,

v.147, n.7, Jul, p.1333-7. 1987.

Sreebny, L. M. Recognition and treatment of salivary induced conditions. *Int Dent J*, v.39, n.3, Sep, p.197-204. 1989.

Sreebny, L. M., *et al.* Xerostomia in diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v.15, n.7, Jul, p.900-4. 1992.

Stoicheff, M. L. Speaking fundamental frequency characteristics of nonsmoking female adults. *J Speech Hear Res*, v.24, n.3, Sep, p.437-41. 1981.

Szabadi, E. Tavernor, S. Hypo- and Hypersalivation Induced by Psychoactive Drugs: Incidence, Mechanisms and Therapeutic Implications. *CNS Drugs*, v.11, n.6, p.449-466. 1999.

Thompson, A. R. Pharmacological agents with effects on voice. *Am J Otolaryngol*, v.16, n.1, Jan-Feb, p.12-8. 1995.

Togashi, A. M., Fp; Tarzia, O. Levantamento Epidemiológico do Fluxo Salivar da População na Faixa Etária de 30 a 90 Anos da Cidade de Bauru. *Revista da Faculdade de Odontologia*, v.6, n.2, p.47-52. 1998.

Verdolini-Marston, Titze, I., Druker, G. Changes in phonation threshold pressure with induced conditions of hydrations. *J. Voice* 4(2), 1990.

Verdolini-Marston, Sandage, M., Titze, I. Effect of hydration treatments on laryngeal

nodules and polyps and related voice measures. *J Voice*, v.8, n.1, Mar, p.30-47. 1994.

Verdolini, K., Titze, I., Fennel, Ann. Dependence of phonatory effort on hydration level. *J. of Speech and Hearing Research* 37:1001-1007, 1994.

Wardell, J. R., Jr., *et al.* The canine tracheal pouch. A model for use in respiratory mucus research. *Am Rev Respir Dis*, v.101, n.5, May, p.741-54. 1970.

Warms, T.; Ricahrds, J. "Wet voice" as a predictor of penetration and aspiration in oropharyngeal dysphagia. *Dysphagia* 15:84-88, 2000.

Wiseman, L. R. e D. Faulds. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs*, v.49, n.1, Jan, p.143-55. 1995.

Zimmerman, R. P., *et al.* Concomitant pilocarpine during head and neck irradiation is associated with decreased posttreatment xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v.37, n.3, Feb 1, p.571-5. 1997.



**ANEXOS**

**ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Título da pesquisa: **Os Efeitos do Bochecho de Pilocarpina na Qualidade Vocal**

Pesquisadora: Fg<sup>a</sup> Vera Beatris Martins      Fones: (51) 3221.01.16 9971.15.32

Orientadora: Dr<sup>a</sup> Helena Barros

Co-Orientadora: Fg<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Carla Cielo

**Justificativa e objetivos da pesquisa:**

Indivíduos com hipossalivação e/ou xerostomia apresentam sintomas bastante desagradáveis que diminuem sua qualidade de vida. Esse problema pode acarretar dificuldades para mastigar e deglutir alimentos mais secos, dificuldades para falar e também alterações na voz pelo ressecamento no trato vocal. A saliva é importante para a lubrificação e hidratação das estruturas da voz e fala. Estudos para aumentar a quantidade de saliva são, portanto, importantes. Este estudo tem como objetivo usar uma droga (pilocarpina) para verificar os efeitos do bochecho de pilocarpina a 1% e 2%, oriundas de dois laboratórios, sobre a salivação de voluntários sadios e da possível interferência na voz. Esta droga pode provocar alguns desconfortos, de forma leve, como suor, aumento da frequência urinária, rinite, náusea e diarreia que devem ocorrer com menos frequência quando usada por bochecho.

**Procedimentos:**

Você será entrevistado em um primeiro momento, passado por uma avaliação com médico e com fonoaudióloga para verificação de algum problema que possa interferir no seu uso da pilocarpina ou para os dados de voz. Vai responder a alguns questionários, terá sua saliva medida e terá sua voz gravada. Depois você receberá um frasco com a droga que você vai sortear, e não saberá o que estará recebendo, podendo ser a droga ou placebo. As medições de saliva ocorrerão, no início e depois aos 15, 30, 40, 60 e 75. No final sua voz será gravada novamente.

Você pode interromper sua participação sem prejuízo algum.

**Garantias de liberdade de escolha e privacidade:**

Você é livre para participar ou não da pesquisa. É garantido que sua identidade será mantida em completo sigilo respeitando-se sempre os aspectos éticos da pesquisa. Os dados serão utilizados para fins de ensino e pesquisa, não sendo permitido qualquer forma de identificação.

Eu, \_\_\_\_\_

Fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi todas as informações que julguei necessárias e esclareci minhas dúvidas. Fui informado pelos pesquisadores que todos os dados serão confidenciais.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Data da entrevista: \_\_\_\_\_

## ANEXO B - Questionário de Auto-Resposta

SOLUÇÃO Nº \_\_\_\_\_

IDADE: \_\_\_\_\_

SEXO 1 ( ) Masculino  
2 ( ) Feminino

1. A . Você já fumou cigarro? (Não vale maconha) 1. ( ) Não 2. ( ) Sim
- B. De um ano para cá você fumou algum cigarro? 1. ( ) Não 2. ( ) Sim
- C. De um mês para cá você fumou algum cigarro? 1. ( ) Não  
2. ( ) Sim, fumei de 1 à 5 dias  
3. ( ) Sim, fumei de 6 à 19 dias  
4. ( ) Sim, fumei em 20 dias ou mais
- D. Que idade você tinha quando fumou seu primeiro cigarro? 1. ( ) Nunca fumei  
2. ( ) Eu tinha \_\_\_\_\_ anos  
3. ( ) Não lembro
- E. Fumou hoje?
- F. Se sim, qual o horário do último cigarro? 1. ( ) \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ 2. ( ) Não lembro 2
- A . Você já usou alguma bebida alcoólica? 1. ( ) Não 2. ( ) Sim
- B. De uma noa para cá você usou alguma bebida alcoólica? 1. ( ) Não 2. ( ) Sim
- C. De um mês para cá você usou alguma bebida alcoólica? 1. ( ) Não  
2. ( ) Sim, tomei de 1 a 5 dias  
3. ( ) Sim, tomei de 6 a 19 dias  
4. ( ) Sim, tomei em 20 dias ou mais
- G. Qual a data da última ingestão? 1 ( ) \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ 2. ( ) Não lembro  
O que bebeu? \_\_\_\_\_ Quanto bebeu? \_\_\_\_\_
- H. Caso não lembre, quantos dias você acha que já passaram desde a última ingestão?  
\_\_\_\_\_ dias.

**ANEXO C – Escala de Efeitos PRÉ-DROGA**

Data:

Nº solução:

Nº sujeito:

Estou nervoso \_\_\_\_\_ Não  
estou nervoso

Tenho tremor \_\_\_\_\_ Não  
tenho tremor

Não Tenho sudorese \_\_\_\_\_ tenho  
sudorese

Tenho rubor \_\_\_\_\_ Não  
tenho rubor

Não tenho desconforto \_\_\_\_\_ Tenho  
Gástrico desconforto Gástrico

Tenho lacrimejamento \_\_\_\_\_ Não tenho  
lacrimejamento

Boca seca \_\_\_\_\_ Sialorréia  
(salivação excessiva)

Com palpitações \_\_\_\_\_ Sem  
palpitações

Com náuseas \_\_\_\_\_ tsem náuseas

Com desconforto \_\_\_\_\_ tSem  
torácico desconforto Torácico

Visão normal \_\_\_\_\_ Visão alterada

Estou com mais fome do que normalmente tenho neste horário do dia 1 – SIM ( ) 2 – Não ( )

PA \_\_\_\_\_ mmHg FC \_\_\_\_\_

Observação:

**ANEXO D – Protocolo de Avaliação Médica****PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO MÉDICA**

Aspecto:

Laringe:

Normal

Alterada: \_\_\_\_\_

Orofaringe:

Normal

Alterada: \_\_\_\_\_

Estase de saliva:

Sim

Não

Mobilidade:

Faríngea:

Presente

Ausente

Laríngea:

Presente

Ausente

Pregas vocais:

Presente

Ausente

## ANEXO E – Protocolo de Avaliação dos Órgãos Fonoarticulatórios

### AVALIAÇÃO ÓRGÃOS FONOARTICULATÓRIO

Data da avaliação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nº \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_ sexo: \_\_\_\_\_

Fala	Sim	Não	qual
Normal			
alterada			

Mastigação	Sim	Não	qual
Normal			
alterada			

Deglutição	Sim	Não	qual
Normal			
alterada			

Sono	Sim	Não	qual
Normal			
Alterada			

Postura	Simétrica	Assimétrica
Cervical		
Tronco		

	Simétrico		Assimétrico		medida		alteração	
	R	M	R	M	R	M	R	M
Olhos								
Nariz								
Orelhas								
lábios								
Bochechas								
Mentual								
Mandíbula								
ATM								
Língua								
Palato duro								
Palato mole e véu								
Laringe								
Oro-faringe								

	normal	alterado	
Dentição			
Mucosa			

## ANEXO F – Protocolo de Triagem Vocal: Entrevista

**TRIAGEM VOCAL – ENTREVISTA**

Data da avaliação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Nº \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_ sexo: \_\_\_\_\_

fone: \_\_\_\_\_

Queixa de voz: ( ) sim ( ) não

Tratamento médico devido a alteração vocal: ( ) sim ( ) não

Já apresentou problemas de voz: ( ) sim ( ) não

qual: \_\_\_\_\_

Faz uso de medicação:

Quais? Motivo?

Faz uso profissional da voz: ( ) sim ( ) não

Costuma gritar: ( ) sim ( ) não

Convive com:

( ) gases tóxicos

( ) ruído

( ) pólvora

( ) fumaça

( ) ar condicionado

( ) excesso de compromissos

( ) outros \_\_\_\_\_

Apresenta:

( ) laringite

( ) asma

( ) bronquite

( ) tosse

( ) rinite

( ) faringite

( ) sinusite

( ) amigdalite

( ) otite

*Mulheres:**Encontra-se em período menstrual eu pré menstrual?*



**ANEXO G – Protocolo de Triagem Vocal: Respiração****RESPIRAÇÃO**

Data da avaliação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Nº \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_ sexo: \_\_\_\_\_

fone: \_\_\_\_\_

Tipo respiratório no repouso ( ) superior ( ) médio ( ) inferior ( ) completo

Tipo respiratório na fala ( ) superior ( ) médio ( ) inferior ( ) completo

Modo respiratório ( ) nasal ( ) bucal ( ) mista

Permeabilidade com espelho ( ) normal ( ) alterada

CPFA ( ) normal ( ) alterado

Contagem de nº: \_\_\_\_\_

TMF: /a/ \_\_\_\_\_ /i/ \_\_\_\_\_ /u/ \_\_\_\_\_ /s/ \_\_\_\_\_ /z/ \_\_\_\_\_

/u/ sem inspiração forçada \_\_\_\_\_

CV: \_\_\_\_\_ estatura: \_\_\_\_\_

FAA: \_\_\_\_\_ CFS: \_\_\_\_\_

CFC: \_\_\_\_\_

**ANEXO H – Protocolo de Triagem Auditiva****TRIAGEM AUDITIVA**

Data da avaliação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Nº \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_ sexo: \_\_\_\_\_

fone: \_\_\_\_\_

	Orelha direita		Orelha esquerda	
	ipsi	contra	ipsi	contra
500				
1000				
2000				
4000				

	Orelha direita	Orelha esquerda
500		
1000		
2000		
4000		

**ANEXO I - Escala de Efeitos PÓS-DROGA**

Data:

Nº solução:

Nº sujeito:

Estou nervoso \_\_\_\_\_ Não  
estou nervosoTenho tremor \_\_\_\_\_ Não  
tenho tremorNão Tenho sudorese \_\_\_\_\_ tenho  
sudoreseTenho ubor \_\_\_\_\_ Não  
tenho ruborNão tenho desconforto \_\_\_\_\_ Tenho  
Gástrico desconforto GástricoTenho lacrimejamento \_\_\_\_\_ Não tenho  
lacrimejamentoBoca seca \_\_\_\_\_ Sialorréia  
(salivação excessiva)Com palpitações \_\_\_\_\_ Sem  
palpitações

Com náuseas \_\_\_\_\_ tsem náuseas

Com desconforto \_\_\_\_\_ tSem  
torácico desconforto Torácico

Visão normal \_\_\_\_\_ Visão alterada

Estou com mais fome do que normalmente tenho neste horário do dia 1 – SIM ( ) 2 – Não ( )

PA \_\_\_\_\_ mmHg FC \_\_\_\_\_

Observação:

**ANEXO J – Artigo Científico**

**ARTIGO**

Revista

ARCHIVES OF ORAL BIOLOGY

# THE EFFECTS OF PILOCARPINE MOUTHWASH ON VOCAL QUALITY

Martins VB, Cielo CA, Bernardi R, Barros HMT\*

Division of Pharmacology, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de  
Porto Alegre (FFFCMPA) Rua Sarmiento Leite 245, 3<sup>rd</sup> Floor, 90050-170 Porto  
Alegre, RS, Brazil

Corresponding author:

Helena M T Barros

Rua Sarmiento Leite, 245

Tel.: +55 51 30038821, Fax: +55 51 33038755

E-mail address: [helenbar@ffcmpa.edu.br](mailto:helenbar@ffcmpa.edu.br)

## ABSTRACT

Introduction: The voice is the main medium for human communication. Alterations in the hydration and lubrication of the vocal tract may provoke voice alterations, reducing both the quality of life and communication.

Objective: The objective of this study was to verify the effects of pilocarpine mouthwashes on healthy volunteers' vocal acoustic parameters and salivation.

Design: A clinical, randomized, placebo (saline)-controlled trial was conducted in 36 healthy volunteers. Salivation was measured before and 15, 30, 45, 60 and 75 minutes after administration of the pilocarpine solutions (1% or 2%) or saline control. Blood pressure, heart frequency, acoustic analyses of the voice and evaluation of the current symptoms of pilocarpine use through the visual analogic scale were measured prior to and 75 minutes after the treatments.

Results: The increase of salivation was both dose- ( $p=0.021$ ) and time-dependent. The 2% pilocarpine solution led to significantly different salivation levels from volunteers receiving saline at 60 and 75 minutes after mouthwash ( $p=0.001$ ). Vocal evaluation was successfully obtained for 22 subjects. Women did not present significant differences in the vocal acoustic parameters after the use of pilocarpine, while males presented a significant difference in the fundamental frequency of voice after the use of the pilocarpine solutions ( $p=0.026$ ). Furthermore, males presented a significant increases in the absolute and percentile shimmer and width variation coefficient ( $p=0.045$ ,  $p= 0.034$ ,  $p= 0.006$ , respectively) after the use of 1% pilocarpine. Conclusions: Our results show that topical treatment with pilocarpine via mouthwashing increases salivation, without clinically adverse effects. However, the increase of salivation caused voice alterations that could be explained by small penetrations of saliva in the larynx that provoked a discoordination in the vibratory cycle of the vocal folds. Further studies with individuals who present hyposalivation, are necessary to verify in these effects.

Key words: mouthwashes, topical pilocarpine, salivation, xerostomy, voice quality, acoustic analysis.

## INTRODUCTION

The voice is the main medium of human communication. The vocal quality depends, among other factors, on good hydration and lubrication of the structures of the vocal tract. Salivation is an important factor to prevent the lapse of these structures and avoid traumas. Salivary imbalances may provoke alterations in the quality of life and communication. Hyposalivation may be noticed in patients with xerostomy [1], and is a common cause of Sjögren Syndrome, following the use of medicines that reduce the salivary flow and irradiation in the head and neck areas [2, 3]. Undesirable consequences of xerostomy are a decrease in the lubrication leading to deglutition and speech difficulties, sleep disorders, voice alterations, great discomfort, problems with gustatory loss, pH decrease, buffering capacity decrease, changes in the oral microflora, and an increase in the risk of decays and periodontal disease [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. In Sjögren Syndrome, patients have chronic coughs and persistent dryness leading to hoarseness [11, 13]. The changes in the viscosity of the larynx secretions, often due to radiation, may alter the vocal functions affecting the biomechanics of the superior aerial tract, leading to changes in the acoustic and aerodynamic properties of the vocal tract [13, 14, 15].

Therefore, improper hydration and lubrication of the vocal folds hinders natural voice production, producing speech effort-altering changes in the viscosity of the vocal folds tissues and interfering in the threshold of speech pressure [16, 17, 18, 19]. Salivary medicinal stimulation may be achieved with administration of cholinergic agonists such as pilocarpine and the methacholine [20, 21].

Pilocarpine, administered orally as recommended by most studies [6, 7, 8, 22, 23, 24, 25, 26], presents an extensive number of pharmacological effects and

systemic side effects that may be quite unpleasant. Previous studies have outlined the side effects of using a pilocarpine mouthwash. In healthy volunteers, 2% pilocarpine mouthwash significantly increased the salivation without cardiovascular side effects [27]. However, in this work, the effects of the pilocarpina on the phonation were not studied.

Hypersalivation, or sialorea, is the excess in the salivation flow. It can be linked to cholinergic agonists as well as to neurological diseases such as Parkinson, Amyotrophic Lateral Sclerosis and to development of difficulties such as cerebral paralysis, Down Syndrome, X Fragile Syndrome, and autism [28]. Hypersalivation can result in unpleasant consequences to the individual such as lip desquamation, angular cheilitis, maxillary dermatitis due to continuous dribble, and fatigue due to constant muscular deglutition [29, 30].

The manifestation of hypersalivation is not always attributed to the additional saliva, as it can also be caused by an inability to keep in and swallow saliva due to the weakness in the tonus of the perioral muscle or dysphasia [28]. The miscoordination of keeping the saliva in the oral cavity causes premature escape to the pharynx and larynx, and subsequent difficulty with coordinating the deglutition provides penetrations and saliva aspirations in the inferior aerial ways. The voice may be “wet” because of the saliva deposited in the vocal folds, producing noise and difficulty in maintaining the vocal emission [31, 32, 33, 34].

Therefore, the objective of this study is to verify the effects 1% and 2% pilocarpine solution on the salivation of healthy volunteers and the possible interference on the individuals' vocal acoustic parameters.

## **MATERIALS AND METHODS**



This study reports the findings of a clinical trial of pilocarpine mouthwashes in healthy volunteers. This study was randomized, double blinded, and controlled by placebo. The research was previously approved by the Ethics in Research Committee of the Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (148/03 and 088/05). All the participants signed an informed consent document. Thirty-six male and female volunteers were subjected to a confidential medical questionnaire and physical examination (including complete otolaryngology examination and a speech pathology evaluation).

The exclusion criteria were vocal or larynx alterations, bronchial asthma, cardiovascular diseases, recent drug use (including tobacco), pregnancy (suspected or confirmed), hepatic, renal or heart disease, peptic ulcer, hyperthyroidism, epilepsy, Parkinson's disease, HIV infection, or salivation induction by chemical or mechanical means (eating, drinking, teeth brush, gum chewing) within the 90 minutes preceding the experiment. The individuals answered a self-response questionnaire on tobacco and alcohol, and filled out an analogical scale of pre-drug effects that consisted of 11 elements to identify the symptom intensities of nervousness, tremor, sweating, facial blush, gastrointestinal discomfort, lacrimation, salivation, palpitations, nausea, thoracic discomfort and vision, in this evaluation order. The individual indicated a point on a 10-cm long line delineated by words that expressed the highest and the lowest intensity of each symptom. Blood pressure and heart frequency were measured using a blood pressure monitor (*Omron, Vernon Hill, IL, USES*). Finally, the individuals' voice data was collected with a digital tape recorder (*Power Pack DVR-2850*) and the tape recorder was set at a distance of 4 cm from the individuals' lips. The subject was prompted to stand up with the arms along the body and to emit

the vowel / a / the longest possible, without using the reservation air, in the usual speed and tone [35]. After this evaluation, phase data collection on the salivation and the use of the pilocarpine solutions was initiated. The individuals were randomly assigned to receive one of the following tested solutions: saline, 1% pilocarpine or 2% pilocarpine. The sessions were always performed in the same quiet and air-conditioned room (22°C) at 2:00 PM. The same trained investigators performed all tests. First, volunteers were prompted to swallow the saliva that was in the oral cavity and then previously weighed cotton (4 cm x 1 cm) was placed below the tongue and subjects were asked to maintain it in that position, with the mouth closed, for 1 minute. Next, the cotton was removed and weighed. The patients then received a flask containing the pilocarpine solution or saline solution with which they rinsed their mouth, without much effort, for one minute without swallowing. After this period, the patients expelled the drug, being careful to spit the entire volume. Every 15 minutes, beginning from that moment, the saliva was collected using the same procedure described prior to the mouthwash. The collections were made at 15, 30, 45, 60 and 75 minutes after the mouthwash. The saliva samples were identified and weighed on a digital scale having a pre-determined accuracy of 0.0001. After 75 minutes, blood pressure and heart rate were measured. Additionally, the individuals were asked to again fill out the same analogical scale used in the beginning of the experiment and they were requested to esteem the concentration of the administered solution and the voice was recorded just as in the beginning of the experiment. With the sample of the sustained emission of the vowel / a /, the acoustic analysis of the voices was performed, with the removal of the unstable initial and final portions standardizing the acoustic signs to no less than 3 seconds. The extraction of the acoustic measures was accomplished through the *Multi-dimensional program Voice Program* (MDVP,

Kay Elemetrics), with the transference of the tape recorder's voices to the computer.

Statistical analyses were performed using the SPSS for Windows statistical program, version 12.0 (Chicago, IL, USA). For the analysis of the treatment effect of 1% and 2% pilocarpine and saline solutions on salivation, average blood pressure and heart frequency, a two-way variance test analysis of repeated measures (ANOVA, two-way-RM) was utilized with the parameters time and pilocarpine concentration. A Fisher exact test was used to compare the number of individuals that correctly guessed the solution received. The results of the effects of the visual analogical scale were analyzed by the two-way-RM ANOVA, considering the treatment parameters, with 1% and 2% pilocarpine solutions and saline solution, and pre- and post-treatment times. Linear regression was performed to determine the dose relation of the salivation flow after exposure to 1% or 2% pilocarpine or saline mouthwash. The voices were analyzed using the *Multidimensional Voice Program (MDVP)*, Model 5105, version 2.30 - Kay Elemetrics Corp. The analysis of the gender interference on the voice acoustic parameters was performed using a two-way-RM ANOVA with the following parameters: time and pilocarpine concentration. The post-hoc comparison was made using a least significant differentiates test. Statistical significance was defined as  $P < 0.05$ .

## RESULTS

This study was performed with thirty-six healthy volunteers, 19 to 40 years old, of both sexes, who were graduate students at the Federal College Foundation of Medical Sciences of Porto Alegre (FFFCMPA). The characteristics of the study group are presented in **Table 1**. The amount of basal salivation flow did not differ in relation to the sex, with an average of  $0.59 \text{ g} \pm 0.42$  in females, and  $0.76 \text{ g} \pm 0.50$  in males. In a similar way, gender did not affect the results of treatment with either 1% or 2% pilocarpine or physiologic solution. However, the analysis of the salivation assessed at different time intervals revealed that the treatment with pilocarpine solution increased the healthy volunteers' salivation in a significant and time-dependent way ( $F_{5,165} = 5.543$ ,  $p=0.001$ ) with significant interaction between time and treatments ( $F_{10,165} = 2.573$ ,  $p = 0.021$ ). The salivation increase was detected at 60 and 75 minutes after the solution administration, as shown in **Figure 1**. The analysis of the linear regression on the salivation amount after the use of the 2% solution of pilocarpine demonstrated a significant correlation ( $Y = 0.664 + 0.533 \cdot \text{dose}$ ;  $r=0.488$ ;  $p < 0.001$ ).

The data analysis from the measurements of the average blood pressure and heart frequency demonstrated there were no differences in these parameters following the treatments of 1% or 2% pilocarpine ( $p=0.235$  and  $p=0.0952$ , respectively). The data related to the tobacco and alcohol use collected through the application of the self-response questionnaire revealed that only 11% of the individuals used tobacco within the last month, while 44.44% used alcohol within the previous 6 to 19 days with 11.11% reporting use within the last 20 days leading up to the experiment. The presence of possible adverse effects as a consequence of the

treatments was evaluated by the results of the visual analogical scale (**Table 2**). The analysis of these answers revealed that the 2% pilocarpine solution led to a significant increase in the perception of sweating compared to other treatments ( $F_{2,33}=4.634$ ;  $p=0.017$ ). The perception of the salivation increase appraised by the same scale demonstrated significant difference with the increase of the perception of a time dependence ( $p=0.035$ ) and in relation to the treatment, with the 2% solution ( $p=0.025$ ) failing to show an interaction among the parameters time and treatment. The 2% solution of pilocarpine led to a larger degree of accurate perception (75%) in comparison with the 1% solution of pilocarpine (61.5%) and saline (66.7%), although they differed statistically.

Voice information was analyzed at the Voice Laboratory of the Santa Maria Federal University (UFMS/RS). Voice sampling data was only available from 22 subjects, 14 men and 8 women. The remaining data were lost due to technical problems.

In relation to the voices, the females did not have modified voice acoustic parameters after treatments. However, the males presented a significant reduction in the fundamental frequency after the treatment with 1% pilocarpine (averages of  $118.17\text{Hz} \pm 18.14$  and  $111.04\text{Hz} \pm 19.55$  pre- and post-treatments, respectively;  $p=0.026$ ). Males also presented statistically significant modifications in more than three voice acoustic parameters: ShdB (absolute Shimmer), Shim (Shimmer percentile or relative) and vAm (Width variation coefficient), which are considered to be measures of intensity disturbance. The ShdB ( $F_{2,11} = 4.174$ ,  $p=0.045$ ) and the Shim ( $F_{2,11} = 4.691$ ,  $p=0.034$ ) was statistically significant after treatment with 1% pilocarpine. And the vAm ( $F_{2,11} = 8.399$ ,  $p=0.006$ ) was significant after the dose of 1% pilocarpine, with significant interaction between time and treatments ( $F_{2,11} =$

4.681,  $p=0.034$ ). These findings are shown in **Table 3**.

## DISCUSSION

The present work demonstrates that the healthy volunteers' treatment with 1% or 2% pilocarpine solutions administered as mouthwash leads to a significant increase in salivation. However, as the average amount of salivation was significantly larger for the 2% concentration compared to the 1% solution, it may be inferred that the increase of the salivation amount is dose-dependent, which agrees with the data in the literature [26, 36, 37, 7]. The treatment with the 2% solution of pilocarpine is associated with the highest salivation, demonstrating more robust results at 60 and 75 minutes after the administration of the solution. These data coincide with the data found in a paper published by Bernardi *et al.* in 2002 [27], who performed a similar study with these concentrations and verified that the 2% concentration was more efficient in increasing the salivation. Other works prove the beneficial effect of pilocarpine in the improvement of the extra-buccal and extra-ocular symptoms of Sjögren syndrome such as dry skin, vaginal dryness and xeromycteria in patients chronically treated [38]. In conjunction with achieving the objective of increasing the salivation flow, the volunteers' perception on the increase of salivation was more intense, in spite of not being statistically significant, in the group that received a 2% pilocarpine solution compared to the 1% and placebo groups.

Previous studies with oral pilocarpine have demonstrated that a minimum increase in the salivation volume promotes significant subjective improvement in the symptoms [7, 8, 26, 36]. The perception on the salivation increase became evident with the results of the analogical scale and by the degree correctly attributed as the

treatment previously received. Additional supporting data comes from work developed by Bernardi *et al.* in 2002 [27], where most of the individuals pointed correctly to the received solution. In the present study, the only statistically significant adverse effect perceived by the subjects was the sweating increase related to the use of 2% pilocarpine. Sweating as an adverse effect has previously been documented in several studies that used the pilocarpine administration [6, 7, 23, 39, 40]. The other items within the adverse effects scale were of low intensity and without statistical significance, corroborating the results of previous studies [6, 10, 26, 40]. This suggests that in low doses, pilocarpine affects the saliva stimulation with mild adverse effects [27, 41, 42]. In a similar way, the other parameters such as the heart frequency and the blood pressure were not altered after either concentration of pilocarpine mouthwash, which is in agreement with other clinical works [27, 43]. This is because the mouthwash administration does not allow significant enough absorption of the medicine to alter the heart frequency and the sanguine pressure, but does alter the saliva even when compared to the oral use [7, 26, 44]. The volunteers in this study did not mention significant adverse heart or lung effects, which is in agreement with other studies on pilocarpine use [6, 36, 40, 45].

In previous works using chronic oral administration of pilocarpine for more than 4 weeks, there was no important alteration of vital signs such as systolic pressure, diastolic pressure and heart frequency, or in the electrocardiogram or biochemical and hematological exams [7, 26, 36, 45]. The lack of statistical significant alterations of signs and symptoms in this study may be attributed to the topical form of pilocarpine administration, which provides a lower seric concentration of the drug in comparison with the oral route. The results of the present work show that there were not statistically significant differences in any of the vocal acoustic

parameters after the mouthwash in the females. However, the males presented a statistical significant difference after 1% pilocarpine treatment administration in the following acoustic parameters: fundamental frequency, ShdB, Shim and vAm. The fundamental frequency was reduction from 123 Hz to 120 Hz after the mouthwash with 1% pilocarpine, in spite of being within the acceptable limits for male voices (80Hz to 150Hz). The fundamental frequency reflects the biomechanics characteristics of the vocal folds (laryngeal structures and tension and rigidity muscular forces) in its interaction with the infraglottic pressure [46]

The fact that male individuals present this type of alteration in the fundamental frequency suggests that there was probably an increase in the lubrication provoking salivary penetration in the larynx area, resulting in a decrease of the opening and closing cycles of the vocal folds. Although the values are within the acceptable limit, this difference among the effect of the solutions denotes a higher vibratory irregularity among the cycles after 1% pilocarpine use. These results suggest that the secretion increase on the mucous membrane of the vocal folds might have modified the vibratory pattern that converges with the studies of Hemler *et al.* (1997) [ 47] and Ayache *et al.* (2004) [48]. These studies refer to the changes in the measures of the frequency due to the mechanical changes in the covering of the vocal folds, which generate superficial tension and cause adhesion with the nonlinear vocal vibration of the source.

ShdB, Shim, and vAm, are considered to be measures of intensity disturbance or Shimmer. ShdB and Shim are measures in the short-term. In other words, no audible is noticed as noise. These acoustic measures evidence the width variability of amplitude of vocal sample and they can be associated to the noise (roughness, soprosity or hoarseness), mainly soprosity.



The data from the acoustic parameter show that the mucus increase has likely provoked that disorganization in the passage of the air that comes from the lungs and the closing of the vocal folds (a cycle liberates little air during the closing of the vocal folds, the other liberates a little more), which increases the noise, but only within parameters considered normal. However, the  $vAm$  is a long-term width variation measure, and it is auditively noticed and corresponds to the variation of the width along the emission.

The larynx should close, ascend and go ahead during deglutition. However, it is possible that the laryngeal closing during the deglutition is not hermetic at that time. This suggests the possibility that, in a certain way, all of us present micro aspirations during liquid and saliva deglutition. This supposition is in accord with the results of Daggett *et al.* (2006) [34], who state that laryngeal penetration is a normal phenomenon. In their study of healthy individuals of different ages, the subjects did not present sensorimotor responses, even with material penetration, maybe because the penetration had not been so intense. In other words, the penetration volume was not sufficient to cause cough or phlegm. In this way, it can be inferred that with salivation increase, some small droplets (not enough to cause cough or phlegm), might have penetrated the larynx, humidifying the endolarynge and if deposited on the vocal folds, possibly provoking the uncoordinated cycle-to-cycle and along the emission. This may be possible to notice only in the objective analysis of the voice, with emission following the use of the 1% pilocarpine solution. The saliva accumulation in the vocal folds area that has disorganized these parameters did not exceed the normal levels and it was not auditively noticed, probably because they were young healthy individuals. In disphagic patients, however, the salivation or secretion increase and the accumulation in laryngeal area becomes clinically audible

as the "wet voice", producing noise and causing difficulty in maintaining the emission [31,32, 33, 34].

## **CONCLUSION**

The results of this work show that the use of the topical pilocarpine in mouthwash form is effective in producing an increase in salivation, without serious adverse clinical effects. In this study, the disturbances of the vibratory cycles show that there was some modification in glottic level, probably due to the secretion increase, thus showing the effectiveness of the pilocarpine on the mucus of the vocal folds. The fact that some subjects readapted quickly to the voice condition without disturbance also suggests that the use of this solution to increase the hydration of the vocal folds without risk of the instability generated by the mucus increase on the individuals' vocal folds is possible. However, more studies with pilocarpine mouthwash are necessary to verify these effects in patients with xerostomy complaint and to evaluate the impact on their quality of life.

## REFERÊNCIAS

1. Carranza FN, Takei MG. *Carranza S. Clinical Periodontology*, Philadelphia, W. B. Saunders Company. 2002
2. Field EA, Longman LP, Bucknall R, Kaye SB, Higham SM, Edgar WM. *The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study*. Br J Oral Maxillofac Surg 1997. **35**(2): p. 96-103
3. Narhi TO, Meurman JH, Ainamo A. *Xerostomia and hyposalivation: causes, consequences and treatment in the elderly*. Drugs Aging 1999. **15**(2): p. 103-16.
4. Atkinson JC, Fox PC. *Salivary gland dysfunction*. Clin Geriatr Med 1992. **8**(3): p. 499-511.
- 5 - Fisher J, Scott C, Scarantino CW, Leveque FG, White RL, Bachman DG. et al., *Phase III quality-of-life study results: impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer--RTOG 97-09*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003. **56**(3): p. 832-6.
- 6 - Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, Valdez IH, Fox PC, David Ng. et al. *Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer*. N Engl J Med 1993. **329**(6): p. 390-5.
- 7 - LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, Zimmer MB, Rieke JW, Steiger BW et al. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients*. J Clin Oncol 1993. **11**(6): p. 1124-31.

- 8 - Guchelaar HJ, Vermes A, Meerwaldt JH. *Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment*. Support Care Cancer, 1997. **5**(4): p. 281-8.
- 9 - Henson BS, Inglehart MR, Eisbruch A, Ship JA. *Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy*. Oral Oncol 2001. **37**(1): p. 84-93.
- 10 - Frydrych AM, Davies GR, Slack-Smith LM, Heywood J. *An investigation into the use of pilocarpine as a sialagogue in patients with radiation induced xerostomia*. Aust Dent J 2002. **47**(3): p. 249-53
- 11 - Kassan SS, Moutsopoulos HM. *Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome*. Arch Intern Med 2004. **164**(12): p. 1275-84.
- 12 – de Castro GJ, Federico MHH. *Evaluation, prevention and management of radiotherapy-induced xerostomia in head and neck cancer patients*. Curr Opin Oncol 2006. **18**(3): p. 266-270.
- 13 - Fung, K., *et al.* Vocal function following radiation for non-laryngeal versus laryngeal tumors of the head and neck. Laryngoscope, v.111, n.11 Pt 1, Nov, p.1920-4. 2001.
- 14 - Fung, K; Yoo, J.; Leeper, H. A.; Bogue, B.; Hawkins, S.; Hammond, J.A.; Gilchrist, J. A.; Venkatesan, V. M. Effects Of Head and Neck Radiation Therapy on Vocal Function. J Otolaryngol; **30**(3):133-9, 2001.
- 15 - Roh, J-L; Kim, A-Y; Cho, M. J. Xerostomia Following Radiotherapy Of The Head And Neck Affects Vocal Function Journal Of Clinical Oncology may, 2005 Vol.

23 N° 13

- 16 - Verdolini-Marston K, Titze IR, Druker DG. *Changes in phonation threshold pressure with induced conditions of hydrations*. J. Voice 1990, **4**(2)
- 17 - Verdolini, K., Titze, I., Fennel, Ann. *Dependence of phonatory effort on hydration level*. J. of Speech and Hearing Research 37:1001-1007, 1994
- 18 - Verdolini-Marston K, Sandage M, Titze IR. *Effect of hydration treatments on laryngeal nodules and polyps and related voice measures*. J Voice 1994, v.8 (1), p.30-47.
- 19 - Fisher K V, Ligon J, Sobecks JL, Roxe DM. *Phonatory effects of body fluid removal*. J Speech Lang Hear Res 2001, v.44 (2), p.354-67.
- 20 - Daniels TE, Fox PC. *Salivary and oral components of Sjogren's syndrome*. Rheum Dis Clin North Am 1992, v.18 (3),p.571-89.
- 21 - Renzi A, De Luca Jr LA, Menani JV. *Lesions of the lateral hypothalamus impair pilocarpine-induced salivation in rats*. Brain Res Bull 2002 v.58 (5), p.455-9.
- 22 - Hamlar DD, et al., *Determination of the efficacy of topical oral pilocarpine for postirradiation xerostomia in patients with head and neck carcinoma*. Laryngoscope 1996. 106(8): p. 972-6.
- 23 - Horiot JC, Lipinski F, Schraub S, Maulard-Durdux C, Bensadoun RJ, Ardiet JM. et al. *Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study*. Radiother Oncol 2000. **55**(3): p. 233-9.
- 24 - Greenspan D, Daniels TE. *Effectiveness of pilocarpine in postradiation*

- xerostomia*. Cancer 1987. **59**(6): p. 1123-5.
- 25 - Zimmerman RP, Rufus JM, Tran LM, Juillard GF. *Concomitant pilocarpine during head and neck irradiation is associated with decreased posttreatment xerostomia*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997. **37**(3): p. 571-5.
- 26 - Wiseman LR, Faulds D. *Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia*. Drugs 1995, 49 (1) p.143-55.
- 27 - Bernardi R, Perin C, Becker FL, Ramos GZ, Gheno GZ, Lopes LR, et al. *Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow*. Braz J Med Biol Res 2002. **35**(1): p. 105-10.
- 28 - Bultzingslowen IV, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Johnson R. Lockhart PB. et al. *Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systemic review and clinical management recommendations*. Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007, 103: S57.e1-S57.e15.
- 29 - Lopez-Jornet P, Bermejo-Fenoll A. *Disorders of secretion: hiposecretion and sialorrhoea*. Med Oral 1996. **1**(2): p. 96-106.
- 30 - Szabadi E, Tavernor S. *Hypo- and Hypersalivation Induced by Psychoactive Drugs: Incidence, Mechanisms and Therapeutic Implications*. CNS Drugs, 1999. **11**(6): p. 449-466.
- 31 - Ryu, J. S.; Choi, K. H. Prediction of laryngeal aspiration using voice analysis. Am. J Phys Med Rehabil vol. 83, n° 10 p.753-757, 2004.
- 32 - Warms, T.; Ricahrds, J. "Wet voice" as a predictor of penetration and aspiration in oropharyngeal dysphagia. Dysphagia 15:84-88, 2000.

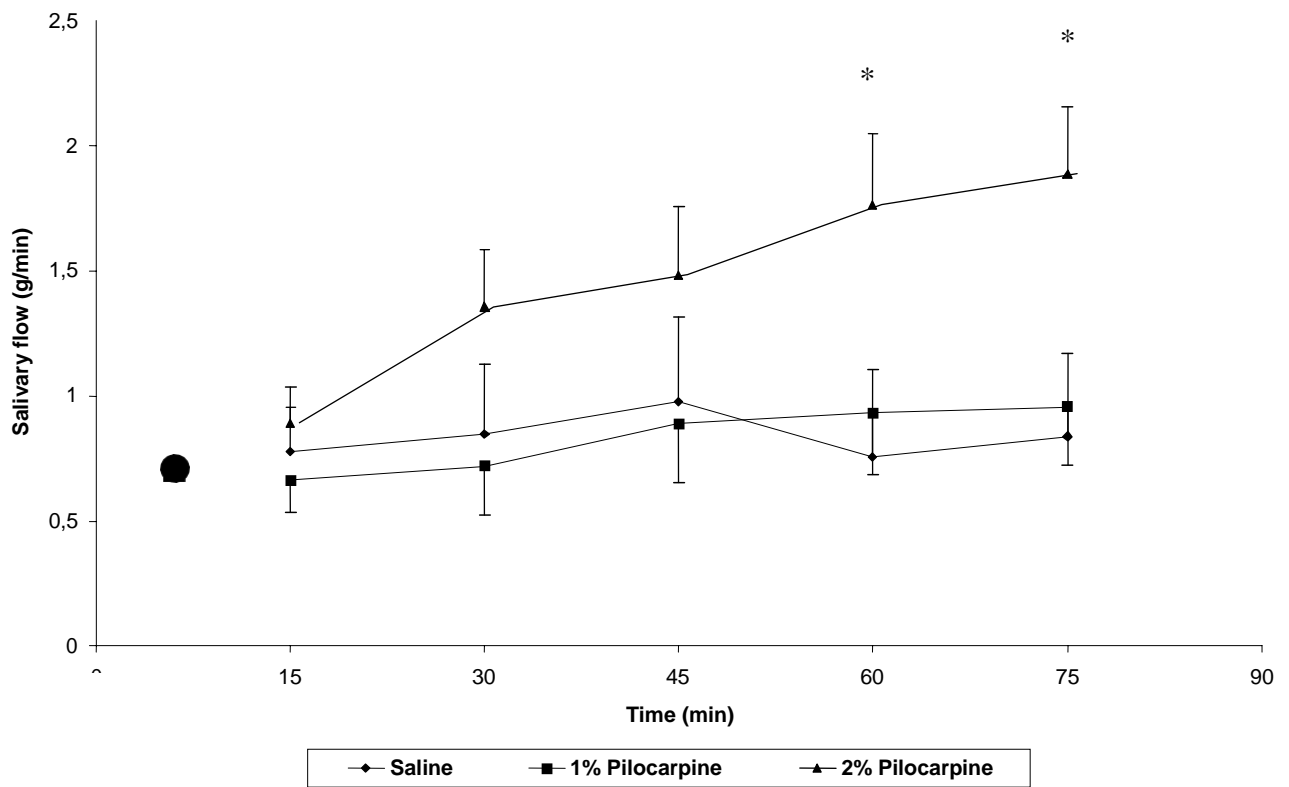
- 33 - Logemann, J. A . Do we know what is normal and abnormal airway protection?  
Dysphagia 14:233-234, 1999.
- 34 - Daggett, A .; Logemann, J.; Redemaker, A .; Pauloski, B. Laryngeal penetration during deglutition in normal subjects of various ages. Dysphagia 270-274, 2006
- 35 - Behlau M, Madazio M, Feijó D, Pontes P. *Avaliação da Voz*, in Behlau M (org.) *Voz – O Livro do Especialista* Rio de Janeiro, Revinter: 2001
- 36 - Fox PC, Atkinson JC, Macynski AA, Wolff A, Kung DS, Valdez IH, et al. *Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth (xerostomia)*. Arch Intern Med 1991, 151 (6), p.1149-52.
- 37 - Ferguson, M. M. Pilocarpine and other cholinergic drugs in the management of salivary gland dysfunction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, v.75, n.2, Feb, p.186-91. 1993
- 38 - Leveque, F. Response to researchers make slow headway in managing dry mouth. Journal of the National Cancer 89:24;1997
- 39 - Porter SR, Scully C, Hegarty, AM. *An update of the etiology and management of xerostomia*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004; 97: 28-46.
- 40 - Rieke JW, Hafermann MD, Johnson JT, Leveque FG, Iwamoto R, Steiger BW, et al. *Oral Pilocarpine for radiation-induced xerostomia: integrated efficacy and safety results from two prospective randomized clinical trials*. Int. J radiation Oncology Biol. Phys 1995; 31 (3): 661-669.
- 41 - Asari T, Komatsu Y, Misawa K, Hara K, Akahane M. *Prophylactic effects of pilocarpine hydrochloride on xerostomia models induced by x-ray irradiation in*

- rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2001; 28: 545-550.
- 42- Grisius MM. *Salivary gland dysfunction: A review therapies*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; **92**(2): 156-162.
- 43 - Detsky AS, Sackett DL *When was a 'negative' clinical trial big enough?* *Arch Intern Med* 1985; 145: 709-712
- 44 - Cooper R A, Cowan RA, Owens SE, Jeans SP, Roberts JK, Hillel PG, *et al*. *Does salivary gland scintigraphy predict response to pilocarpine in patients with post-radiotherapy xerostomia?* *Eur J Nucl Med* v.26, n.3, Mar, p.220-5. 1999.
- 45 - Nusair S, Rubinow A. *The use of oral pilocarpine in xerostomia and Sjogren's syndrome*. *Semin Arthritis Rheum* 1999, 28 (6), p.360-7.
- 46 – Cervantes O,. *Doenças Neurológicas (repercussões laríngeas e vocais)* in Dedivitis R, Barros APB *Métodos de avaliação e diagnóstico de laringe e voz* São Paulo, Lovise, 2002
- 47 - Hemler RJB; Wieneke GH, Dejonckere PH. *The Effect Of Relative Humidity Of Inhaled Air On Acoustic Parameters Of Voice In Normal Subjects*. *Journal of Voice* 1997, 11 (3): p.295-300.
- 48 - Ayache S, Ouaknine M, Dejonckere P, Prindere P, Giovanni A. *Experimental Study Of The Effects of Surface Mucus Viscosity on the Glottic Cycle*. *Journal of Voice* 2004, **8**(1): p 107-115



## APPENDIX

**Figure 1.** Salivation after a saline, or pilocarpine (1% or 2%) mouthwash (means  $\pm$  DP).



● Represents the mean salivation of all individuals before the mouthwash

\*  $p < 0.05$  compared with control (Anova one way)

	Total	Dose			P
		SF 0.9% N° = 8	1% N° = 16	2% N° = 12	
Sex					0,823
Male	17	3	8	6	
Female	19	5	8	6	
Age	23.2±6.3 (19-40 years old)	24.5±6.4 (20-40 years old)	22.6±8.0 (19-33 years old)	23.2±3.5 (20-33 years old)	0.800
Salivation					
Female (19)	0.59±0.42	0.86 ± 0.60	0.38 ± 0.24	0.67 ± 0.32	0.112
male (17)	0.76±0.50	1.09 ± 0.68	0.64 ± 0.42	0.75 ± 0.52	0.447
mean	0.67±0.46	0.95 ± 0.60	0.51 ± 0.36	0.71 ± 0.42	0.083
Mean blood pressure	94.64 ± 9.13	94.19 ± 9.29	95.74 ± 9.86	93.48 ± 8.62	0.81
Mean heart rate	81.17±12.53	80.38± 1.72	81.88 ± 13.58	80.75 ± 12.62	0.956

**Table 1.** Baseline parameters of healthy volunteers participating in the study.

Symptom	DOSE			
	SF	1%	2%	
<b>Nervousness</b>	2.67 ± 3.54	0.80 ± 1.26	2.12 ± 2.62	0.417
<b>Tremor</b>	2.10 ± 3.45	1.00 ± 1.39	1.56 ± 2.08	0.388
<b>Sweating</b>	2.73 ± 3.05	0.76 ± 1.18	3.05 ± 3.18 *	0.017
<b>Facial flushing</b>	2.43 ± 3.59	0.90 ± 1.48	2.30 ± 3.17	0.323
<b>Abdominal distress</b>	1.71 ± 2.42	1.08 ± 2.05	2.48 ± 3.74	0.296
<b>Lacrimation</b>	1.55 ± 1.88	0.59 ± 0.87	1.69 ± 2.73	0.715
<b>Sialorrea</b>	4.96 ± 2.95	6.25 ± 2.55	6.78 ± 3.06	0.920
<b>Palpitations</b>	1.24 ± 2.36	1.16 ± 2.02	2.27 ± 3.13	0.621
<b>Nausea</b>	0.96 ± 1.75	1.08 ± 1.65	2.42 ± 4.02	0.176
<b>Thoracic distress</b>	1.91 ± 3.17	1.13 ± 2.41	1.75 ± 3.23	0.679
<b>Blurred Vision</b>	0.52 ± 0.82	0.47 ± 0.66	1.96 ± 3.45	0.072

**Table 2.** Adverse effects reported by healthy volunteers after with a pilocarpine solution using visual analogical scale. Data reported as mean ± DP.

	time	doses			F	P
		SF	1%	2%		
<b>Fundamental Frequency</b>	Before	138.57Hz±33.74	118.17Hz±18.14	125.75Hz±29.52		<b>0.026</b>
	After	125.18Hz±19.71	<b>111.04Hz±19.55</b>	127.39Hz±32.33		
F time: (2,11)=6,637						
<b>ShdB</b>	Before	0.242±0.155	0.752±0.443	0.598±0.162	(2,11)=4,174	<b>0.045</b>
	After	0.225±0.152	<b>0.923±0.349</b>	0.587±0.163		
<b>Shim</b>	Before	2.678±1.677	8.092±4.544	6.499±1.598	(2,11)=4,691	<b>0.034</b>
	After	2.346±1.454	<b>9.888±3.351</b>	6.391±1.555		
<b>Vam</b>	Before	10.356±10,187	29.560±8.516	29.805±8.485	(2,11)=8,399	<b>0.006</b>
	After	12.004±3.455	<b>41.888±12.335</b>	25.888±3.733		
					P Interaction: 0.034	
					F interaction: (2,11)=4,681	

**Table 3.** Acoustic parameter changes in males following treatment. Bold represents a significant difference from controls.