



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FÁRMACOS QUE AFETAM A QUALIDADE VOCAL

Trabalho submetido por
Ana Rita Santos Lopes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FÁRMACOS QUE AFETAM A QUALIDADE VOCAL

Trabalho submetido por
Ana Rita Santos Lopes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Isabel Margarida Costa

novembro de 2017

Agradecimentos

Primeiramente, quero agradecer, à minha orientadora, Professora Doutora Isabel Margarida Costa, por toda a ajuda, dedicação e conselhos dados durante a realização desta monografia.

Aos meus pais, Paula e António, do fundo do coração, por todo o esforço, carinho, paciência, apoio e conselhos que me deram para chegar até aqui. Foram vocês que tornaram o meu sonho uma realidade, sem vocês isto não seria possível!

À minha melhor e única irmã, Carina, que é uma das pessoas mais importantes para mim, que me atura e ajuda imenso. Uma das pessoas que poderei contar para sempre!

À minha querida avó Teresa que, mesmo não estando presencialmente, esteja onde estiver, tenho a certeza que está muito feliz por eu ter conseguido realizar este sonho.

Aos meus avós, Januário, Cândida e Adílio por toda a preocupação que tiveram comigo, sofrem tanto como eu quando alguma coisa não está bem. Considero-os pessoas maravilhosas, sei que gostam muito de mim e estão também contentíssimos por me verem a terminar esta fase.

Ao Francisco Periquito, por ser outra das pessoas que tem mais paciência para me aturar. Obrigada por toda a força, carinho e compreensão ao longo deste percurso.

Aos meus queridos amigos de faculdade, Beatriz Santos, Joana Fulgêncio, Margarida Saial, Rita Duarte e Roberto Martins que me acompanharam sempre ao longo destes anos. Obrigada pela vossa amizade.

A todos vocês, um grande OBRIGADA!

Resumo

A voz é um aspeto muito importante para o ser humano, pois dela depende grande parte da nossa comunicação. Os distúrbios vocais podem afetar pessoas de todas as faixas etárias e ser desencadeados por fatores fisiopatológicos associados a um mau funcionamento da laringe e das vias respiratórias, ou ser desencadeados por fatores psicogénicos, comportamentais e farmacológicos. As desordens vocais provocadas por fármacos podem dever-se a efeitos adversos de diferentes classes farmacológicas, nomeadamente ser agravadas por tosse, disfonia, xerostomia, sialorreia, alteração do timbre vocal, disartria, hemorragia e acidez estomacal. Apesar de existirem muitos fármacos que afetam a qualidade vocal negativamente, também existem fármacos que podem ser utilizados na sua terapêutica como os que reduzem a acidez gástrica, os corticosteróides sistémicos para redução dos edemas vocais, antitússicos e expetorantes e a toxina botulínica para a disfonia espasmódica.

Esta monografia consiste numa revisão bibliográfica da literatura científica sobre os fármacos que afetam a qualidade vocal, os mecanismos dos fármacos que causam desordens vocais e também algumas medidas terapêuticas associadas aos distúrbios vocais.

Palavras-chave: voz, desordens vocais, fármacos, efeitos adversos.

Abstract

The voice is a very important aspect for the human being because great part of our communication depends on it. Voice disturbs can affect all age groups and can be unleashed by pathophysiological factors, such as larynx and airways malfunctioning, or psychogenic, behavioral and pharmacological factors. Adverse effects such as cough, dysphonia, xerostomia, sialorrhea, changes in voice's sound, dysarthria, hemorrhagic events and stomach acidity, caused by some classes of drugs can aggravate voice disorders. Although many drugs have negative effects on the voice quality, there are also some that are part of the therapy in voice disorders. For example the ones that reduce gastric acidity, or systemic corticoids which reduce vocal edemas, even cough medicines like expectorants, and botulinum toxin that is used in spasmodic dysphonia.

This is a bibliographic review of the drugs that affect vocal quality and their mechanisms role in vocal disorders, lastly the overview of some therapeutic measures related to vocal disturbs.

Keywords: voice, voice disorders, drugs, adverse effects.

Índice Geral

Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas.....	9
Índice de Abreviaturas.....	11
I. INTRODUÇÃO	13
II. OBJETIVOS	15
III. DESENVOLVIMENTO	17
3.1. VOZ	17
3.2. DESORDENS VOCAIS	19
3.2.1. Fatores Fisiopatológicos e Psicogênicos	19
3.2.2. Fatores Comportamentais	22
3.2.3. Fatores Farmacológicos	22
3.3.1. Tosse	23
3.3.1.1. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA).....	23
3.3.2. Disfonia	25
3.3.2.1. Corticosteróides inalados	25
3.3.2.2. Anti-angiogênicos	31
3.3.3. Alterações da salivação	33
3.3.3.1. Xerostomia	34
3.3.3.1.1. <i>Anti-histamínicos H₁</i>	37
3.3.3.1.2. <i>Antidepressivos tricíclicos</i>	39
3.3.3.1.3. <i>Outros fármacos</i>	40
3.3.3.2. Sialorreia	41
3.3.3.2.2. <i>Agonistas colinérgicos</i>	42
3.3.3.2.3. <i>Inibidores das colinesterases ou Anticolinesterásicos</i>	43
3.3.3.2.4. <i>Antipsicóticos</i>	43
3.3.4. Alteração do timbre vocal	46
3.3.4.1. Esteróides androgênicos anabolizantes	46
3.3.4.2. Pílulas anticoncepcionais (contracetivos orais).....	47
3.3.5. Disartria	48
3.3.5.1. Benzodiazepinas (BZD)	48
3.3.6. Refluxo gastroesofágico	50
3.3.6.1. Anti-inflamatórios não esteróides (AINE)	51
3.3.6.2. Opióides	53
3.3.7. Hemorragias nas cordas vocais	54

3.3.7.1. Ácido acetilsalicílico	54
3.4. TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA DAS DESORDENS VOCAIS	56
3.4.1. Redução do ácido gástrico (redução do refluxo laringofaríngeo e gastroesofágico)	56
3.4.1.1. Anti-ácidos	57
3.4.1.2. Anti-histamínicos H ₂	57
3.4.1.3. Inibidores da bomba de prótons (IBP)	58
3.4.2. Edema nas cordas vocais	61
3.4.2.1. Corticosteróides sistêmicos	61
3.4.3. Tosse	64
3.4.3.1. Antitússicos e expetorantes	64
3.4.4. Disfonia espasmódica	65
3.4.4.1. Toxina botulínica do tipo A	66
3.4.5. Dor de garganta	66
3.4.5.1. Antibióticos e anestésicos locais	66
IV. CONCLUSÃO	69
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71

Índice de Figuras

Figura 1 - Estruturas envolvidas na produção de voz.....	18
Figura 2 - Exemplos de lariginte, nódulos e pólipos vocais.....	20
Figura 3 - Exemplos de papiloma e carcinoma vocais	20
Figura 4 - Representação esquemática do destino de um corticosteróide inalado	30
Figura 5 - Efeitos potenciais do bevacizumab na vasculatura da laringe.....	32
Figura 6 - Os efeitos adversos dos anti-histamínicos H ₁ provocados pelos diferentes recetores.....	37
Figura 7 - Bloqueio dos antidepressivos nos recetores muscarínicos	39
Figura 8 - Recetor GABA _A sensível às BZD	49
Figura 9 - Mecanismo de ação dos AINE	51
Figura 10 - As vias anti-inflamatórias dos corticosteróides	63

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Propriedades farmacocinéticas dos IECA	24
Tabela 2 - Prevalência da disfonia dos corticosteróides inalados.....	26
Tabela 3 - Os tamanhos das partículas, cada local de deposição das partículas e eficácia associados	27
Tabela 4 - Os vários tamanhos das partículas e os corticosteróides inalados atualmente disponíveis.....	27
Tabela 5 - Propriedades farmacocinéticas dos corticosteróides inalados.....	31
Tabela 6 - Propriedades farmacocinéticas dos anti-angiogénicos	33
Tabela 7 - Fármacos causadores de xerostomia	36
Tabela 8 - Alguns fármacos que provocam sialorreia	42
Tabela 9 - Propriedades farmacocinéticas dos inibidores da colinesterase	43
Tabela 10 - Propriedades farmacocinéticas dos antipsicóticos	45
Tabela 11 - As benzodiazepinas e a duração de ação	48
Tabela 12 - Propriedades farmacocinéticas de algumas benzodiazepinas.....	50
Tabela 13 - Propriedades farmacocinéticas dos AINE seletivos para a COX-1.....	52
Tabela 14 - Propriedades farmacocinéticas de alguns analgésicos opióides.....	54
Tabela 15 - Classes de fármacos e seus efeitos na voz.....	55
Tabela 16 - Propriedades farmacocinéticas dos ant-histamínicos H ₂	58
Tabela 17 - As propriedades farmacocinéticas dos inibidores da bomba de prótons	60
Tabela 18 - Equivalência dos corticosteróides sistémicos.....	61
Tabela 19 - Propriedades farmacocinéticas de antitússicos e expetorantes.....	65

Índice de Abreviaturas

AINE: Anti-inflamatórios não esteróides

BZD: Benzodiazepinas

CFC: Clorofluorocarbono

Cl: Clearance

C_{max}: Concentração máxima

COX: Ciclooxigenase

cPLA₂α: Fosfolipase citosólica A₂-α

CYP: Citocromo

DPI: Inaladores de pó seco (*dry powder inhaler*)

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

DRGE: Doença do refluxo gastroesofágico

ECA: Enzima de conversão da angiotensina

GABA: Ácido gama-aminobutírico (*gamma-aminobutyric acid*)

HFA: Hidrofluoroalcano

IBP: Inibidores da bomba de protões

IECA: Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

MAPK: Proteínas quinases ativadas por mitógenos (*mitogen activated protein kinases*)

MDI: Inaladores pressurizados de dose calibrada (*metered dose inhaler*)

NA: Noradrenalina

NF-κB: Fator nuclear kapa B (*nuclear factor- κB*)

RLF: Refluxo laringofaríngeo

SNC: Sistema nervoso central

t_{max}: Tempo máximo de concentração

t_{1/2}: Tempo de semi-vida de eliminação

Vd: Volume aparente de distribuição

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*)

5-HT: 5-hidroxitriptamina - serotonina

I. INTRODUÇÃO

A voz é um componente de extrema importância para a comunicação entre as pessoas e até um instrumento de trabalho para muitos indivíduos, daí que seja pertinente o tema proposto para a presente monografia “Fármacos que afetam a qualidade vocal”.

A voz humana define-se como sendo um som produzido decorrente de uma ação fisiológica, em que se identifica a pessoa quanto à sua idade, sexo, raça, estado emocional e características de personalidade (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, 2013).

De uma forma mais ampla, existem várias características do discurso, sendo uma delas a voz (que corresponde a ondas de som perceptíveis), o tom (que é a vibração das cordas vocais), a ressonância (como a qualidade e profundidade na voz) e a entoação (que significa uma variação do passo sem que haja distinção das palavras) (Kuar et al., 2016).

Neste contexto, considera-se distúrbio vocal quando, em alguma circunstância, o tom, a qualidade ou mesmo a intensidade da voz deixa de ser igual ao das outras pessoas com as mesmas características como, por exemplo, o mesmo sexo, idade e localização geográfica (Robb, 2013). Estes distúrbios vocais resultam de um mau funcionamento da laringe e das vias respiratórias e pode surgir desde rouquidão até à perda de voz, limitando, assim, a comunicação (Ramig & Verdolini, 1998). As desordens vocais afetam as pessoas de todas as idades, desde a infância até à senescência (Ramig & Verdolini, 1998; Robb, 2013). Os pacientes que apresentam mais probabilidade de terem distúrbios vocais são os que trabalham com a voz como, por exemplo, os professores, os cantores e os atores. Os distúrbios vocais podem, muitas vezes, ser evitáveis se forem tomadas medidas de prevenção. Os otorrinolaringologistas, médicos especializados em alterações da garganta, do nariz e dos ouvidos, conseguem traçar um diagnóstico das alterações vocais no sentido de prescrever o tratamento mais adequado para cada caso clínico (Robb, 2013).

Existem vários fatores que desencadeiam alterações vocais, nomeadamente fatores fisiopatológicos e psicogénicos, comportamentais e farmacológicos (Ramig & Verdolini, 1998). Geralmente, os distúrbios que são provocados por fármacos são transitórios e reversíveis, mas outros podem ser duradouros (Thompson, 1995). Existem diversas classes de medicamentos que desencadeiam efeitos adversos na voz e têm efeitos

prejudiciais na fala e na qualidade vocal, mas alguns mecanismos não são ainda totalmente compreendidos (Nemr, Silva, Rodrigues, & Zenari, 2017).

Assim, é pertinente identificar os efeitos adversos provocados por fármacos na qualidade vocal bem como os distúrbios vocais associados, aspetos sobre os quais recaem este trabalho de revisão da literatura.

II. OBJETIVOS

Esta monografia tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica dos fármacos com impacto na qualidade vocal. Neste âmbito, serão abordados os efeitos adversos dos vários grupos farmacológicos causadores de desordens vocais e os respectivos mecanismos.

Também serão descritos, de forma sucinta, os principais distúrbios vocais e os vários fatores que os podem desencadear ou agravar, e possíveis medidas terapêuticas para tratar as desordens vocais ou diminuir o seu risco.

Para a concretização dos objetivos, a pesquisa bibliográfica será efetuada em revistas científicas on-line, recorrendo ao PubMed, Scielo, ScienceDirect e Infomed, base de dados de medicamentos disponíveis em Portugal, onde a pesquisa será realizada pela classificação farmacoterapêutica.

As palavras-chave como “desordens vocais”, “fármacos”, “efeitos adversos”, “voz”, “tosse”, “disartria”, “disfonia”, “cordas vocais”, “hemorragias”, “timbre vocal”, “xerostomia” e “sialorreia”, foram utilizadas em diferentes combinações. Neste trabalho de revisão será utilizado o programa Mendeley Desktop® para gestão de referências bibliográficas.

III. DESENVOLVIMENTO

3.1. VOZ

No âmbito da abordagem da voz, há que ter em conta a sua produção de voz que apresenta uma função complexa dependente de vários sistemas. Estes sistemas abrangem o sistema neurológico com um bom funcionamento, o sistema respiratório e o trato das vias aéreas superiores anatomicamente e fisiologicamente ativos. A coordenação entre os vários músculos e o processo de respiração e deglutição estão envolvidos na produção de voz. Devido às cartilagens articuladas que são controladas pelo X nervo craniano, a laringe mostra ter uma estrutura dinâmica por conseguir alterar a sua forma e lúmen (Kumar et al., 2016).

Segundo Kumar et al (2016), a voz produz-se no interior da laringe, onde se encontram as duas pregas/cordas vocais colocadas lado a lado, constituídas por tecido muscular liso, com ajuda dos pulmões. A laringe situa-se entre a base da língua e a parte superior da traqueia, onde se dá a passagem de ar para os pulmões. A produção de voz é executada durante a expiração com a glote fechada. Quando o ar sai dos pulmões, induz-se a vibração na glote produzindo a voz que se articula na via aérea supralaríngea lubrificada e origina, então, a fala. A figura 1 explicita todas as estruturas envolvidas na produção da voz.

Ao falarmos, a voz produz-se quando o ar dos pulmões passa pelas cordas vocais e estas vão-se unindo. Caso contrário, não existe vibração das cordas vocais (estas permanecem abertas) e não se produz som (National Institute of Deafness and Other Communication and Disorders, 2014).

Outro aspeto a ter em linha de conta é a fonação que é resultante de três componentes da produção de voz: o som sonoro, a ressonância e a articulação. O som sonoro é um som normal que é produzido pela vibração das cordas vocais. Por sua vez o som da voz é amplificado e modificado pelos ressonadores da parte vocal como a garganta, cavidade bucal e fossas nasais fazem parte da componente da ressonância. Por último, a articulação em que os articuladores da parte vocal como a língua, palato e lábios são modificadores do som da voz. O conjunto de articuladores faz com que se produza as palavras que conseguimos identificar na produção da voz (“Anatomy & Physiology of Voice Production,” s.d.).

Em relação ao mecanismo de produção da voz, este inclui três subsistemas: o sistema de pressão de ar, o sistema vibratório e o sistema de ressonância. Cada um destes subsistemas é separado pelas partes do corpo correspondentes e as respectivas funções na produção da voz. Deste modo, o sistema de pressão de ar ou fonte de energia inclui todos os órgãos relacionados com o mecanismo da respiração como o diafragma, músculos, costelas e pulmões. Este sistema tem um papel muito importante em fornecer e regular a pressão do ar para que as pregas vocais vibrem. Por sua vez, o sistema vibratório engloba a laringe, mais especificamente as cordas vocais, que quando se altera a pressão do ar faz com que as cordas vocais vibrem e produz-se o som da voz. Toda a estrutura que se localiza acima das cordas vocais, incluindo a garganta, o nariz e a boca, fazem parte do último sistema referido, o de ressonância que vai alterar o único som humano que é reconhecível de cada pessoa (“Anatomy & Physiology of Voice Production,” s.d.).

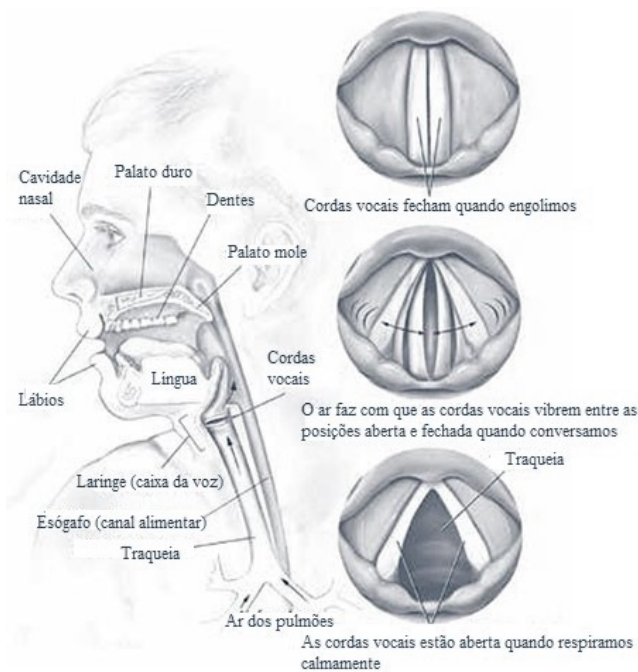


Figura 1 - Estruturas envolvidas na produção de voz (adaptado de National Institute of Deafness and Other Communication and Disorders, 2014).

3.2. DESORDENS VOCAIS

3.2.1. Fatores Fisiopatológicos e Psicogénicos

No contexto deste estudo, é necessário referir que as desordens vocais podem ser divididas em várias categorias: desordens orgânicas, funcionais, neurogénicas e psicogénicas (Baker, 2016; Milutinović, 1996; Robb, 2013).

Assim sendo, as desordens vocais orgânicas resultam de alterações estruturais patológicas resultantes de alguma parte do aparelho vocal (Milutinović, 1996; Robb, 2013), como por exemplo:

- Laringites - inflamação ou inchaço das cordas vocais (figura 2). A dor de garganta e dificuldade em engolir são alguns dos sintomas associados à laringite. Esta doença pode ser causada devido ao uso excessivo da voz, a infeções bacterianas ou mesmo virais e alérgenos ou substâncias químicas inaladas (Robb, 2013).
- Nódulos vocais - normalmente são pequenos, benignos e podem ser unilaterais ou bilaterais vocais, o que se pode verificar na figura 2. Os nódulos são causados por irritações devido a repetidas pressões na mesma área das pregas vocais. Quando a produção de voz é normal, as pregas vocais unem-se. Porém quando existe um nódulo vocal, as pregas vocais não se fecham totalmente e desse modo há sempre ar a passar durante a produção de voz. Os nódulos vocais também são um tipo de distúrbios vocais consequentes do uso indevido da voz, sendo frequentes em pessoas que utilizam a voz como profissão (Robb, 2013).
- Pólipos nas cordas vocais- resultantes de pequenos crescimentos, não cancerosos e também podem ser unilaterais ou bilaterais (figura 2). Os pólipos vocais são maiores do que os nódulos vocais. Como sintomas dos pólipos, temos a qualidade vocal anormal, fadiga vocal e sensação de nódulo na garganta. Os pólipos são maioritariamente resultado de traumatismo vocal, mas existe outro tipo de pólipo, conhecido como edema de Reinke, que advém a longo prazo do consumo de tabaco (Robb, 2013).

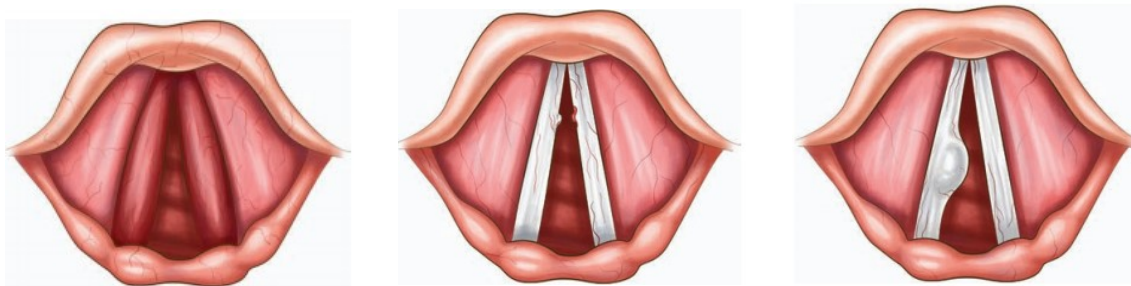


Figura 2 - Exemplos de larigite, nódulos e pólipos vocais (Robb, 2013).

- Carcinoma nas cordas vocais - corresponde a um tumor maligno da laringe, o que se pode observar na figura 3. Caso este não seja tratado pode ser fatal. O cancro da laringe está relacionado com o tabagismo. O tabaco, para além de causar este tipo de cancro, também causa cancro do pulmão, do esófago e da cavidade bucal. O fumo do tabaco causa edema nas cordas vocais por ser um agente irritante (Robb, 2013).

- Papilomas nas cordas vocais - são considerados tumores epiteliais benignos provocados por infeções pelo vírus do papiloma humano. Estes aparecem na superfície das pregas vocais sob a forma de numerosos crescimentos verrugosos, como podemos observar na figura 3. O rápido crescimento dos papilomas nas pregas vocais pode originar uma obstrução das vias respiratórias e, deste modo, provocar asfixia (Robb, 2013).

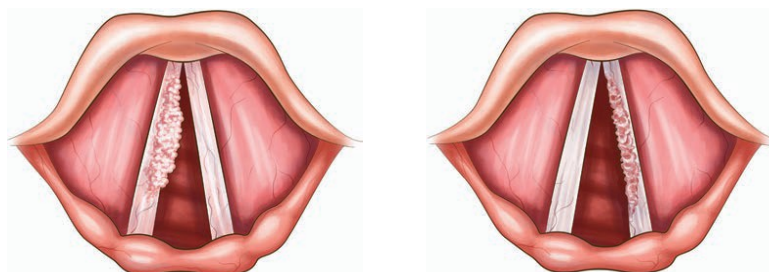


Figura 3 - Exemplos de papiloma e carcinoma vocais (Robb, 2013).

As desordens funcionais ou não orgânicas são afetadas pela posição ou tensão das cordas vocais e pela coordenação da respiração esforçada. Durante a fonação também foi observado posições inadequadas na laringe. Outros autores sugerem que, nas desordens vocais funcionais, os pacientes apresentam anatomia e fisiologia vocal normais, mas o mecanismo é utilizado de forma imprópria (Milutinović, 1996). Este tipo de distúrbios vocais inclui, por exemplo, a disфонia de tensão muscular (Baker, 2016).

As desordens neurogênicas estão associadas a perturbações do sistema nervoso. Na doença de Parkinson ocorre tremor, rigidez e bradicinesia e estes podem ser transferidos para o aparelho vocal. Na esclerose lateral amiotrófica, os músculos da voz são afetados e os primeiros sintomas são a rouquidão e espasmos vocais (Robb, 2013).

A disфонia espasmódica é um distúrbio de voz neurológico causado por movimentos involuntários e anormais dos músculos da laringe ou do aparelho vocal, que são responsáveis pela produção de voz (National Institute of Deafness and Other Communication and Disorders, 2010; Robb, 2013). Este tipo de distúrbio vocal, é considerado ainda inexplicável porque não se sabe qual a causa e qual a maneira de tratar mais eficazmente. Ainda não se sabe qual a prevalência da disфонia espasmódica na população, não existindo diferenças entre mulheres e homens em relação à ocorrência de disфонia. Sabe-se, também, que as crianças e os adultos jovens raramente apresentam este distúrbio, sendo que a maioria ocorre na fase adulta. A disфонia espasmódica divide-se em dois tipos: (i) adutor, que corresponde ao espasmo que afeta a fase de fecho da vibração da corda vocal; (ii) abductor que condiz ao espasmo que afeta a fase de abertura da vibração da prega vocal, sendo menos frequente este tipo de disфонia espasmódica. Nestes casos, os pacientes sentem dificuldade em produzir uma voz explícita. Quando as pregas vocais são separadas, não conseguem vibrar e causam intervalos de afonia. O tom de voz em pessoas com este distúrbio parece fraco e respirante (Robb, 2013).

A qualidade vocal também pode ser alterada por fatores psicológicos e a desordem vocal é assim designada de psicogénica. A voz e a personalidade interligam-se e quando ocorre uma patologia, estas afetam-se entre si. Muitas vezes, as alterações vocais psicogénicas estão associadas a problemas psicológicos. Este tipo de distúrbio é mais frequente em pacientes que utilizem a voz como profissão (Rosen & Murry, 2000). Como exemplo de distúrbios vocais psicogénicos, temos a afonia e a disфонia (Baker, 2016). Fatores como a ansiedade e o stress podem desencadear secura na mucosa devido à estimulação do sistema nervoso simpático, que é predominante nessas situações (Guggenheimer & Moore, 2003).

3.2.2. Fatores Comportamentais

Os fatores comportamentais, tais como a utilização excessiva da voz, o pigarrear, o tabaco, o consumo de cafeína e de álcool, também são prejudiciais para a voz. Normalmente, os cantores, atores, professores, vendedores e recepcionistas, que utilizam a voz como ferramenta de trabalho, apresentam um maior risco de distúrbios vocais. O uso intenso da voz é caracterizado por tensão nos músculos da laringe e pela repetição dos movimentos das pregas vocais (Souza et al., 2011).

O tabagismo é considerado um comportamento perigoso para a laringe, uma vez que existem substâncias contidas no tabaco que provocam cancro na laringe. Vários estudos também indicaram que o tabaco em excesso é um fator de risco no desenvolvimento de lesões laríngeas como os nódulos vocais, edema de Reinke e pólipos vocais (Byeon, Lee, & Cho, 2016; Tafiadis, Tatsis, Ziavra, & Toki, 2017).

A cafeína apresenta uma ação diurética o que pode aumentar o risco de desidratação das cordas vocais afetando negativamente a produção de voz (Erickson-Levendoski & Sivasankar, 2011).

O risco de cancro da laringe também pode ser devido ao consumo excessivo de álcool (Vecchia, Zhabg, & Altieri, 2008).

3.2.3. Fatores Farmacológicos

Os fármacos podem atuar a nível central ou periférico, em qualquer tipo de subsistema da produção da voz, desde o diafragma até à laringe e à língua (Thompson, 1995). Efetivamente, existem vários medicamentos que diminuem a lubrificação da laringe, causando uma maior fricção entre as pregas vocais. Algumas mudanças traumáticas nas cordas vocais são causadas durante a fonação pelo aumento de fricção das ondas mucosas. Muitos dos medicamentos que afetam negativamente a voz são utilizados para o tratamento de doenças do trato respiratório. Os efeitos adversos causados por este tipo de fármacos devem-se a dose-dependentes ou reações idiossincráticas (Thompson, 1995).

Os médicos devem avaliar se ocorreram reações anteriores com medicamentos utilizados no passado, pois podem ser importantes para prevenções e deteções de distúrbios vocais (Abaza, Levy, Hawkshaw, & Sataloff, 2007; Thompson, 1995).

3.3. DISTÚRBIOS VOCAIS PROVOCADOS POR FÁRMACOS

Os tipos de desordens vocais provocadas por medicamentos são a tosse, disfonia, xerostomia, sialorreia, alteração do timbre vocal, disartria, refluxo gastroesofágico e hemorragia nas cordas vocais.

3.3.1. Tosse

A tosse corresponde a um reflexo defensivo para limpeza das vias aéreas de irritantes ou muco por exemplo. Normalmente, existe uma sensação faríngea provocando irritação e é a tosse que a remove (Iyer & Lim, 2013).

3.3.1.1. *Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)*

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina são fármacos anti-hipertensores (Pinargote, Guillen, & Guarderas, 2014). Em Portugal, os IECA utilizados são o perindopril, captopril, cilazapril, enalapril, ramipril, fosinopril, imidapril, lisinopril, quinapril, trandolapril e zofenopril (INFARMED, s.d.).

Os IECA apresentam diversas reações adversas, nomeadamente tosse (Pinargote et al., 2014). A tosse normalmente surge entre 5% e 20% dos pacientes que são tratados com IECA (Israili & Hall, 1992) e é mais frequente no sexo feminino (Sato & Fukuda, 2015). Com os IECA, a tosse pode-se desenvolver entre uma semana até seis meses, após o início do tratamento. Habitualmente, desaparece dentro de um a quatro dias após parar a toma do IECA. Caso o paciente volte a tomar o mesmo IECA, ou outro diferente, esta reação normalmente volta a repetir-se (Israili & Hall, 1992).

De acordo com o mecanismo de ação, quando ocorre a inibição da ECA, a substância P e a bradicinina, que possuem propriedades broncoconstritoras, acumulam-se nas vias aéreas superiores ou nos pulmões e, conseqüentemente, os mastócitos libertam histamina (Dicpinigaitis, 2006; Pinargote et al., 2014). Esta substância é um dos principais mediadores envolvidos na resposta inflamatória e pode ser desencadeadora da tosse (Dicpinigaitis, 2006; Israili & Hall, 1992; Pinargote et al., 2014). Também existem

estudos que evidenciam que a tosse pode ser provocada no trato respiratório pela estimulação de recetores das fibras C (Israili & Hall, 1992).

Existem algumas evidências que sugerem que a tosse induzida por IECA pode não se manifestar em todas as pessoas devido a um polimorfismo do gene do recetor da bradicinina (Mukae et al., 2000). As pessoas que apresentam este gene estão sujeitas a ter a tosse induzida pelos IECA e irão demonstrar uma menor atividade da enzima chamada aminopeptidase-P, que é responsável pela degradação da bradicinina (Nikpoor, Duan, & Rouleau, 2005; Pinargote et al., 2014).

Propriedades farmacocinéticas

A maioria dos IECA são pró-fármacos. As propriedades farmacocinéticas dos IECA apresentam-se na tabela 1.

Tabela 1 - Propriedades farmacocinéticas dos IECA (adaptado de Prabhu et al., 2005).

	Captopril	Lisinopril	Enalapril	Ramipril	Fosinopril	Perindopril	Quinapril	Trandolapril
Absorção oral (%)	75	25	60	50-60	36	65-75	60	10
Ligação às proteínas plasmáticas (%)	25-30	-	50-60	73	97-98	60	10-20	80
Metabolismo	Hepático	-	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático
t_{1/2} (h)	Menos de 3	12	1,3	5,1	-	0,8-1	1-2	6
Início de ação	15-60 min	1h	1h	1-2h	1h	1-2h	1h	2h
c_{máx}	30-90 min	7h	1h	1h	3-4h	1h	1h	1h
Excreção	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal

3.3.2. Disfonia

A disfonia ou rouquidão é uma desordem caracterizada pela alteração da qualidade vocal, podendo afetar a forma de comunicar e influenciando a qualidade de vida (Saavedra, Hollebecque, Soria, & Hartl, 2014). A disfonia pode afetar qualquer faixa etária sendo mais prevalente em adultos (Schwartz et al., 2009).

3.3.2.1. Corticosteróides inalados

Os corticosteróides inalados são uma classe de fármacos muito utilizada no tratamento de doenças das vias aéreas como a asma (Spantideas, Drosou, Bougea, & Assimakopoulos, 2017). Os corticosteróides inalados existentes em Portugal são a beclometasona, budesonida, fluticasona e a mometasona (INFARMED, s.d.). A triancinolona acetona e a ciclesonida são também corticosteróides inalados, mas ainda não disponíveis em Portugal.

A via inalatória é a preferida nestes casos, pois a deposição de fármaco é feita diretamente no pulmão (Derendorf, Nave, Drollmann, Cerasoli, & Wurst, 2006). Esta classe de fármacos apresenta alguns efeitos adversos sistémicos e efeitos adversos locais (Chmielewska & Akst, 2015; Galvan & Guarderas, 2012). Concretizando, os efeitos adversos locais dos corticosteróides inalados resultam da deposição de partículas deste tipo de medicamento na área laringofaríngea (Spantideas et al., 2017). Como exemplos temos a disfonia, a candidíase orofaríngea e a faringite. A disfonia é um dos efeitos adversos mais frequentes e que afeta 5% a 58% dos doentes (Chmielewska & Akst, 2015; Galvan & Guarderas, 2012). Normalmente, o sexo feminino é predominantemente mais afetado pela disfonia e a prevalência destes efeitos secundários é mais acentuada nas pessoas que na sua profissão utilizam a voz, como é o caso dos professores ou cantores (Galvan & Guarderas, 2012). A prevalência da disfonia difere consoante os diferentes corticosteróides inalados (tabela 2) (Spantideas et al., 2017).

Tabela 2 - Prevalência da disfonia dos corticosteróides inalados (adaptado de Spantideas et al., 2017).


Corticosteróides Inalados	Prevalência da disfonia (%)
Propriionato de fluticasona	3-8
Budesonida	1-6
Dipriprionato de beclometasona	<2
Triancinolona acetona	1-3
Ciclesonida	0-2

Nesta linha de pensamento, há fatores que influenciam o local e a quantidade de fármaco que é depositado na via aérea e no trato aerodigestivo superior, estes são, o tamanho da partícula, o tipo de fármaco, a velocidade, o tipo de sistema de deposição das partículas e a técnica de inalação utilizada (Spantideas et al., 2017).

O tamanho das partículas é de extrema importância para que o medicamento chegue ao destino pretendido que, neste caso, são os pulmões e as pequenas vias aéreas. Quanto menor for o tamanho das partículas inaladas, maior é a deposição das partículas nas vias aéreas e nos pulmões. Caso contrário, quanto maior for o tamanho das partículas, maior é a deposição destas na orofaringe e na laringe. A deposição das partículas na orofaringe pode ser até 60% da dose administrada, dependente do tamanho da partícula (Spantideas et al., 2017).

As vias aéreas mais pequenas normalmente apresentam um perímetro interno $< 2 \mu\text{m}$ (Derendorf et al., 2006). As partículas com diâmetro $> 6 \mu\text{m}$ são depositadas maioritariamente na orofaringe e laringe enquanto que as partículas com diâmetro $< 6 \mu\text{m}$ são depositadas principalmente nas pequenas vias aéreas, conforme relatado abaixo na tabela 3 (Pritchard, 2001; Spantideas et al., 2017).

Tabela 3 - Os tamanhos das partículas, cada local de deposição das partículas e eficácia associados (adaptado de Pritchard, 2001).



Tamanho da partícula (μm)	Local de deposição das partículas	Eficácia
>6	Boca/ região esofágica	Sem efeito clínico
2-6	Vias aéreas superiores / centrais	Com efeito clínico
<2	Vias aéreas periféricas/ alvéolos	Baixo efeito clínico local

Podemos observar na tabela 4, os diferentes corticosteróides inalados e os diferentes tamanhos das partículas atualmente disponíveis.

Tabela 4 - Os vários tamanhos das partículas e os corticosteróides inalados atualmente disponíveis (adaptado de Spantideas et al., 2017).

Corticosteróides Inalados	Tamanho das partículas (μm)
Propionato de fluticasona –DPI	6,5
Dipropionato de beclometasona – CFC	3,5
Budesonida – DPI	2,6
Propionato de fluticasona – HFA	2,5
Dipropionato de beclometasona – HFA	1,1
Ciclesonida – HFA	1,1

Efeito do tipo de Corticosteróides Inalados

Existem fármacos que são inalados na sua forma farmacologicamente ativa como, por exemplo, o propionato de fluticasona e a budesonida, e outros que são inalados como pró-fármacos e depois convertidos na sua forma ativa por ação de esterases pulmonares, como o dipropionato de beclometasona e o ciclesonida (Spantideas et al., 2017). Quando existe deficiência de esterases na área da laringofaringe diminui a ocorrência dos efeitos adversos locais destes fármacos, daí que o dipropionato de beclometasona e o ciclesonida estejam associados a uma menor prevalência de disfonia, como podemos observar na tabela 2 (Galvan & Guarderas, 2012; Spantideas et al., 2017).

Efeitos da potência e dosagem dos corticosteroides inalados

Embora existam vários fatores relacionados com a prevalência da disfonia, a potência e a dosagem dos corticosteróides inalados são os fatores mais destacáveis. Existem várias potências associadas aos diferentes tipos de corticosteróides inalados, o mais potente disponível, hoje em dia, é o propionato de fluticasona (Spantideas et al., 2017).

O propionato de fluticasona, em comparação com os outros corticosteróides inalados, é o que apresenta maior risco de disfonia (Adams, Bestall, Lasserson, & Jones, 2004). Vários estudos sobre este assunto relataram que a disfonia aumenta com o uso deste fármaco, comparando com o dipropionato de beclometasona e com MDI (inaladores pressurizados de dose calibrada) em comparação com DPI (inaladores de pó seco) (Spantideas et al., 2017).

Outras pesquisas relataram que em 34% dos pacientes a disfonia induzida por corticosteróides inalados, como dipropionato de beclometasona e budesonida, administrados com MDI pressurizados era dose-dependente (Adams et al., 2004).

A velocidade da deposição das partículas é também um importante fator nas ocorrências de efeitos adversos. O sistema que deposita mais quantidade de corticosteróides na cavidade orofaríngea e na laringe é aquele que tem maior velocidade (Spantideas et al., 2017). Por exemplo, a budesonida administrada sob inaladores de pó seco (DPI) através do dispositivo Turbohaler é depositado na área pulmonar duas vezes mais rápido do que um sistema de inaladores pressurizados de dose calibrada (MDI) , Diskhaler (Davis & Small, 1998).

Efeito do sistema de deposição

O tipo de sistema de inalação e a técnica de inalação do paciente influenciam a quantidade que é depositada na orofaringe e na laringe, o que pode, pois, afetar a prevalência da disfonia (Spantideas et al., 2017).

Os tipos de sistema de inalação mais utilizados são os MDI e os DPI (Derendorf et al., 2006). No estudo de Spantideas et al (2017), foi comparada a deposição de budesonida nos pulmões utilizando os dois tipos de sistema de inalação (MDI e DPI) e verificou-se que o sistema DPI permitiu que uma maior concentração de fármaco atingisse os pulmões. No entanto, a quantidade depositada de fármaco através do sistema DPI é menor, pelo que

tem menos efeitos adversos locais, ou seja, a deposição de fármacos na orofaringe é menor (Spantideas et al., 2017).

Mecanismo de disfonia

A disfonia apresenta como fatores dependentes o *stress* vocal e a discinésia dos músculos que controlam a tensão do cordão vocal (Spantideas et al., 2017).

Os asmáticos, normalmente, têm pausas mais extensas entre os segmentos de fala, as sílabas por respiração são menos verbalizadas e necessitam de mais tempo no sistema ventilatório (Galvan & Guarderas, 2012; Lee, Chamberlain, Loudon, & Stemple, 1988). Assim sendo, a disfonia pode ser só um sintoma de asma, que se pode traduzir como um efeito do fluxo de ar não adequado durante a expiração. Aquando da expiração, fenómenos como a obstrução e a resistência aumentada podem fazer com que se produza uma voz mais fraca devido a vibrações do cordão vocal inadequado (Spantideas et al., 2017).

Segundo Spantideas et al (2017), a própria substância ativa (corticosteróide) pode ser causadora de efeitos adversos locais na laringofaringe. Ainda não é bem explícito o mecanismo certo deste tipo de ocorrências (Galvan & Guarderas, 2012).

Nesta linha de sentido vários são os estudos que atestam que a disfonia pode existir ao mesmo tempo que uma infeção provocada por *Candida* ou após uma candidíase orofaríngea, sendo que estas condições não têm qualquer relacionamento. Quando existe disfonia e não existe candidíase, os corticosteróides podem induzir a miopatia. Um dos efeitos adversos já demonstrados, causados pelo uso sistémico e local dos corticosteróides é a miopatia (Spantideas et al., 2017). Este tipo de miopatia afeta os músculos das cordas vocais e em determinados casos pode ocorrer má formação da dobra adutora bilateral com curvatura das dobras na fonação (Galvan & Guarderas, 2012; Spantideas et al., 2017).

Williams et al (1983), identificaram pela primeira vez uma curvatura da prega vocal. Também foi identificada fonastenia que é causada por disfonia em distúrbios miopáticos como a *miastenia gravis* e a distrofia miotónica, onde os principais músculos afetados são os fonatórios e o tensor interno.

Também são enunciadas outras causas de disfonia transitória, como muito muco nas pregas vocais, que previne o fecho da glote e pequenos nódulos (Galvan & Guarderas, 2012; Spantideas et al., 2017).

A disfonia pode ser um sintoma de outras doenças e, por isso, todos os casos encontrados devem ser vistos por médicos especialistas para que excluam outro tipo de doença grave (Spantideas et al., 2017).

Existem várias recomendações para diminuir o risco de disfonia, nomeadamente explicar aos pacientes como se realiza a inalação adequadamente, enxaguar a boca após a administração do corticosteróide inalado, utilizar uma câmara expansora e, de seguida, lavar com água e deixar secar após utilização (Galvan & Guarderas, 2012; Spantideas et al., 2017).

Propriedades farmacocinéticas

Aquando da inalação, o corticosteróide é depositado na boca e na faringe, onde podem ocorrer os efeitos adversos locais. Após a dose inalada, se não for utilizada uma câmara expansora ou feito um enxaguamento bucal, o fármaco pode ser deglutido e depois sofrer metabolismo do efeito de primeira passagem hepática ou entrar na circulação sistémica.

Todo este processo está demonstrado na figura 4 (Derendorf et al., 2006).

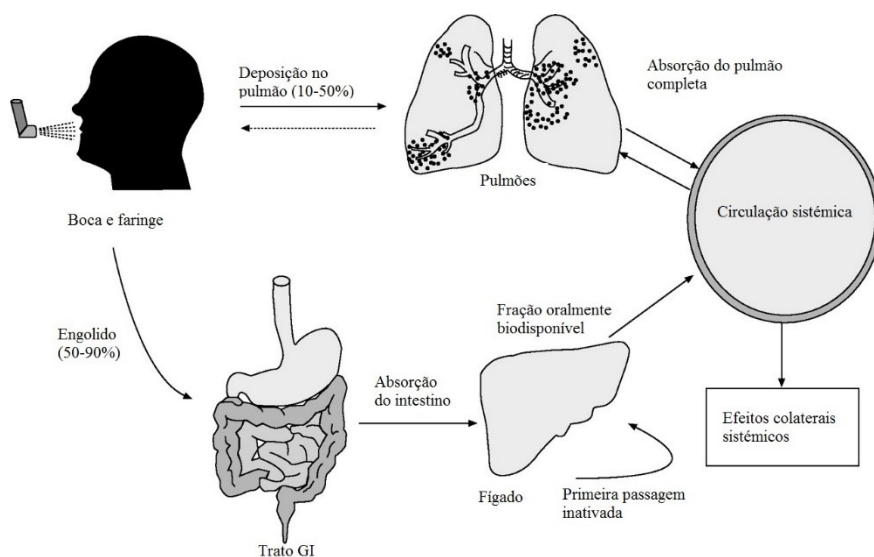


Figura 4 - Representação esquemática do destino de um corticosteróide inalado (adaptado de Derendorf et al., 2006).

Caso entrem na circulação, os corticosteróides apresentam níveis moderados a altos de ligação às proteínas plasmáticas. (Derendorf, Hochhaus, Meibohm, Möllmann, & Barth, 1998).

Assim, o tratamento com os corticosteróides inalados, apesar de se pretender que o efeito seja apenas nos pulmões, muitas vezes parte da dose é deglutida e fica disponível para a absorção sistêmica no trato gastrointestinal (Derendorf et al., 2006). Quando inalados, apresentam uma depuração rápida depois da absorção e isto faz com que os efeitos adversos sistêmicos sejam menores (Derendorf et al., 1998).

As propriedades farmacocinéticas dos corticosteróides inalados encontram-se resumidas na tabela 5.

Tabela 5 - Propriedades farmacocinéticas dos corticosteróides inalados (adaptado de Derendorf et al., 1998 e 2006).

Corticosteróides		Biodisponibilidade inalada (%)	Ligação às proteínas plasmáticas (%)	Cl (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
Dipropionato de beclometasona	de	-	87	230	20	0,1
Monopropionato de beclometasona	de	-	-	120	424	2,7
Budesonida		28	88	84	183	2,8
Ciclesonida		-	99	152	207	0,4
Desisobutiril-ciclesonida		-	99	396	1190	3,6-5,1
Propionato de fluticasona		16	90	69	318	14,4
Furoato de mometasona		-	98	53,5	332	4,5
Triancinolona acetona		22	71	37	37	2,0

3.3.2.2. *Anti-angiogénicos*

Os anti-angiogénicos impedem o crescimento de vasos sanguíneos. Estes são utilizados em monoterapia ou em associação com a quimioterapia para combater vários tipos de cancro. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e os seus recetores associados têm um papel muito importante neste processo de angiogénese. A inibição da angiogénese pode ser adquirida pelo bloqueio da via de VEGF com a utilização de anticorpos monoclonais ou inibidores da tirosina quinase (Saavedra et al., 2014).

Os anti-angiogénicos possuem efeitos adversos como todos os outros fármacos, a disfonia é um efeito adverso comum em pacientes que utilizam estes fármacos como o

bevacizumab, sunitinib, pazopanib, aflibercept, axitinib, regorafenib e sorafenib (Carter, Caroen, Oronsky, & Oronsky, 2015; Saavedra et al., 2014).

Ainda não se sabe ao certo qual o mecanismo da disфония associado aos anti-angiogénicos. Sabe-se que esta classe de fármacos apresenta efeitos vasculares como hipertensão por exemplo. O VEGF pode afetar a microvasculatura do tecido normal (Saavedra et al., 2014). Foi descrito num estudo que o bevacizumab causa uma perfuração do septo nasal e necrose. O mecanismo foi associado à vascularização terminal da mucosa provocando isquémia. Outros investigadores relatam que a diminuição da vascularização e a isquémia da prega vocal podem desencadear necrose da lâmina própria e da mucosa. Os edemas ou inflamações na mucosa das cordas vocais podem levar a modificações das vibrações alterando a voz. Uma menor vascularização da mucosa pode diminuir a hidratação provocando uma rigidez nas cordas vocais (Saavedra et al., 2014). Também foram feitos estudos experimentais que relatam que o tratamento com anti-angiogénicos leva a um retrocesso dos vasos capilares em tecidos de rato, que incluem a traqueia e a laringe, sugerindo que a disфония possa estar relacionada com isto, verificando-se, na figura 5, o efeito potencial do bevacizumab na vasculatura da laringe. Após a interrupção do fármaco, a voz volta ao normal (Carter et al., 2015).

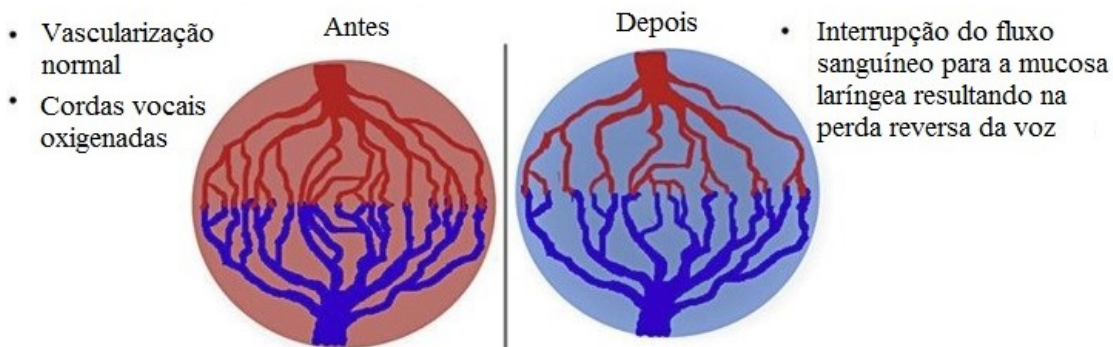


Figura 5 - Efeitos potenciais do bevacizumab na vasculatura da laringe (adaptado de Carter et al., 2015).

Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas dos anti-angiogénicos encontram-se resumidas na tabela 6.

Tabela 6 - Propriedades farmacocinéticas dos anti-angiogénicos (adaptado de Avastin[®] RCM, 2017; Eylea[®] RCM, 2017; Inlyta[®] RCM, 2017; Nexavar[®] RCM, 2016; Stivarga[®] RCM, 2017; Sutent[®] RCM, 2017; Votrient[®] RCM, 2016).

Substância ativa	t _{max} (h)	Ligação às proteínas plasmáticas (%)	Metabolismo hepático	t _{1/2}	Excreção
Bevacizumab	-	-	-	18-20 dias	-
Sunitinib	6-12	95-90	CYP3A4	40-60 h	Fecal
Pazopanib	3,5	>99	CYP3A4	30,9 h	Fecal
Aflibercept	-	-	-	-	-
Axitinib	2,5 – 4,1	>99	CYP3A4/5	-	Renal e fecal
Regorafenib	3-4	99,5	CYP3A4	20-60	Fecal
Sorafenib	3	99,5	CYP3A4	25-48	Fecal

Para complementar os dados da tabela, acrescenta-se informação sobre os seguintes fármacos:

- **Bevacizumab:** os dados farmacocinéticos do bevacizumab administrado sob a forma de perfusão intravenosa foram obtidos em vários ensaios clínicos executados em pacientes com tumores sólidos. O tempo de semi-vida de eliminação para um paciente do sexo feminino é de 18 dias e para um paciente do sexo masculino é de 20 dias (Avastin[®] RCM, 2017).
- **Aflibercept:** após a administração intravítrea é absorvido lentamente do olho para a circulação sistémica. A concentração plasmática máxima de aflibercept livre é cerca de 50 a 500 vezes menor do que a concentração de aflibercept que é necessária para impedir a atividade biológica do VEGF. O aflibercept é uma terapêutica que tem como base proteínas e ainda não se realizaram estudos de metabolismo. Este fármaco livre liga-se ao VEGF para formar um complexo estável. As formas livres e ligadas de aflibercept são eliminadas por catabolismo proteolíticos (Eylea[®] RCM, 2017).

3.3.3. Alterações da salivação

Produção da saliva

A secreção das glândulas salivares é controlada pelo sistema nervoso autónomo (Abdollahi, Rahimi, & Radfar, 2008). A saliva é secretada por dois mecanismos

independentes: é produzida por estimulação parassimpática onde existe uma maior produção de saliva, em que predomina um fluido rico em iões e por estimulação simpática onde se produz pouca saliva com uma concentração proteica, parecendo que há secura na mucosa (Criado, Criado, Maruta, & Filho, 2010).

Hidratação das cordas vocais

Para que haja uma fonação normal, é necessário existir uma hidratação adequada do aparelho vocal (Hartley & Thibeault, 2014), pelo que a hidratação das cordas vocais é muito importante para a prevenção de problemas associados ao aparelho vocal (Sivasankar & Leydon, 2010).

Foi estudada a relação entre a hidratação e a função vocal em animais, tendo sido quantificadas as mudanças na vibração das cordas vocais. Após terem gerado uma desidratação superficial na laringe, verificou-se uma redução do movimento das cordas vocais, o que demonstra que a desidratação provoca efeitos adversos nas cordas vocais. Foram realizados estudos idênticos aos anteriores, mas em seres humanos. Num desses estudos foi aplicado um tratamento de hidratação que incluía aumentar a humidade ambiental, ingerir água e ingerir mucolíticos, provando a sua importância. A desidratação aumenta o esforço do aparelho vocal (Sivasankar & Leydon, 2010). As propriedades viscoelásticas da mucosa devido à desidratação provocam efeitos prejudiciais na fonação (Hartley & Thibeault, 2014).

A xerostomia e a sialorreia são distúrbios salivares que podem ser desencadeados por diversos fatores, envolvendo fármacos (Miranda-Rius, Brunet-Llobet, Lahor-Soler, & Farré, 2015).

3.3.3.1. Xerostomia

A xerostomia, que também é designada por síndrome da boca seca, é um efeito adverso muito comum associado à utilização de medicamentos, podendo também resultar de efeitos laterais da radioterapia da cabeça e pescoço (Gallagher & Naidoo, 2009), de doenças sistémicas e patologias das glândulas salivares. Os sinais e sintomas estão associados a uma diminuição da produção de saliva. Os sintomas de xerostomia incluem sede, espessamento da saliva, halitose, rouquidão, lábios, língua e garganta secas

(Mohammed, 2014) e, como consequências, a dificuldade na mastigação, na deglutição, na fonação, no aumento de infecções bucais e cáries dentárias e na dificuldade em manter as próteses dentárias (Gallagher & Naidoo, 2009). A prevalência da xerostomia varia entre 17 e 29% e afeta maioritariamente o sexo feminino (Miranda-Rius et al., 2015).

Existem muitos medicamentos que causam xerostomia como os anti-parkinsonianos, anti-histamínicos, analgésicos, anti-hipertensivos, antidepressivos, antipsicóticos, ansiolíticos, entre outros. Na tabela 7 estão representados vários fármacos causadores de xerostomia (Miranda-Rius et al., 2015).

Tabela 7 - Fármacos causadores de xerostomia (adaptado de Guggenheimer & Moore, 2003; Scully & Bagan, 2004).

Classe farmacológica	Substância ativa	
Anticolinérgicos	Atropina Beladona Biperideno Escopolamina	Ipratrópio Oxibutinina Tiotrópio
Antidepressivos	Amitriptilina Bupropiom Citalopram Clomipramina Dosulepina Duloxetina Fluoxetina Imipramina Maprotilina	Mianserina Mirtazapina Nortriptilina Paroxetina Reboxetina Sertralina Trazodona Trimipramina Venlafaxina
Antipsicóticos	Clozapina Haloperidol Olanzapina Pimozida Quetiapina	Quetiapina Risperidona Tiaprida
Diuréticos	Clorotiazida Furosemida Hidroclorotiazida	
Anti-hipertensivos	Captopril Clonidina Enalapril	Guanfacina Lisinopril Metildopa
Benzodiazepinas	Alprazolam Buspirona Diazepam	Flurazepam Temazepam Triazolam
Relaxantes musculares	Ciclobenzaprina Tizanidina	
Analgésicos		
Opióides	Codeína Metadona Petidina Tramadol	
AINE	Cetorolac Ibuprofeno	Naproxeno Piroxicam
Anti-histamínicos	Cetirizina Bromofeniramina Clemastina	Clorofeniramina Difenidramina Loratadina
Diversos		
Retinóides	Isotretinoína	
Anticonvulsionante	Carbamazepina	
Antiparkinsoniano	Carbidopa/ levodopa	
Broncodilatador	Ipratrópio	
Formulação oftálmica	Brimonidina	
Agente de cessação tabágica	Nicotina	

Geralmente, os mecanismos dos medicamentos que causam xerostomia estão relacionados com uma ação anticolinérgica nos recetores muscarínicos M_3 , envolvidos na neurotransmissão colinérgica das glândulas salivares (Bhakti & Sunanda, 2014; Scully, 2003). Os fármacos podem causar vasoconstrição nas glândulas salivares, diminuindo o fluxo salivar (Bhakti & Sunanda, 2014) e as concentrações de cálcio e fosfato na saliva (Abdollahi et al., 2008).

3.3.3.1.1. Anti-histamínicos H_1

Os anti-histamínicos H_1 , normalmente, são utilizados no tratamento de alergias (Spiegel, Hawkshaw, & Sataloff, 2000). Os de primeira geração, a clemastina, dexclorfeniramina, difenidramina, dri-hexazina, dimentideno, hidroxizina, mequitazina, oxatomida, prometazina e pseudoefedrina (INFARMED, s.d.) apresentam mais efeitos adversos devido às suas ações em diversos recetores, nomeadamente adrenérgicos, muscarínicos e serotoninérgicos, como podemos observar na figura 6 (Criado et al., 2010). Os anti-histamínicos são antagonistas de acetilcolina aumentando a viscosidade das secreções. As glândulas salivares e as membranas que secretam muco no trato respiratório são afetadas por este tipo de fármacos (Spiegel et al., 2000).

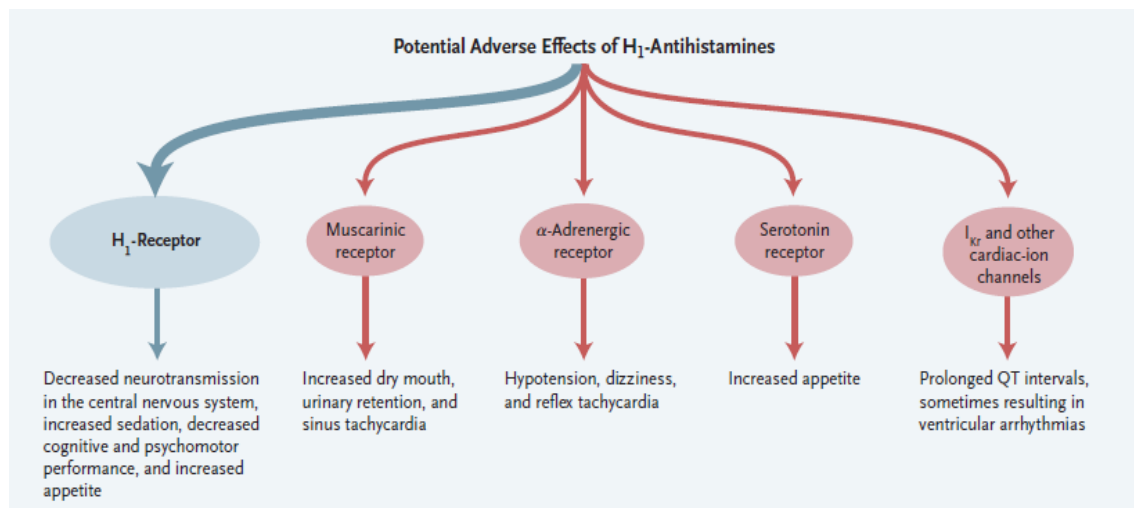


Figura 6 - Os efeitos adversos dos anti-histamínicos H_1 provocados pelos diferentes recetores (Simons, 2004).

Os anti-histamínicos de segunda geração são eficazes e mais seguros, pois apresentam menos efeitos adversos. Ao contrário dos de primeira geração, estes têm a vantagem de não atravessar a barreira hematoencefálica (Church & Church, 2013). Os anti-histamínicos de segunda geração compreendem a bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, mizolastina e rupatadina (INFARMED, s.d.).

No estudo de Liu & Farley (2005), foi observada a seletividade das várias gerações de anti-histamínicos H₁ sobre os recetores muscarínicos e verificou-se que os mais seletivos são a difenidramina e a hidroxizina, sendo estes os que causam mais efeitos adversos como a xerostomia.

Todos os fármacos que pertencem a esta classe de fármacos provocam uma secura no trato respiratório superior. A gravidade deste efeito adverso varia de pessoa para pessoa e do tipo de anti-histamínico (Spiegel et al., 2000). Os anti-histamínicos são muitas vezes prescritos em associação com medicamentos simpaticomiméticos que têm a capacidade de reduzir e engrossar as secreções mucosas (Abaza et al., 2007; Spiegel et al., 2000). Para além disto, ainda podem reduzir a lubrificação e causar tosse seca. A alergia pode ser menos problemática do que a própria tosse seca, uma vez que esta pode afetar a fonação. Para que haja vibração das cordas vocais espontaneamente, as secreções da mucosa têm de estar normais. Podem surgir alterações na fonação, caso ocorra desidratação ou modificação das secreções devido a uma lubrificação ineficiente (Spiegel et al., 2000).

Propriedades farmacocinéticas

Quase todos os anti-histamínicos H₁, quando administrados por via oral, têm uma boa absorção (Criado et al., 2010; Cuvillo et al., 2006).

Os anti-histamínicos de primeira geração são mais lipossolúveis e atravessam a barreira hematoencefálica contrariamente aos de segunda geração (Guimarães, Moura, & Silva, 2006). A duração de ação entre as gerações dos anti-histamínicos é semelhante, cerca de 24 horas (Simons, 2004).

Maioritariamente, estes fármacos são metabolizados no fígado pelo citocromo P450. A levocetirizina, a fexofenadina, a desloratadina e a cetirizina são os únicos que não têm passagem pelo fígado. Enquanto que a levocetirizina e a cetirizina são eliminadas por via

renal, a fexofenadina após a excreção biliar é eliminada nas fezes (Criado et al., 2010; Cuvillo et al., 2006).

3.3.3.1.2. Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos são medicamentos com ação no tratamento de doenças depressivas (Guimarães et al., 2006). No respeitante aos tricíclicos, estes incluem a amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, amoxapina, maprotilina, nortriptilina e protriptilina (Guimarães et al., 2006).

Os antidepressivos atuam bloqueando a recaptação de monoaminas, nomeadamente noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) em maiores proporções comparativamente com a dopamina. O sistema neurotransmissor envolvido na atividade pós-sináptica é responsável pelos efeitos adversos. Os antidepressivos tricíclicos conseguem bloquear os recetores muscarínicos (figura 7), histamínicos, α 1-adrenérgicos, serotoninérgicos, provocando assim efeitos adversos (Hartley & Thibeault, 2014). Um dos efeitos provocados pela afinidade aos recetores muscarínicos é a xerostomia (Gillman, 2007), provocando secura em toda a mucosa do trato respiratório superior (Thompson, 1995).

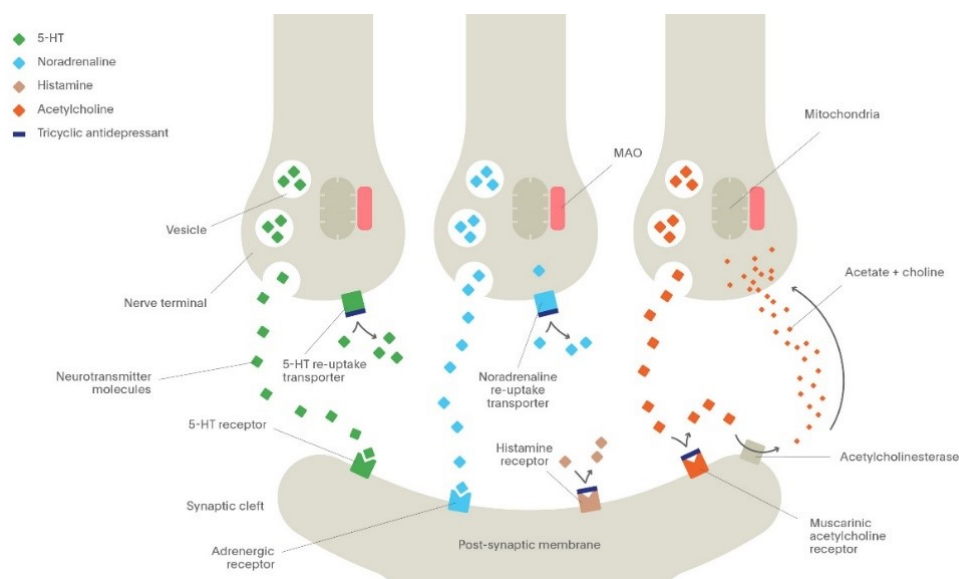


Figura 7 - Bloqueio dos antidepressivos nos recetores muscarínicos (“The mechanism of action of tricyclic antidepressants (TCAs)”, 2016).

Propriedades farmacocinéticas

Estes antidepressivos são bem absorvidos por via oral, apresentam grandes volumes de distribuição (Gillman, 2007) e os tempos de semi-vida de eliminação são extensos (Ciraulo, Shader, & Greenblatt, 2011). Apresentam também uma alta ligação às proteínas plasmáticas. No estudo elaborado por Ciraulo et al (2011), foram demonstrados os vários exemplos de antidepressivos tricíclicos e as respectivas ligações às proteínas e o tempo de semi-vida de eliminação como é o caso da imipramina que apresenta uma ligação às proteínas entre 86 e 93% e uma semi-vida de eliminação entre 15 e 30 horas.

A amitriptilina e a nortriptilina demonstram uma ligação às proteínas semelhante, 95% e 92%, respetivamente, e uma semi-vida de 9 a 25 horas e 18 a 33 horas, respetivamente (Ciraulo et al., 2011). A eliminação dos fármacos é feita através da via renal (Gillman, 2007). Estes tipos de antidepressivos podem sofrer interações entre as farmacocinéticas entre os medicamentos, sendo isto uma consequência do metabolismo que é feito através do citocromo P450 (Ciraulo et al., 2011).

3.3.3.1.3. Outros fármacos

Descongestionantes nasais

Em Portugal, os descongestionantes nasais são a fenilefrina, oximetazolina, tramazolina, xilometazolina, efedrina e nafazolina (INFARMED, s.d.).

Os descongestionantes nasais são fármacos simpaticomiméticos, agonistas adrenérgicos seletivos para os recetores α dos vasos da mucosa nasofaríngea com uma ação vasoconstritora, reduzindo a produção de secreção (Guimarães et al., 2006; Passàli, Salerni, Passàli, Passàli, & Bellussi, 2006; Thompson, 1995). A secreção é inibida devido à redução de fluxo sanguíneo. Os simpaticomiméticos aumentam a viscosidade das secreções. Existem descongestionantes nasais tópicos e sistémicos. Caso sejam administrados topicamente, as cordas vocais podem desenvolver secreta exagerada; administrados por via sistémica, as secreções tornam-se mais viscosas e diminuem a lubrificação (Thompson, 1995).

Broncodilatadores anticolinérgicos

Os anticolinérgicos inalados são utilizados no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma (Sharafkhaneh, Majid, & Gross, 2013). Estes incluem o brometo de ipratrópio, brometo de tiotrópio, o brometo aclidínio e o brometo de glicopirrônio (INFARMED, s.d.). Estes causam broncodilatação e inibem a secreção de muco através do bloqueio dos recetores muscarínicos M₃ no músculo liso e nas glândulas submucosas, provocando boca seca (Guimarães et al., 2006).

Diuréticos

Os diuréticos servem para o tratamento da hipertensão arterial, e situações formadoras de edema como a insuficiência cardíaca, hepática e cirrose. Existem vários diuréticos como a furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona, entre outros. A ação dos diuréticos é efetuada nos rins, fazendo aumentar o volume e o fluxo de urina e, por consequência, eliminar a água e eletrólitos com a redução do líquido extracelular. Esta excreção de água logicamente desencadeia um efeito secante nas mucosas (Guimarães et al., 2006).

3.3.3.2. Sialorreia

A sialorreia ou hipersecreção salivar é um efeito adverso benigno, mas, muitas vezes, é incomodativo para o paciente causando uma sensação de asfixia (Vinayak, Annigeri, Mittal, & Patel, 2013). A fonação e a percepção gustativa podem ser afetadas pela sialorreia que pode ser provocada por medicamentos, doenças sistêmicas, patologias orais, distúrbios psiquiátricos e substâncias tóxicas (Miranda-Rius et al., 2015). O aumento da secreção salivar é desencadeado por fármacos que apresentam uma ação colinérgica nos recetores parassimpáticos ou nos inibidores da colinesterase, entre outros, como se verifica na tabela 8 (Bhakti & Sunanda, 2014).

Tabela 8 - Alguns fármacos que provocam sialorreia (adaptado de Miranda-Rius et al., 2015).

Classes farmacológicas	Substâncias ativas
Agonistas colinérgicos/ muscarínicos diretos	Pilocarpina
Agonistas colinérgicos/ muscarínicos indiretos (inibidores da acetilcolinesterase)	Neostigmina, piridostigmina, donepezilo, galantamina, rivastigmina
Antipsicóticos	Antipsicóticos típicos (primeira geração): haloperidol, flufenazina Antipsicóticos atípicos (segunda geração): clozapina, risperidona, olanzapina
Sedativos	Benzodiazepinas
Antagonistas adrenérgicos	Ioimbina

3.3.3.2.2. *Agonistas colinérgicos*

A pilocarpina é utilizada para o alívio dos sintomas de hipossecreção salivar em pacientes com xerostomia e para o tratamento dos sintomas de secura ocular e da boca em doentes com síndrome de Sjögren (Salagen[®] RCM, 2015). Esta é considerada um sialogogo (Guggenheimer & Moore, 2003), sendo um agente parassimpatomimético colinérgico com uma ação muscarínica. Este fármaco tem como ação aumentar a secreção salivar através dos recetores M₃ (Berk, 2008), consistindo num dos efeitos adversos (Miranda-Rius et al., 2015).

Propriedades farmacocinéticas

A pilocarpina é bem absorvida independentemente da via de administração (Guimarães et al., 2006), tendo como t_{max} cerca de 1 hora. Caso as refeições tenham um alto teor de gordura, diminuem a taxa de absorção do fármaco, quando administração em altas doses pode atravessar a barreira hematoencefálica. Esta é amplamente distribuída com um volume de 2,1 L/kg e não apresentando ligação às proteínas plasmáticas. Dados pré-clínicos indicam que a pilocarpina é metabolizada principalmente pelo CYP2A6 e excretada por via renal. O tempo de semi-vida de eliminação é de 0,76 a 1,35 horas (Salagen[®] RCM, 2015).

3.3.3.2.3. Inibidores das colinesterases ou Anticolinesterásicos

Os inibidores das colinesterases são recomendados para a atonia da musculatura das vias intestinais e da bexiga, glaucoma, *miastenia gravis* (Goodman & Gilman, 1996) e na doença de Alzheimer (Jann, Shirley, & Small, 2002). Os fármacos com esta atividade estão já descritos na tabela 8.

A função dos inibidores das colinesterases é inativar as enzimas que degradam a acetilcolina, aumentando a acetilcolina disponível para estimular os recetores muscarínicos e nicotínicos, resultando num aumento de saliva (Miranda-Rius et al., 2015).

Propriedades farmacocinéticas

Os inibidores da colinesterase são bem absorvidos através do trato gastrointestinal com um tempo máximo até 6 horas (Jann et al., 2002). As propriedades farmacocinéticas destes fármacos apresentam-se na tabela 9.

Tabela 9 - Propriedades farmacocinéticas dos inibidores da colinesterase (adaptado de Exelon[®] RCM, 2015; Goodman & Gilman, 1996; Jann et al., 2002; Mestinon[®] RCM, 2013; Reminyl[®] RCM, 2015).

Substância ativa	Biodisponibilidade (%)	t _{max} (h)	Ligação às proteínas plasmáticas (%)	t _{1/2} (h)	Metabolismo hepático	Excreção
Neostigmina	-	1	-	0,5-2,1	-	Renal
Piridostigmina	11-17	1-6	-	3-4	-	Renal
Donepezilo	100	3-5	96	60-90	CYP2D6, CYP3A4	Renal
Galantamina	85-100	1	18	5-7	CYP2D6, CYP3A4	Renal
Rivastigmina	40	0,8-1,7	40	2	-	Renal

3.3.3.2.4. Antipsicóticos

Esta classe de fármacos divide-se em duas gerações: a primeira geração ou típicos e a segunda geração ou atípicos. Nos antipsicóticos de primeira geração estão compreendidos a clorpromazina, flufenazina, haloperidol e pimozida, enquanto que na segunda geração estão envolvidos a amissulprida, aripiprazol, asenapina, clozapina, loxapina, lurasidona,

olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, suliprida e ziprasidona (Guimarães et al., 2006). Os antipsicóticos podem originar sialorreia a partir do bloqueio dos recetores α -adrenérgicos e agonismo dos recetores muscarínicos M_3 e M_4 . Os antipsicóticos de primeira geração apresentam mais efeitos extrapiramidais do que os de segunda geração (Miranda-Rius et al., 2015).

A clozapina, por exemplo, é um antipsicótico atípico que pode causar hipersalivação (Bhakti & Sunanda, 2014). Este fármaco apresenta atividade agonista nos recetores M_3 e M_4 presentes nas glândulas salivares, o que faz com que haja um aumento da secreção salivar. A sialorreia também pode ser explicada pela ação antagonista da clozapina nos recetores α adrenérgicos do sistema nervoso simpático (Miranda-Rius et al., 2015). Os dois tipos de recetores adrenérgicos, α_1 e α_2 , estão presentes nas glândulas salivares e o bloqueio desses recetores aumenta o fluxo sanguíneo nas glândulas salivares, aumentando a saliva (Yeşilyurt, Aras, Altınbaş, Atagün, & Kurt, 2010).

Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas das duas gerações encontram-se descritas na tabela 10.

Tabela 10 - Propriedades farmacocinéticas dos antipsicóticos (adaptado de Abilify[®] RCM, 2016; Adasuve[®] RCM, 2016; Alzen SR[®] RCM, 2016; Anatensol Decanoato[®] RCM, 2014; Dogmatil[®] RCM, 2017; Haldol[®] RCM, 2017; Invega[®] RCM, 2017; Latuda[®] RCM, 2016; Leponex[®] RCM, 2015; Orap Forte[®] RCM, 2017; Risperdal[®] RCM, 2016; Socian[®] RCM, 2015; Sycrest[®] RCM, 2016; Zalasta[®] RCM, 2017; Zeldox[®] RCM, 2015).

Substância ativa	Biodisponibilidade (%)	Ligação às proteínas plasmáticas (%)	Metabolismo	t1/2 (h)	Excreção
Antipsicóticos de 1ª geração					
Clorpromazina	10-69	Elevada	Hepático	30	Renal e biliar
Flufenazina	-	>90	Hepático	-	Renal e fecal
Haloperidol	60-70	88-92	Hepático (CYP3A4, CYP2D6)	13-37	Renal e fecal
Pimozida	-	-	Hepático (CYP3A4, CYP2D6)	55	Renal
Antipsicóticos de 2ª geração					
Amissulprida	48	16	-	12	Renal
Aripiprazol	87	>99	Hepático (CYP3A4, CYP2D6, CYP3A4)	75-146	Renal e fecal
Asenapina	2	95	Hepático (CYP1A2)	24	Renal e fecal
Clozapina	50-60	95	Hepático (CYP1A2, CYP3A4)	6-26	Renal
Loxapina	-	96,6	Hepático (CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8)	6-8	Renal e fecal
Lurasidona	-	99	Hepático (CYP3A4)	20-40	Fecal
Olanzapina	-	93	Hepático (CYP1A2, CYP2D6)	34-52	Renal
Paliperidona	-	74	Hepático (CYP2D6, CYP3A4)	23	Renal e fecal
Quetiapina	-	83	Hepático (CYP3A4)	7-12	Renal
Risperidona	1-2	77	Hepático (CYP2D6)	3-24	Renal
Sulpirida	3-6	40	-	7	Renal
Ziprasidona	6-8	99	Hepático (CYP3A4)	6,6	Renal e fecal

3.3.4. Alteração do timbre vocal

As alterações do timbre vocal podem ser desencadeadas por hormonas (Thompson, 1995), tendo sido relatado que os esteróides androgénicos anabolizantes têm efeitos importantes na voz (Abaza et al., 2007).

3.3.4.1. Esteróides androgénicos anabolizantes

Os esteróides androgénicos anabolizantes correspondem a derivados sintéticos da hormona masculina, testosterona, que incluem a mesterolona, a nandrolona e a testosterona (INFARMED, s.d.). Os esteróides anabolizantes são utilizados no tratamento da disfunção de testosterona como o hipogonadismo masculino, também usados para tratamento de anemia, edema angioneurótico hereditário, cancro da mama e osteoporose (Hartgens & Kuipers, 2004).

O desenvolvimento de características masculinas, como o aumento de força, voz mais grave e crescimento de pelos pertencem a ações androgénicas (Hartgens & Kuipers, 2004). Estes tipos de alterações são irreversíveis. O sexo feminino pode adquirir estas mudanças que são designadas de virilização (Abrahin & De Sousa, 2013; Rocha, Aguiar, & Ramos, 2014).

Propriedades farmacocinéticas

Mesterolona

Após a administração oral, a mesterolona é rapidamente absorvida e possui uma semi-vida de 12 a 13 horas. A ligação da mesterolona às proteínas é de 98%. Os metabolitos são excretados por via renal. A mesterolona é eliminada por via renal e pelas fezes (Proviron[®] RCM, 2006).

Nandrolona

A nandrolona é libertada devagar a partir do local da injeção para o sangue com uma semi-vida de 6 dias. O éster no sangue é hidrolisado em nandrolona com uma semi-vida de 1 hora. A semi-vida do processo da hidrólise do decanoato de nandrolona e da distribuição e eliminação é de 4,3 horas. A biodisponibilidade, após a administração

intramuscular é de 77%. Os principais metabolitos foram identificados na urina (Deca-Durabolin[®] RCM, 2013).

Testosterona

A testosterona, depois de ser administrada oralmente, é absorvida e é ativada através do efeito de primeira passagem pelo fígado. A biodisponibilidade é de 7%. A ligação de testosterona às proteínas plasmáticas é cerca de 97%. O $t_{máx}$ é cerca de 4 a 5 horas. Os níveis plasmáticos de testosterona permanecem altos durante 8 horas, sendo a sua eliminação realizada principalmente através da urina (Andriol-T[®] RCM, 2016).

3.3.4.2. Pilulas anticoncepcionais (contracetivos orais)

Estudos revelaram que os contracetivos orais mais antigos apresentavam doses elevadas de progestativos com características androgénicas que causavam virilização da laringe, isto é, a voz fica mais grave, alterando o timbre vocal. Foram realizados estudos recentes que dizem não encontrar evidências sobre o efeito adverso na voz em mulheres que usam contracetivos orais, devendo-se este facto a formulações de contracetivos orais com doses reduzidas de estrogénio e progesterona com baixa atividade androgénica. Pode, assim, ter um efeito benéfico na qualidade vocal, deixando de haver ao longo do ciclo menstrual abruptas oscilações nos níveis hormonais (Amir & Kishon-Rabin, 2004; Khare, 2016).

Apesar de serem apresentadas as alterações do timbre vocal e as hormonas implicadas neste processo, gostaríamos de salientar a existência de outras hormonas que beneficiam a voz.

Concretizando, as hormonas tiroideias disponíveis em Portugal são carbimazol, a levotiroxina sódica, o propiltiouracilo e o tiamazol (INFARMED, s.d.). Estas hormonas servem para o tratamento do hipotiroidismo e do hipertiroidismo (Carlson, Sataloff, & Kadakia, 2013). A reposição das hormonas tiroideias reverte as alterações da voz na doença mixedema (hipotiroidismo grave) (Thompson, 1995).

3.3.5. Disartria

A disartria é um dos distúrbios mais comuns que afeta a comunicação e que está associada ao comprometimento neurológico. A disartria corresponde à falta de controle neuromuscular em relação ao mecanismo da fala. Este tipo de distúrbio afeta a respiração, a fonação, a articulação e a ressonância. A fraqueza, o abrandamento, a descoordenação, a alteração muscular e inexatidão dos movimentos orais e vocais são problemas da fala resultantes de danos do sistema nervoso (Enderby, 2013).

Recentemente, foi realizado um estudo que demonstra que a disartria é um dos efeitos sobre a voz. Os fármacos que foram associados a este tipo de distúrbio foi o grupo das benzodiazepinas como clonazepam e o diazepam (Nemr et al., 2017).

3.3.5.1. Benzodiazepinas (BZD)

As benzodiazepinas são utilizadas para o tratamento de ansiedade, relaxamento muscular, insónias, epilepsia, espasmos musculares (Griffin, Kaye, Bueno, & Kaye, 2013) e convulsões (Longo & Johnson, 2000).

A classificação das benzodiazepinas é elaborada de acordo com tempo de semi-vida de eliminação como destacado na tabela 11.

Tabela 11 - As benzodiazepinas e a duração de ação (adaptado de Guimarães, Moura, & Silva, 2006).

Longa duração de ação (t_{1/2}: 24h ou mais)	Duração de ação intermédia (t_{1/2}: 12 a 24h)	Duração de ação curta (t_{1/2}: 12 a 24h)	Duração de ação muito curta (t_{1/2}: 2 a 4h)
Clobazam	Bromazepam	Alprazolam	Midazolam
Clorazepato	Estazolam	Brotizolam	Triazolam
Clorodesmetildiazepam	Lorazepam	Eszopiclone	Zaleplon
Clordiazepóxido	Lormetazepam	Oxazepam	Zolpidem
Desmetildiazepam	Nitrazepam	Temazepam	
Diazepam		Zopiclone	
Flurazepam			
Medazepam			
Prazepam			
Quazepam			

Os efeitos adversos que são comuns a todas as BZD envolvem a sonolência, fadiga e letargia. Caso a dose seja mais elevada, pode levar a uma descoordenação motora,

vertigens, tonturas, disartria, mudanças de humor, entre outros. A eliminação das BZD do organismo é lenta e se forem administradas doses repetidas durante um longo período de tempo pode haver acumulação do fármaco no organismo. O excesso de fármaco ao longo do tempo, pode causar sintomas como a desorientação, confusão e disartria (Griffin et al., 2013).

Nos idosos é mais propício isto acontecer devido a apresentarem as taxas de metabolização mais reduzidas ou exibirem uma maior suscetibilidade à depressão do sistema nervoso central (SNC) (Longo & Johnson, 2000).

No sistema nervoso central, o GABA é o neurotransmissor mais comum, que tem uma ação inibitória, reduzindo a excitabilidade dos neurónios (Griffin et al., 2013). As BZD agem como moduladores alostéricos positivos do recetor tipo A do GABA (Tan, Rudolph, & Luscher, 2011), sendo este um canal iónico permeável ao cloro (figura 8). As BZD ligam-se fazendo com que o recetor GABA_A sofra uma alteração conformacional. Esta mudança promove uma alteração no canal de cloro do recetor GABA_A, hiperpolarizando a célula e diminuindo a atividade neuronal (Griffin et al., 2013).

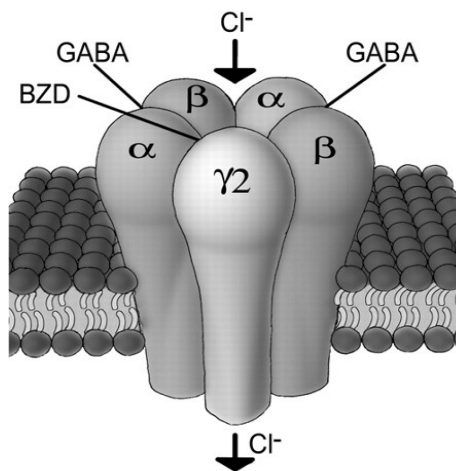


Figura 8 - Recetor GABA_A sensível às BZD (Saari et al., 2011).

Propriedades farmacocinéticas

As BZD são muito lipossolúveis, daí atravessarem por difusão as barreiras biológicas. A reação de biotransformação final de todas as BZD é a conjugação com ácido glucurónico (Guimarães et al., 2006). A maior parte das benzodiazepinas demonstra uma ligação às proteínas de cerca de 85 a 95% (Goodman & Gilman, 1996). Na tabela 12, encontram-se descritas as propriedades farmacocinéticas de algumas benzodiazepinas.

Tabela 12 - Propriedades farmacocinéticas de algumas benzodiazepinas (adaptado de Griffin, Kaye, Bueno, & Kaye, 2013; Saari, Uusi-Oukari, Ahonen, & Olkkola, 2011).

Substância ativa	Ligação às proteínas plasmáticas (%)	CL (ml/kg ⁻¹ /min ⁻¹)	Volume de distribuição (l/kg)	Metabolismo	t _{1/2} (h)	Excreção
Midazolam	94-98	5,8-9,0	1,1-1,7	Hepático	2-5	Renal
Diazepam	98-99	0,2-0,5	0,7-1,7	Hepático	20-50	Renal
Lorazepam	88-92	0,8-1,5	0,8-1,3	Hepático	11-22	Renal
Temazepam	96-98	1,0-1,2	1,3-1,5	Hepático	6-8	Renal

3.3.6. Refluxo gastroesofágico

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) resulta do refluxo do conteúdo gástrico para o esófago (Campagnolo, Priston, Thoen, Medeiros, & Assunção, 2013), cujos sintomas podem ser subdivididos em típicos, atípicos e extraesofágicos (Amir & Kishon-Rabin, 2004). Os considerados típicos são a azia e a regurgitação ácida (Amir & Kishon-Rabin, 2004; Sereg-Bahar, Jansa, & Hocevar-Boltezar, 2005), sendo normalmente mais comuns após as refeições. A dor epigástrica, dispepsia, náuseas e inchaço fazem parte dos sintomas atípicos. Como sintomas extraesofágicos, temos a tosse crónica, broncoespasmo, rouquidão, dor de garganta, asma, laringite e erosões dentárias. Estes sintomas extraesofágicos podem ser secundários devido a outras condições e não devem ser atribuídos diretamente ao diagnóstico de DRGE sem que hajam sintomas típicos (Amir & Kishon-Rabin, 2004).

O ácido gástrico pode provocar disfagia, dor ao deglutir, globus faríngeo, rouquidão, tosse, sialorreia, garganta seca, regurgitação e dor no peito. Os sintomas que afetam a voz são o globus faríngeo que é uma sensação de corpo estranho na garganta, a disфонia (rouquidão), a tosse produzida pela irritação das vias aéreas devido ao contacto com o ácido do refluxo, a sialorreia resultante da ativação vagal reflexa, sendo um mecanismo compensatório, e a garganta seca (Mosca, Rossillo, & Leone, 2006).

Vários medicamentos podem levar a lesões esofágicas, promover o refluxo gastroesofágico, relaxar o esfíncter esofágico inferior e afetar a motilidade gástrica. Os fármacos que podem causar lesões esofágicas são os bifosfonatos, antibióticos, ferro, ácido ascórbico, AINE e medicamentos utilizados na quimioterapia. Os antibióticos representam mais de 50% dos casos que provocam lesões esofágicas. Os fármacos anticolinérgicos, antidepressivos, agonistas beta-adrenérgicos, aminofilinas e benzodiazepinas desencadeiam o refluxo através do relaxamento do esfíncter esofágico inferior (Tutuian, 2010). Os fármacos opióides afetam a motilidade gástrica, aumentando o tempo de esvaziamento gástrico (Khansari, Sohrabi, & Zamani, 2013).

3.3.6.1. *Anti-inflamatórios não esteróides (AINE)*

Os anti-inflamatórios não esteróides são uma classe farmacológica muito utilizada a nível mundial devido à sua ação contra a dor e a inflamação. A osteoartrite, artrite reumatóide, espondilite, gota, dismenorreia, odontalgia e cefaleias são exemplos de distúrbios clínicos em que a utilização de AINE é bastante eficaz (Ong, Lirk, Tan, & Seymour, 2007).

O ácido araquidônico pode ser biotransformado pelas ciclooxigenases (COX) em prostaglandinas e tromboxanos e pelas lipoxigenases em leucotrienos. Existem dois tipos de COX, a COX-1 e a COX-2. A COX-1 é uma enzima constitutiva de todos os tecidos principalmente na mucosa gástrica (Guimarães et al., 2006). A COX-1 origina prostaglandinas que têm atividade na proteção da mucosa gastrointestinal verificando na figura 9.

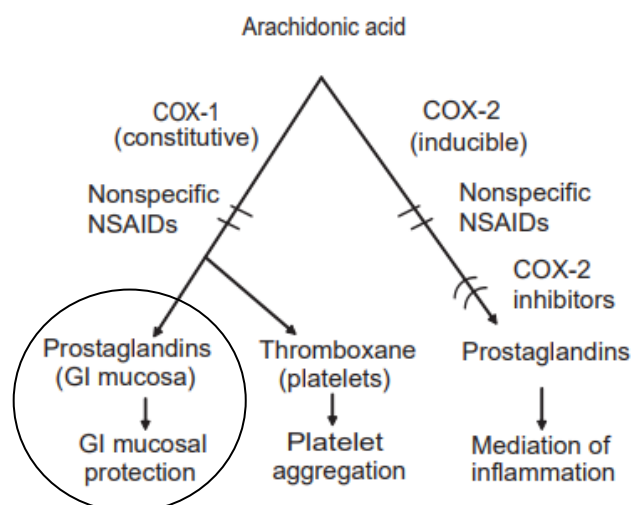


Figura 9 - Mecanismo de ação dos AINE (Peng et al., 2005).

Os efeitos adversos gastrointestinais provocados pelos AINE são desencadeados pela inibição de COX-1 e, conseqüentemente, das prostaglandinas que atuam em vários mecanismos de proteção da mucosa gástrica, como o aumento do fluxo sanguíneo na mucosa, da secreção mucosa, secreção de bicarbonato, entre outras. Uma vez que os AINE bloqueiam as prostaglandinas, impedem a proteção da mucosa diminuindo a secreção de muco e bicarbonato (Akarca, 2005; Seminerio, McGrath, Arnold, Voltaggio, & Singhi, 2014). Os efeitos adversos gastrointestinais incluem a dispepsia, erosões gástricas, úlceras gastroduodenais e complicações como as hemorragias e perfurações. (Peng & Duggan, 2005).

Os AINE com afinidade preferencial para as COX-1 incluem-se o ácido acetilsalicílico, cetoprofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam e indometacina (Cryer & Feldman, 1998; Guimarães et al., 2006).

Propriedades farmacocinéticas

Na tabela 13 estão apresentadas as propriedades farmacocinéticas dos AINE seletivos para a COX-1.

Tabela 13 - Propriedades farmacocinéticas dos AINE seletivos para a COX-1 (adaptado de Aspirina GR[®] RCM, 2012; Brufen[®] RCM, 2015; Feldene[®] RCM, 2017; Indocid[®] RCM, 2007; Momendol[®] RCM, 2011; Profenid[®] RCM, 2012).

Substância ativa	t_{max} (h)	Ligação às proteínas plasmáticas (%)	t_{1/2} (h)	Metabolismo	Excreção
Ácido acetilsalicílico	0,3-2	66-98	2-3 (anti-agragante plaquetário) 12 (analgésico)	Hepático	Renal
Cetoprofeno	1	99	2	Hepático	Renal
Ibuprofeno	1-2	Elevada	2	Hepático	Renal
Naproxeno	1	99	16	Hepático	Renal
Piroxicam	3-5	-	50	Hepático (CYP2C9)	Renal
Indometacina	2	90	4,5	Hepático	Renal

3.3.6.2. Opióides

Os opióides são utilizados como analgésicos (Guimarães et al., 2006), sedativos e antidiarreicos (Khansari et al., 2013). Temos como exemplo de opióides analgésicos o alfentanilo, buprenorfina, fentanilo, hidromorfona, morfina, oxicodona, naloxona, codeína, petidina, remifentanilo, sufentanilo, tapentadol e tramadol (INFARMED, s.d.). Estes podem provocar obstipação, anorexia, náuseas, vômitos, refluxo gastroesofágico, digestão tardia, entre outros (Khansari et al., 2013).

Os efeitos destes fármacos são mediados por recetores opióides, μ , κ e δ , o subtipo μ aparenta ser o mais comum (Khansari et al., 2013). Os componentes estruturais e funcionais têm a responsabilidade da função do trato gastrointestinal, incluindo o sistema nervoso entérico, músculos lisos gastrointestinais, mucosa intestinal e vasos sanguíneos. O sistema nervoso entérico divide-se em dois plexos: o plexo mioentérico e submucoso. O plexo mioentérico apresenta atividade motora gastrointestinal e a estimulação deste aumenta o peristaltismo. O plexo submucoso controla a secreção e a absorção. Os recetores opióides são expressos nos dois plexos, portanto, são importantes na regulação do trânsito gastrointestinal, transporte de fluido e eletrólitos e na manutenção da homeostase gastrointestinal. Os opióides afetam a excitabilidade neuronal no circuito entérico que interage com os transmissores do sistema nervoso entérico como a acetilcolina, neuroquinina A, substância P, ATP, péptido intestinal vasoativo e 5-hidroxitriptamina. Os efeitos dos agonistas dos recetores opióides no trato gastrointestinal são a diminuição das contrações e do peristaltismo, diminuição da secreção gastrointestinal pela inibição dos transmissores (Sobczak, Sałaga, Storr, & Fichna, 2014).

Os efeitos dos opióides na motilidade gastrointestinal e na secreção são desencadeados pela supressão da atividade neural. A inibição do esvaziamento gástrico e o bloqueio do peristaltismo são exemplos da prática de opióides (Khansari et al., 2013).

A morfina em pequenas doses reduz a motilidade gástrica, prologando assim, o tempo de esvaziamento gástrico, o que pode aumentar a probabilidade de refluxo gastroesofágico (Goodman & Gilman, 1996).

Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de alguns opióides analgésicos estão sumariadas na tabela 14.

Tabela 14 - Propriedades farmacocinéticas de alguns analgésicos opióides (adaptado de Buprenorfina Generis[®] RCM, 2014; Fentanest[®] RCM, 2013; Guimarães, Moura, & Silva, 2006; Morfina Labesfal[®] RCM, 2009; Rapifen[®] RCM, 2014).

Substância ativa	Biodisponibilidade (%)	Ligação às proteínas plasmáticas (%)	Metabolismo	t_{1/2} (h)	Excreção
Morfina	30	35	Hepático	2-6	Renal
Fentanilo	-	79-86	Hepático (CYP3A4)	7,9	Renal
Alfentanilo	-	88-92	Hepático	1,3-3,7	Renal
Buprenorfina	15-30	96	Hepático (CYP3A4)	20-25	Renal

3.3.7. Hemorragias nas cordas vocais

As hemorragias nas cordas vocais resultam de fonotrauma e podem ser consideradas um acidente vocal. O esforço que se faz a falar pode rasgar a microvasculatura, possibilitando que o sangue seja disperso por todo o espaço de Reinke. Normalmente, os pacientes sentem mudanças repentinas na voz (Klein & Johns, 2007).

Os anticoagulantes como o ácido acetilsalicílico e varfarina bem como alterações hormonais podem desencadear hemorragias nas cordas vocais (Klein & Johns, 2007).

3.3.7.1. Ácido acetilsalicílico

Os AINE podem causar disfunção plaquetária originando hemorragias, nas cordas vocais estes podem afetar a coagulação sanguínea (Nemr et al., 2017).

O ácido acetilsalicílico é um AINE, como já foi referido no ponto 3.3.6.1., que em doses reduzidas, é utilizado para a prevenção de doenças cardíacas (Abaza et al., 2007) por apresentar atividade anti-plaquetária. A COX-1 também está envolvida na função

plaquetária, originando o tromboxano A₂ que é potente agregante plaquetário (Guimarães et al., 2006). O ácido acetilsalicílico em doses baixas inibe irreversivelmente a COX-1 devido a uma acetilação (Akagi, Nio, Shimada, & Aoyama, 2011) e bloqueia o tromboxano A₂ que reduz a formação de trombos (Guimarães et al., 2006).

Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do ácido acetilsalicílico estão resumidas na tabela 13 do ponto 3.3.6.1.

Para sistematizar a informação relativa às classes de fármacos abordadas anteriormente e respetivos efeitos na voz, apresenta-se a tabela 15.

Tabela 15 - Classes de fármacos e seus efeitos na voz.

Fármacos	Efeitos com impacto na voz
IECA	Tosse
Corticosteróides Inalados	Disfonia
Anti-angiogénicos	
Anti-histamínicos	
Antidepressivos tricíclicos	
Descongestionantes nasais	Xerostomia
Broncodilatadores anticolinérgicos	
Diuréticos	
Agonistas colinérgicos	
Inibidores das colinesterases	Sialorreia
Antipsicóticos	
Benzodiazepinas	Disartria
AINE	Refluxo gastroesofágico
Opióides	
Ácido acetilsalicílico	Hemorragias

3.4. TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA DAS DESORDENS VOCAIS

Existem vários tipos de tratamentos para as desordens vocais: o tratamento comportamental onde os fonoaudiólogos apresentam um papel fundamental; o cirúrgico e o farmacológico (Ramig & Verdolini, 1998).

3.4.1. Redução do ácido gástrico (redução do refluxo laringofaríngeo e gastroesofágico)

Embora o refluxo gastroesofágico já tenha sido abordado no ponto 3.3.6., justifica-se retomar este assunto uma vez que está envolvido na terapêutica das desordens vocais. Além deste, urge abordar o refluxo laringofaríngeo (RLF) que se define como sendo o refluxo do conteúdo gástrico para a laringe e faringe, entrando, assim, em contacto com o trato aerodigestivo superior, podendo manifestar-se normalmente como sintomas orais laringeos como, por exemplo, tosse, dor de garganta, rouquidão, disфонia e sensação de nódulos (Martinucci et al., 2013). Como sintomas faríngeos, temos por exemplo, a faringite e como sintomas pulmonares a asma e a pneumonia (Sereg-Bahar et al., 2005). Geralmente, este tipo de refluxo não apresenta sintomas típicos do refluxo gastroesofágico como a azia e a regurgitação (Sen, Georgalas, & Bhattacharyya, 2006).

O RLF, de alguma forma, tem sido envolvido na etiologia de várias doenças laringeas como, por exemplo, a laringite por refluxo, carcinoma laringeo, granulomas, estenose subglótica, nódulos vocais e úlceras de contacto (Campagnolo et al., 2013).

Caso os médicos demorem mais tempo a estabelecer um diagnóstico, os pacientes com RLF podem sofrer porque os sinais e sintomas deste tipo de refluxo não são específicos, e também podem ser manifestações de outras etiologias, como infecção, alergia, tabagismo, abuso vocal, consumo excessivo, entre outros (Campagnolo et al., 2013).

Os dois tipos de refluxo, laringofaríngeo e gastroesofágico, podem causar problemas de voz. Apesar de ambos terem sintomas diferentes, são tratados de forma semelhante (Chapman, Rees, Lippert, Sataloff, & Wright, 2011).

As classes de fármacos que suprimem a acidez são os anti-ácidos, anti-histamínicos H₂ e inibidores da bomba de prótons (Amir & Kishon-Rabin, 2004).

3.4.1.1. *Anti-ácidos*

Os anti-ácidos são fármacos que neutralizam ou removem o ácido gástrico, aliviando a dor (Guimarães et al., 2006). O bicarbonato de sódio, o carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, fosfato de alumínio e magaldrato são anti-ácidos (INFARMED, s.d.).

Propriedades farmacocinéticas

Os anti-ácidos apresentam efeitos benéficos localmente e a cinética destes fármacos só é aplicada caso ocorra absorção (Alka-Seltzer[®] RCM, 2008; Leite de Magnésia Philips[®] RCM, 2014; Pepsamar[®] RCM, 2007; Phosphalugel[®] RCM, 2012; Rennie Digestif[®] RCM, 2014; Riopan[®] RCM, 2013).

3.4.1.2. *Anti-histamínicos H₂*

Os anti-histamínicos H₂ são utilizados na doença do refluxo gastroesofágico. Estes incluem a cimetidina, ranitidina e a famotidina . (Guimarães et al., 2006; INFARMED, s.d.).

A histamina tem recetores H₂ localizados nas células parietais do estômago que estimulam a secreção de ácido (Guimarães et al., 2006). Os anti-histamínicos H₂ bloqueiam os recetores H₂ nestas células diminuindo a secreção de ácido gástrico (Scholten, 2007).

Propriedades farmacocinéticas

Os anti-histamínicos H₂ são bem absorvidos oralmente ou intramuscularmente. As concentrações plasmáticas máximas ocorrem cerca de 1 a 3 horas após a administração oral e cerca de 30 minutos, após administração intramuscular. Estes anti-histamínicos

apresentam pouca ligação às proteínas plasmáticas, a sua metabolização é realizada a nível hepático e a eliminação é feita por via renal (Guimarães et al., 2006).

Na tabela 16 encontram-se as propriedades farmacocinéticas dos anti-histamínicos H₂.

Tabela 16 - Propriedades farmacocinéticas dos ant-histamínicos H₂ (adaptado de Cim[®] RCM, 2005; Gastridina[®] RCM, 2014; Lasa[®] RCM, 2006).

Substância ativa	Pico plasmático	Ligação às proteínas plasmáticas (%)	Metabolismo	t _{1/2} (h)	Excreção
Cimetidina	60-90 min	20	Hepático	2	Renal
Ranitidina	1-3h	15	Hepático	2-3	Renal
Famotidina	1-4h	15-20	Hepático	2,5-4	Renal

3.4.1.3. Inibidores da bomba de protões (IBP)

A classe de fármacos mais eficazes para suprimir a secreção do ácido gástrico é designada de IBP (Martinucci et al., 2013). Existem vários IBP disponíveis em Portugal como o omeprazol, o lansoprazol, o pantoprazol, o rabeprazol, o esomeprazol e o dexlansoprazol (INFARMED, 2017). Estes tipos de fármacos são bastante utilizados, pois são bem tolerados e apresentam poucos efeitos colaterais (Tosetti & Nanni, 2017).

Os inibidores da bomba de protões devem ser utilizados a longo prazo uma vez que demoram cerca de cinco dias para a máxima supressão ácida (Norma da Direção-Geral de Saúde, 2011; Reimer & Bytzer, 2008). A dose diária ideal de IBP para estes tipos de tratamentos agudos com sintomas de refluxo e dano da mucosa é entre os 30 e 40 mg. Em casos menos graves e em tratamento de manutenção, recomenda-se doses entre 10 e 20 mg por dia (Reimer & Bytzer, 2008).

Existem muitas formulações deste tipo de fármaco, desde comprimidos revestidos entéricos, cápsulas de gelatina, pó para suspensão, entre outros. A formulação intravenosa é a que é absorvida mais rápido (Strand, Kim, & Peura, 2017).

Para além do tratamento com IBP, também deve haver um esforço pela parte do paciente em mudar a sua dieta e o seu estilo de vida para melhorar a sua qualidade de vida (Martinucci et al., 2013). Martinucci et al., (2013), apresentam alguns conselhos para mudar o estilo de vida, como reduzir a ingestão de calorias e praticar atividade física no caso de apresentar excesso de peso, alterar os hábitos alimentares como aumentar a

ingestão de fibras, frutas e vegetais, reduzir a ingestão de alimentos doces e picantes, reduzir o consumo de álcool e cafeína, elevar a cabeça na cama, reduzir o consumo de cigarros, entre outros.

Os inibidores da bomba de prótons são benzimidazóis substituídos e bases fracas que são permeáveis à membrana. Estes têm como função inibir a secreção de ácido clorídrico no estômago que é feita através do bloqueio das bombas de prótons das células parietais. Depois de administrados oralmente são absorvidos no intestino delgado proximal como pró-fármacos e acumulam-se nos espaços ácidos das células parietais. Estes são convertidos na sua forma ativa e estável, ligando-se de forma irreversível a subunidades específicas na superfície externa da H^+/K^+ -ATPase. Para que ocorra a secreção de ácido gástrico, é necessário a ativação da enzima. Assim, os inibidores da bomba de prótons conseguem reduzir a acidez gástrica e inibem a secreção do ácido, o que melhora os sintomas vocais (Reimer & Bytzer, 2008).

Existem efeitos prejudiciais que afetam a qualidade vocal como o ácido, a pepsina, os ácidos biliares e as barreiras fisiológicas (esfíncter esofágico, peristaltismo esofágico e saliva). As barreiras fisiológicas devem ter uma ação normal, caso ocorra alguma alteração, o conteúdo estomacal entra em contacto com o tecido laringofaríngeo (Campagnolo et al., 2013).

O pH dos ácidos do estômago varia entre 1,5 a 2, enquanto o pH da faringe é neutro (pH 7). Uma descida de pH e exposição a constituintes do refluxo como a pepsina, sais biliares e enzimas pancreáticas provocam danos na faringe. Ainda não se verificou o efeito dos ácidos na laringe, mas alguns estudos propõem que para causar uma lesão laríngea é necessário existir uma combinação de ácido e pepsina (Campagnolo et al., 2013).

O refluxo que não é ácido foi associado à inflamação de RLF e de DRGE. Foram detetados episódios de refluxo gástrico não ácido ou fraco em pacientes sintomáticos através do monitoramento do pH, sugerindo que constituintes do refluxo como a pepsina e os sais biliares conseguem causar danos nas mucosas (Campagnolo et al., 2013). No caso do refluxo do conteúdo gástrico, este contém ácidos biliares e secreções pancreáticas e é possível que atinjam a laringe. Os danos causados à mucosa a pH baixo, entre 1,2 e 1,5, são provocados pela bÍlis conjugada. Um ácido biliar humano, o ácido quenodesoxicólico é ativo a pH 5 a 8, já os ácidos biliares conjugados são mais prejudiciais para a mucosa do que o anterior devido ao pH ácido. Um estudo sugere que

pode ocorrer inflamação laríngea tanto com um pH ácido ou não ácido provocada pela biliar. Mas ainda não existem evidências que este mecanismo ocorra na laringe humana (Campagnolo et al., 2013).

Propriedades farmacocinéticas

Os inibidores da bomba de prótons com base em benzimidazol apresentam semelhantes semi-vidas plasmáticas curtas, entre 1 a 2 horas. Os IBP levam cerca de 5 dias para obter a supressão máxima de ácido, pois demoram a alcançar a inibição da secreção do ácido gástrico (Sachs, Shin, & Howden, 2006).

Em relação à ligação às proteínas, como podemos observar a seguir na tabela 17, todos os inibidores da bomba de prótons têm uma forte ligação. Os inibidores da bomba de prótons encontram-se ligados a proteínas e são sujeitos a degradação por citocromos hepáticos P450. Normalmente, a via CYP2C19 é a via mais comum entre todos os IBP. O omeprazol e o esomeprazol são quase metabolizados totalmente pela CYP2C19 (Strand et al., 2017). Após o metabolismo hepático, a excreção dos IBP é renal exceto o lansoprazol que também é excretado pela biliar (Strand et al., 2017).

Tabela 17 - As propriedades farmacocinéticas dos inibidores da bomba de prótons (adaptado de Strand et al., 2017).

	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Dexlansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Biodisponibilidade (%)	30-40	64-90	80-85	-	77	52
t_{max} (h)	0,5-3,5	1,5	1,7	1-2, 4-5	2-3	2-5
Ligação às proteínas plasmáticas (%)	95	97	97	96	98	96,3
t_{1/2} (h)	0,5-1	1-1,5	1,6	1-2	1-1,9	1-2
Metabolismo	Hepática (CYP2C19)	Hepática (CYP2C19)	Hepática (CYP2C19)	Hepática (CYP2C19, CYP3A4)	Hepática (CYP2C19, CYP3A4)	Hepática (CYP2C19)
Excreção	Renal	Renal	Biliar	Renal	Renal	Renal

3.4.2. Edema nas cordas vocais

3.4.2.1. Corticosteróides sistémicos

Os corticosteróides sistémicos são bastante utilizados devido a serem fortes inibidores da inflamação e da cicatrização (Campagnolo, Tsuji, Sennes, & Imamura, 2008). Esta classe de fármacos inclui a betametasona, o deflazacorte, a hidrocortisona, a metilprednisolona, a prednisolona, a prednisona, a triamcinolona e a dexametasona (INFARMED, s.d.). Podemos observar na tabela 18 que os corticosteróides com uma maior potência anti-inflamatória são a betametasona e a dexametasona (Guimarães et al., 2006).

Tabela 18 - Equivalência dos corticosteróides sistémicos (adaptado de Andrea Campagnolo et al., 2008).

Duração de ação (h)	Potência anti-inflamatória	Semi-vida plasmática (min)	Dose equivalente (mg)
Curta (8-12)			
Hidrocortisona	1	90	20
Intermédia (12-36)			
Prednisona	4	60	5
Prednisolona	5	180	4
Metilprednisolona	5	180	4
Triamcinolona	5	300	4
Longa (24-72)			
Betametasona	25	100-300	0,5
Dexametasona	25	100-300	0,75

Em relação à utilização dos corticosteróides em laringologia, a literatura ainda é escassa comparativamente com outras doenças como a asma, crupe e reumatológicas (Rafii et al., 2014). Os corticosteróides normalmente apresentam várias vias de administração: oral, intramuscular e intravenosa. A injeção intramuscular é a melhor via de administração destes fármacos para as doenças nas cordas vocais como os nódulos, pólipos e edema de Reinke (Campagnolo et al., 2008).

A eficácia da ação anti-inflamatória desta classe de fármacos relaciona-se com a inibição de citocinas, enzimas e mediadores de inflamação, e com a síntese de citocinas e moléculas anti-inflamatórias como a lipocortina (Campagnolo et al., 2008).

Os corticoesteróides conseguem inibir a síntese de prostaglandinas por vários mecanismos independentes (figura 10), pela indução e ativação da anexina I (lipocortina), indução de proteína quinase por mitógenos (MAPK) fosfatase I e o bloqueio da transcrição da COX-2.

Os corticosteróides induzem a síntese de lipocortina, também designada por macrocortina ou lipomodulina, que bloqueia a fosfolipase citosólica A₂-α (cPLA₂α) que, por sua vez bloqueia a libertação de ácido araquidónico e, conseqüentemente, bloqueia a conversão em eicosanóides como as prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (Guimarães et al., 2006; Rhen & Cidlowski, 2005).

A MAPK fosfatase I é outra proteína anti-inflamatória sintetizada pelos corticosteróides. Vários sinais inflamatórios ativam a cascata MAPK como, por exemplo, as citocinas, as infecções, a radiação ultravioleta, entre outros. A fosfolipase A₂ também pode ser inibida pela MAPK fosfatase I. O complexo do recetor corticol-corticosteróide interage com o fator nuclear kapa B (NF-kB), bloqueando a atividade transcricional. As quinases IκB são ativadas por cascatas de sinalização devido a interleucina-1, infecções, TNF-α entre outros sinais inflamatórios. O NF-kB também pode induzir transcrição da ciclooxigenase 2. O antagonismo produzido pelos corticosteróides de NF-kB e o bloqueio da COX-2 é outro mecanismo para a inibição das prostaglandinas (Rhen & Cidlowski, 2005).

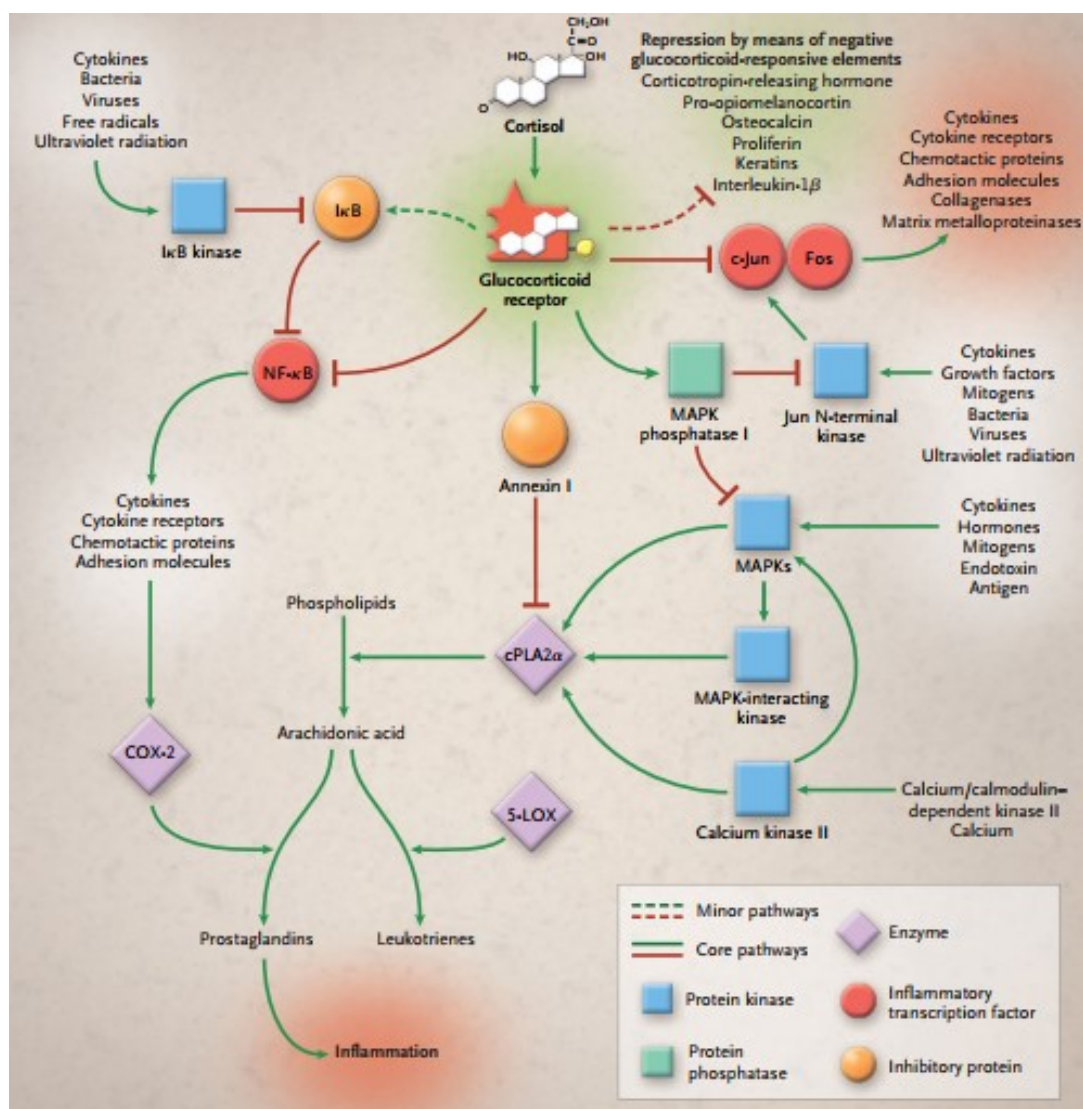


Figura 10 - As vias anti-inflamatórias dos corticosteróides (Rhen & Cidlowski, 2005).

Propriedades farmacocinéticas

Os corticosteróides, após administração oral, são bem absorvidos e apresentam uma biodisponibilidade entre 60 e 100%. A ligação às proteínas plasmáticas e o volume de distribuição são moderados. Esta classe de fármacos é eliminada através do metabolismo hepático e pela excreção, que é majoritariamente pela via renal (Czock, Keller, Rasche, & Häussler, 2005).

3.4.3. Tosse

Como foi descrito no capítulo 3.3., ponto 3.3.1., a tosse pode ser causada por irritantes ou muco, provocando uma irritação laríngea e seguidamente tosse (Iyer & Lim, 2013).

3.4.3.1. Antitússicos e expetorantes

Os antitússicos são utilizados para a tosse seca. Existem antitússicos de ação central que atuam no sistema nervoso central e suprimem o reflexo da tosse e antitússicos de ação periférica que são expetorantes. Os antitússicos de ação central dividem-se em estupefacientes e não estupefacientes. Os estupefacientes incluem a codeína, morfina, levorfanol, di-hidrocodeína e a folcodina. A codeína é a mais utilizada para este efeito. Os não estupefacientes incluem o dextrometorfano, o butamirato, oxolamina, entre outros (Guimarães et al., 2006).

Nos antitússicos de ação periférica incluem-se os demulcentes e os expetorantes. Os demulcentes são benéficos se a tosse tiver origem na região supraglótica. Eles atuam por um mecanismo mecânico, formam uma película na mucosa da faringe irritada com a ajuda da saliva, reduzindo a tosse. Os líquidos espessos ou pastilhas que contêm mucilagens ou óleos são considerados demulcentes (Guimarães et al., 2006).

De acordo com o mecanismo de ação, os expetorantes dividem-se em três classes: ação reflexa, ação direta e mucolíticos. Os expetorantes de ação reflexa que, por reflexo vagal, irritam a mucosa gástrica aumentando a secreção da mucosa brônquica. A guaifenesina é normalmente a mais utilizada; os expetorantes de ação direta estimulam diretamente as células secretoras dos brônquios, os óleos voláteis são exemplos destes. A acetilcisteína, bromexina, ambroxol, entre outros pertencem à classe dos expetorantes mucolíticos em que a sua ação é fluidificar as secreções sem aumentarem de volume. A remoção do muco deve-se pela diminuição da viscosidade do mesmo (Guimarães et al., 2006).

Para que haja uma fonação normal é essencial que haja lubrificação nas cordas vocais. Como já foi referido, existem medicamentos que causam secura na mucosa, podendo desenvolver disfonia. Os expetorantes e mucolíticos são úteis para combater esta secura (Spiegel et al., 2000) uma vez que também são utilizados para hidratar a garganta, melhorando a fonação (Sivasankar & Leydon, 2010). Exemplo disto

é a guaifenesina que é um expetorante e vasoconstritor que aumenta a secreção da mucosa. Este tipo de fármacos são bastante eficazes para casos que tenham secreções espessas ou que tenham gotejamento pós-nasal (Spiegel et al., 2000).

Propriedades farmacocinéticas

Na tabela 19 estão resumidas as propriedades farmacocinéticas dos antitússicos e expetorantes.

Tabela 19 - Propriedades farmacocinéticas de antitússicos e expetorantes (adaptado de Bisolvon[®] RCM, 2016; Bissoltusin Tosse Seca[®] RCM, 2016; Broncoliber[®] RCM, 2016; Fluimucil[®] RCM, 2005; Toseína[®] RCM, 2017; Vicks Xarope Expectorante Mel[®] RCM, 2011).

Substâncias ativas	C_{max}	Ligação às proteínas plasmática (%)	Metabolismo	t_{1/2}	Excreção
Antitússicos					
Codeína	1h	-	Hepático	3-4h	Renal
Dextrometorfano	2h	-	Hepático (CYP2D6)	1,2-2,2	Renal
Expetorantes					
Acetilcisteína	1,3h	-	Intestinal	1h	Renal
Bromexina	-	95	Hepático	6,6-31,4h	Renal
Ambroxol	0,5-3h	90	Hepático	7-12h	Renal
Guaifenesina	15-30min	-	Hepático	45min	Renal

3.4.4. Disfonia espasmódica

Normalmente, os pacientes com disfonia espasmódica apresentam espasmos na musculatura adutora da laringe, nomeadamente nos músculos tirearitenóideos e os cricaritenóideos, fazendo com que as cordas vocais fiquem sobrepostas não deixando o fluxo de ar passar e produzir-se a voz (Meyer, 2012).

3.4.4.1. Toxina botulínica do tipo A

Atualmente, ainda não existe cura para a disfonia espasmódica, mas existe tratamento para o alívio dos sintomas. A toxina botulínica é originada por *Clostridium botulinum*. Esta toxina atua bloqueando a libertação de acetilcolina na junção neuromuscular, causando paralisia muscular, ou seja, diminui a contração muscular ((National Institute of Deafness and Other Communication and Disorders, 2010; Nigam & Nigam, 2010).

O tratamento é realizado dando uma injeção em pequenas quantidades de toxina botulínica do tipo A nos músculos da laringe que estão afetados, aliviando os espasmos durante o maior tempo possível sem causar efeitos desnecessários. Geralmente, o efeito máximo da toxina botulínica do tipo A dura aproximadamente quatro meses (Meyer, 2012).

Para que se mantenha uma voz normal, é necessário repetir as injeções de toxina. A toxina botulínica alivia os sintomas na maioria dos pacientes com disfonia espasmódica adutora e também é útil em pacientes com disfonia espasmódica abduutora (National Institute of Deafness and Other Communication and Disorders, 2010).

Propriedades farmacocinéticas

Ainda não foram feitos estudos clássicos de farmacocinética com a neurotoxina botulínica do tipo A porque esta substância ativa é administrada em quantidades muito reduzidas e liga-se rapidamente e irreversivelmente às terminações nervosas colinérgicas. Foi demonstrado que este tipo de neurotoxina botulínica sofre um transporte axonal retrógrado após a injeção. Porém, não foi verificado a passagem transsináptica retrograda da neurotoxina botulínica no sistema nervoso central (Xeomin[®] RCM, 2016).

3.4.5. Dor de garganta

3.4.5.1. Antibióticos e anestésicos locais

A dor de garganta é um sintoma muito comum que leva os pacientes a procurar os médicos recorrentemente (Vincent, Celestin, & Hussain, 2004).

Grande parte dos casos com dor de garganta são de etiologia viral e em menos casos são de etiologia bacteriana (Undeland, Kowalski, Berth, & Gundrum, 2010). Neste último caso de infecções bacterianas, os antibióticos são a terapêutica de eleição (Weber, 2014).

O tratamento sintomático tem como objetivo reduzir a dor pelo que existem vários fármacos que podem ser utilizados com este intuito como o paracetamol e os AINE (Kenealy, 2007). Também existem os anestésicos que apresentam como vantagem atuar na dor localmente, como é o caso da benzocaína (Chrubasik, Beime, & Magora, 2012), lidocaína, cloridrato de oxibuprocaína e cloridrato de tetracaína (INFARMED, s.d.).

Estes analgésicos tópicos com efeito anestésico parecem aliviar o desconforto laríngeo, porém devem ser evitados para aqueles que usam a voz como profissão, uma vez que mascaram a dor podendo causar problemas vocais (Spiegel et al., 2000).

Devem utilizar-se pastilhas em detrimento dos colutórios e sprays porque a libertação do fármaco é contínua e fazem com que se estimule uma maior produção de saliva, tendo uma ação calmante na garganta (Chrubasik et al., 2012).

IV. CONCLUSÃO

A voz é um fator predominante e essencial na comunicação, tendo impacto social, económico e emocional, afetando a qualidade de vida das pessoas. Particularmente, em alguns grupos de pessoas como os profissionais de voz (professores, cantores, atores entre outros), o número de ocorrências de desordens vocais parece ser maior. As desordens vocais devem ser diagnosticadas por profissionais de saúde qualificados.

Verificou-se que uma grande variedade de fármacos pode originar desordens vocais, ou agravá-las, devido aos efeitos adversos apresentados, como a tosse, disfonia, xerostomia, sialorreia, alteração do timbre vocal, disartria, refluxo gastroesofágico e hemorragias vocais. Neste contexto, é, pois, essencial conhecer o histórico completo quer dos fármacos que são utilizados pelos pacientes, quer aquando da prescrição de novos fármacos, no sentido de avaliar se algum dos fármacos possa interferir na qualidade da voz. Também é importante ponderar sobre as reações idiossincráticas, pois estas podem provocar respostas a fármacos diferentes que tenham impacto na voz.

Parece-nos importante salientar que muitos dos fármacos que causam desordens vocais é por alteração da secreção salivar. O facto de secarem o trato vocal alerta-nos para a necessária ingestão apropriada de água para uma boa hidratação e lubrificação do mesmo.

Para além dos fármacos que prejudicam a qualidade vocal, também existem outros que são benéficos para os distúrbios vocais, melhorando significativamente a qualidade da voz nos casos em que se verifica redução do ácido gástrico, edema nas cordas vocais, disfonia, irritação laríngea e dor de garganta.

Após a revisão bibliográfica efetuada e confrontadas as várias perspetivas apresentadas pelos diferentes estudos, foi possível relacionar as desordens vocais com os efeitos adversos de várias classes farmacológicas e concluir que estes podem interferir na qualidade vocal, e consequentemente, na qualidade de vida dos pacientes, sendo importante que o farmacêutico conheça estes efeitos. Seria desejável que fossem realizados estudos específicos que se foquem nos efeitos que os fármacos podem ter na voz, bem como a investigação dos possíveis mecanismos dos fármacos que possam causar desordens vocais, em prole da melhoria da qualidade de vida das pessoas.

A informação existente sobre este assunto é, ainda, muito escassa e dispersa o que impôs algumas limitações na realização desta monografia. Contudo, pensamos ter dado algum contributo para a importância de um estudo mais aprofundado sobre os fármacos que afetam a qualidade vocal num mundo em que a voz continua a ser uma ferramenta imprescindível de comunicação.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abaza, M. M., Levy, S., Hawkshaw, M. J., & Sataloff, R. T. (2007). Effects of Medications on the Voice. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 40(5), 1081–1090. doi: 10.1016/j.otc.2007.05.010
- Abdollahi, M., Rahimi, R., & Radfar, M. (2008). Current opinion on drug-induced oral reactions: A comprehensive review. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 9(3), 001–015. Disponível em <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.458.3401&rep=rep1&type=pdf>
- Abilify*®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2016). European Medicines Agency (EMA). Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf
- Abrahin, O. S. C., & De Sousa, E. C. (2013). Esteroides anabolizantes androgênicos e seus efeitos colaterais: Uma revisão crítico-científica. *Revista Da Educacao Fisica*, 24(4), 669–679. doi: 10.4025/reveducfis.v24.4.17580
- Adams, N., Bestall, J. M., Lasserson, T. J., & Jones, P. W. (2004). Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD002310. doi: 10.1002/14651858.CD002310.pub2
- Adasuve*®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2016). European Medicines Agency (EMA). Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002400/WC500139409.pdf
- Akagi, Y., Nio, Y., Shimada, S., & Aoyama, T. (2011). Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the antiplatelet effects of aspirin in rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 34(2), 233–237. doi: 0.1248/bpb.34.233
- Akarca, U. S. (2005). Gastrointestinal effects of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Current Pharmaceutical Design*, 11(14), 1779–1793. doi: 10.2174/1381612053764904

Alka-Seltzer[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2008). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44681&tipo_doc=rcm

Alzen SR[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2016). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46702&tipo_doc=rcm

Amir, O., & Kishon-Rabin, L. (2004). Association between birth control pills and voice quality. *The Laryngoscope*, 114(6), 1021–6. doi: 10.1097/00005537-200406000-00012

Anatensol Decanoato[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2014). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=423&tipo_doc=rcm

Anatomy & Physiology of Voice Production. (s.d.). The Voice Foundation, 18. Disponível em <http://voicefoundation.org/health-science/voice-disorders/anatomy-physiology-of-voice-production/>

Andriol-T[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2016). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=433&tipo_doc=rcm

Aspirina GR[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2012). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29131&tipo_doc=rcm

Avastin[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2017). European Medicines Agency (EMA). Disponível em http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170602137926/anx_137926_pt.pdf

- Baker, J. (2016). *Functional voice disorders. Functional Neurologic Disorders* (1st ed., Vol. 139). Elsevier B.V. doi: 10.1016/B978-0-12-801772-2.00034-5
- Berk, L. (2008). Systemic pilocarpine for treatment of xerostomia. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 4(10), 1333–40. doi: 10.1517/17425255.4.10.1333
- Bhakti, S., & Sunanda, B. (2014). Adverse Effects of Drugs on Salivary Glands. *Int J Dental Med Res*, 1(4), 94–98. Disponível em <http://www.ijohmr.com/upload/Adverse Effects of Drugs on Salivary Glands.pdf>
- Bisolvon*®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2016). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1114&tipo_doc=rcm
- Bissoltusin Tosse Seca*®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2016). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31323&tipo_doc=rcm
- Broncoliber*®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2016). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1229&tipo_doc=rcm
- Brufen*®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2015). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1258&tipo_doc=rcm
- Buprenorfina Generis*®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2014). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=54899&tipo_doc=rcm
- Byeon, H., Lee, D., & Cho, S. (2016). Relationship between women's smoking and laryngeal disorders based on the urine cotinine test: results of a national population-based survey. *BMJ Open*, 6(11), e012169. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012169

- Campagnolo, A., Priston, J., Thoen, R., Medeiros, T., & Assunção, A. (2013). Laryngopharyngeal Reflux: Diagnosis, Treatment, and Latest Research. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 18(2), 184–191. doi: 10.1055/s-0033-1352504
- Campagnolo, A., Tsuji, D. H., Sennes, L. U., & Imamura, R. (2008). Steroid injection in chronic inflammatory vocal fold disorders, literature review. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 74(6), 926–932. doi: 10.1590/S0034-72992008000600017
- Carlson, D., Sataloff, R. T., & Kadakia, S. (2013). care of the Professional Voice The Effect of Hormones on the Voice. *Journal of Singing*, 69(5), 571–574. doi: 10.1099/00221287-134-6-1623
- Carter, C. A., Caroen, S. Z., Oronsky, A. L., & Oronsky, B. T. (2015). Dysphonia after Bevacizumab Rechallenge: A Case Report. *Case Reports in Oncology*, 8(3), 423–425. doi: 10.1159/000441122
- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. (2013). Dia mundial da voz. Disponível em <https://www.uc.pt/fmuc/DocumentosHomepage/2013/Abril/DiaMVoz>
- Chapman, D. B., Rees, C. J., Lippert, D., Sataloff, R. T., & Wright, S. C. (2011). Adverse effects of long-term proton pump inhibitor use: a review for the otolaryngologist. *Journal of Voice : Official Journal of the Voice Foundation*, 25(2), 236–40. doi: 10.1016/j.jvoice.2009.10.015
- Chmielewska, M., & Akst, L. M. (2015). Dysphonia associated with the use of inhaled corticosteroids. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 23(3), 255–9. doi: 10.1097/MOO.0000000000000153
- Chrubasik, S., Beime, B., & Magora, F. (2012). Efficacy of a benzocaine lozenge in the treatment of uncomplicated sore throat. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 269(2), 571–577. doi: 10.1007/s00405-011-1802-9
- Church, M. K., & Church, D. S. (2013). Pharmacology of antihistamines. *Indian Journal of Dermatology*, 58(3), 219–24. doi: 10.4103/0019-5154.110832
- Cim[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2005). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1761&tipo_doc=rcm

- Ciraulo, D. A., Shader, R. I., & Greenblatt, D. J. (2011). *Clinical Pharmacology and therapeutics of antidepressants. Pharmacotherapy of depression: Secon edition* (Vol. 58). Humana Press. doi: 10.1007/978-1-60327-435-7_2
- Criado, P. R., Criado, R. F. J., Maruta, C. W., & Filho, C. D. A. M. (2010). Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: Novos conceitos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(2), 195–210. doi: 10.1590/S0365-05962010000200010
- Cryer, B., & Feldman, M. (1998). Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Medicine*, 104(5), 413–421. doi: 10.1016/S0002-9343(98)00091-6
- Cuvillo, A. Del, Mullol, J., Bartra, J., Dávila, I., Jáuregui, I., Montoro, J., ... Valero, A. L. (2006). Comparative pharmacology of the H1 antihistamines. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 16(1), 3–12. Disponível em <http://www.jiaci.org/issues/vol16s1/2.pdf>
- Czock, D., Keller, F., Rasche, F. M., & Häussler, U. (2005). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clinical Pharmacokinetics*, 44(1), 61–98. doi: 10.2165/00003088-200544010-00003
- Davis, K. C., & Small, R. E. (1998). Budesonide inhalation powder: a review of its pharmacologic properties and role in the treatment of asthma. *Pharmacotherapy*, 18, 720–728. doi: 10.1592/phco.19.15.1189.30578
- Deca-Durabolin*®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2016). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2372&tipo_doc=rcm
- Derendorf, H., Hochhaus, G., Meibohm, B., Möllmann, H., & Barth, J. (1998). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 101, 440–446. doi: 10.1016/S0091-6749(98)70156-3
- Derendorf, H., Nave, R., Drollmann, A., Cerasoli, F., & Wurst, W. (2006). Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *European Respiratory Journal*, 28(5), 1042–1050. doi: 10.1183/09031936.00074905

Dicpinigaitis, P. V. (2006). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Cough. *Chest*, 129(1), 169–173. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.169S

Dogmatil[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2017). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2762&tipo_doc=rcm

Enderby, P. (2013). Disorders of communication: dysarthria. *Handbook of Clinical Neurology*, 110(1), 274–281. doi: 10.1016/B978-0-444-52901-5.00022-8

Erickson-Levendoski, E., & Sivasankar, M. (2011). Investigating the effects of caffeine on phonation. *Journal of Voice*, 25(5), e215–e219. doi: 10.1016/j.jvoice.2011.02.009

Exelon[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2015). European Medicines Agency (EMA). Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000169/WC500032598.pdf

Eylea[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2017). European Medicines Agency (EMA). Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf

Feldene[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2017). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3320&tipo_doc=rcm

Fentanest[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2013). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3371&tipo_doc=rcm

Fluimucil[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2005). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3548&tipo_doc=rcm

- Gallagher, L., & Naidoo, P. (2009). Prescription drugs and their effects on swallowing. *Dysphagia*, 24(2), 159–166. doi: 10.1007/s00455-008-9187-7
- Galvan, C. A., & Guarderas, J. C. (2012). Practical considerations for dysphonia caused by inhaled corticosteroids. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(9), 901–904. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.06.022
- Gastridina*[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2014). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3779&tipo_doc=rcm
- Gillman, P. K. (2007). Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology*, 151(6), 737–748. doi: 10.1038/sj.bjp.0707253
- Goodman, L., & Gilman, A. (1996). *As bases farmacológicas da terapêutica*. (J. Hardman, L. Limbird, P. Molinoff, R. Ruddon, & A. Gilman, Eds.) (9ª Edição). Rio de Janeiro: McGraw-Hill.
- Griffin, C. E., Kaye, A. M., Bueno, F. R., & Kaye, A. D. (2013). Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *The Ochsner Journal*, 13(2), 214–23. Disponível em <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3684331&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Guggenheimer, J., & Moore, P. A. (2003). Xerostomia. *The Journal of the American Dental Association*, 134(1), 61–69. doi: 10.14219/jada.archive.2003.0018
- Guimarães, S., Moura, D., & Silva, P. (2006). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. (P. Editora, Ed.) (6ª Edição). Porto: Porto Editora.
- Haldol*[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2017). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4116&tipo_doc=rcm
- Hartgens, F., & Kuipers, H. (2004). Effects of Androgenic-Anabolic Steroids in Athletes Effects of Androgenic-Anabolic. *Sports Medicine*, 34(8), 513–554. doi: 10.2165/00007256-200434080-00003

Hartley, N. A., & Thibeault, S. L. (2014). Systemic hydration: Relating science to clinical practice in vocal health. *Journal of Voice*, 28(5), 1–20. doi: 10.1016/j.jvoice.2014.01.007

Indocid[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2007). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4481&tipo_doc=rcm

INFARMED. (n.d.). Base de dados de medicamentos de uso humano. Consultado a 11 de Setembro de 2017. Disponível em <http://app7.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>

INFARMED. (2017). Recomendações Terapêuticas: Inibidores da bomba de protões (IBP). 1–5. Disponível em <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1909769/Inibidores+da+Bonba+de+Protões/fe44c351-515c-4ab4-a437-689f2f8c1aae>

Invega[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2017). European Medicines Agency (EMA). Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000746/WC500034925.pdf

Israili, Z. H., & Hall, W. D. (1992). Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Annals of Internal Medicine*, 117(3), 234–242. doi: 10.7326/0003-4819-117-3-234

Iyer, V. N., & Lim, K. G. (2013). Chronic Cough: An Update. *Mayo Clinic Proceedings*, 88(10), 1115–1126. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.007

Jann, M. W., Shirley, K. L., & Small, G. W. (2002). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics*, 41(10), 719–739. doi: 10.2165/00003088-200241100-00003

Kenealy, T. (2007). Sore throat. *BMJ Clinical Evidence*, 1–12. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943825/>

- Khansari, M., Sohrabi, M., & Zamani, F. (2013). The Useage of Opioids and their Adverse Effects in Gastrointestinal Practice: A Review. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, 5(1), 5–16. Disponível em <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3990131&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Khare, V. (2016). *The Influence of Sex Hormones on the Female Singing Voice: A Review of the Literature, 1971-2016*. University of Miami Scholarly Repository. Disponível em http://scholarlyrepository.miami.edu/oa_dissertations/1662%0AThis
- Klein, A. M., & Johns, M. M. (2007). Vocal Emergencies. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 40(5), 1063–1080. doi: 10.1016/j.otc.2007.05.009
- Kumar, K. V. S. H., Garg, A., Chandra, N. S. A., Singh, S. P., & Datta, R. (2016). Voice and endocrinology. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(5), 590–594. doi: 10.4103/2230-8210.190523
- Lasa[®]: *Resumo das caraterísticas do medicamento* (RCM). (2006). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29925&tipo_doc=rcm
- Latuda[®]: *Resumo das caraterísticas do medicamento* (RCM). (2016). European Medicines Agency (EMA). Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002713/WC500164683.pdf
- Lee, L., Chamberlain, L. G., Loudon, R. G., & Stemple, J. C. (1988). Speech Segment Durations Produced by Healthy and Asthmatic Subjects. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 53(2), 186. doi: 10.1044/jshd.5302.186
- Leite de Magnésia Philips[®]: *Resumo das caraterísticas do medicamento* (RCM). (2014). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4950&tipo_doc=rcm

- Leponex*[®]: *Resumo das características do medicamento (RCM)*. (2015). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4977&tipo_doc=rcm
- Liu, H., & Farley, J. M. (2005). Effects of first and second generation antihistamines on muscarinic induced mucus gland cell ion transport. *BMC Pharmacology*, 5, 8. doi: 10.1186/1471-2210-5-8
- Longo, L., & Johnson, B. (2000). Addiction: Part I. Benzodiazepines—Side Effects, Abuse Risk and Alternatives. *American Family Physician*, 61(7), 2121–2128. Disponível em <http://www.aafp.org/afp/2000/0401/p2121.html>
- Martinucci, I., de Bortoli, N., Savarino, E., Nacci, A., Romeo, S. O., Bellini, M., ... Marchi, S. (2013). Optimal treatment of laryngopharyngeal reflux disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 4(6), 1–15. doi: 10.1177/2040622313503485
- Mestinon*[®]: *Resumo das características do medicamento (RCM)*. (2013). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5473&tipo_doc=rcm
- Meyer, T. K. (2012). The treatment of laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia) with botulinum toxin injections. *Operative Techniques in Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 23(2), 96–101. doi: 10.1016/j.otot.2011.11.006
- Milutinović, Z. (1996). Classification of voice pathology. *Folia Phoniatria et Logopaedica*, 48(5), 301–308. doi: 10.1159/000266424
- Miranda-Rius, J., Brunet-Llobet, L., Lahor-Soler, E., & Farré, M. (2015). Salivary secretory disorders, inducing drugs, and clinical management. *International Journal of Medical Sciences*, 12(10), 811–824. doi: 10.7150/ijms.12912
- Mohammed, A. A. (2014). Update knowledge of dry mouth- A guideline for dentists. *African Health Sciences*, 14(3), 736–742. doi: 10.4314/ahs.v14i3.33

- Momendol*[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2011). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=33668&tipo_doc=rcm
- Morfina Labesfal*[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2009). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=16068&tipo_doc=rcm
- Mosca, F., Rossillo, V., & Leone, C. A. (2006). Manifestations of gastro-pharyngo-laryngeal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 26(5), 247–251. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2639971/>
- Mukae, S., Aoki, S., Itoh, S., Iwata, T., Ueda, H., & Katagiri, T. (2000). Bradykinin B2 Receptor Gene Polymorphism Is Associated With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Related Cough. *Hypertension*, 36(1), 127–131. doi: 10.1161/01.HYP.36.1.127
- National Institute of Deafness and Other Communication and Disorders. (2010). NIDCD Fact Sheet: Spasmodic Dysphonia. *U.S. Department of Health & Human Services*, 1–4. Disponível em <https://www.nidcd.nih.gov/health/spasmodic-dysphonia>
- National Institute of Deafness and Other Communication and Disorders. (2014). NIDCD Fact Sheet: Taking Care of Your Voice. *U.S. Department of Health & Human Services*, 1–4. Disponível em <https://www.nidcd.nih.gov/health/voice/pages/takingcare.aspx>
- Nemr, K., Silva, A. D. C., Rodrigues, D. de A., & Zenari, M. S. (2017). Medications and Adverse Voice Effects. *Journal of Voice*, 1–11. doi: 10.1016/j.jvoice.2017.07.009
- Nigam, P. K., & Nigam, A. (2010). Botulinum toxin. *Indian Journal of Dermatology*, 55(1), 8–14. doi: 10.4103/0019-5154.60343
- Nikpoor, B., Duan, Q. L., & Rouleau, G. A. (2005). Acute adverse reactions associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: genetic factors and therapeutic implications. *Expert Opin Pharmacother*, 6(11), 1851–1856. doi: 10.1517/14656566.6.11.1851

- Norma da Direção Geral de Saúde. (2011). Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas Inibidores. Direção Geral de Saúde, 36, 1–20.
- Ong, C. K. S., Lirk, P., Tan, C. H., & Seymour, R. A. (2007). An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Medicine and Research*, 5(1), 19–34. doi: 10.3121/cmr.2007.698
- Orap Forte*[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2017). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6466&tipo_doc=rcm
- Passàli, D., Salerni, L., Passàli, G. C., Passàli, F. M., & Bellussi, L. (2006). Nasal decongestants in the treatment of chronic nasal obstruction: efficacy and safety of use. *Expert Opinion on Drug Safety*, 5(6), 783–90. doi: 10.1517/14740338.5.6.783
- Peng, S., & Duggan, A. (2005). Gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*, 4(2), 157–69. doi: 10.1517/14740338.4.2.157
- Pepsamar*[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2007). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6778&tipo_doc=rcm
- Phosphalugel*[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2012). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6847&tipo_doc=rcm
- Pinargote, P., Guillen, D., & Guarderas, J. C. (2014). ACE inhibitors: upper respiratory symptoms. *BMJ Case Reports*, 1–3. doi: 10.1136/bcr-2014-205462

- Prabhu, M., Palaian, S., Malhotra, A., Ravishankar, P., Bista, D., Almeida, R., & Mishra, P. (2005). Therapeutic dimensions of ACE inhibitors- A review of literature and clinical trials. *Kathmandu University Medical Journal*, 3(11), 296–304. Disponível em <http://imsear.li.mahidol.ac.th/bitstream/123456789/46557/2/kumj2005v3n3p.296.pdf>
- Pritchard, J. N. (2001). The Influence of Lung Deposition on Clinical Response. *Journal of Aerosol Medicine*, 14(1), 19–26. doi: 10.1089/08942680150506303
- Profenid*®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2012). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7141&tipo_doc=rcm
- Proviron*®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2006). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7220&tipo_doc=rcm
- Rafii, B., Sridharan, S., Taliércio, S., Govil, N., Paul, B., Garabedian, M. J., ... Branski, R. C. (2014). Glucocorticoids in laryngology: A review. *The Laryngoscope*, 124(7), 1668–1673. doi: 10.1002/lary.24556
- Ramig, L. O., & Verdolini, K. (1998). Treatment Efficacy: Voice Disorders. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 41(1), S101–S116. doi: 10.1044/jslhr.4101.s101
- Rapifen*®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2014). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7363&tipo_doc=rcm
- Reimer, C., & Bytzer, P. (2008). Management of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 4(1), 225–233. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2503658/>

- Reminyl*®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2015). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=39224&tipo_doc=rcm
- Rennie Digestif*®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2014). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2591&tipo_doc=rcm
- Rhen, T., & Cidlowski, J. A. (2005). Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *The New England Journal of Medicine*, 353(16), 1711–1723. doi: 10.1056/NEJMra050541
- Riopan*®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2013). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7595&tipo_doc=rcm
- Risperdal*®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2016). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7601&tipo_doc=rcm
- Robb, M. P. (2013). Voice Disorders. In *INTRO: A Guide to Communication Sciences and Disorders* (pp. 215–241). Disponível em https://www.pluralpublishing.com/media/media_intro2e_SamplePages.pdf
- Rocha, M., Aguiar, F., & Ramos, H. (2014). O uso de esteroides androgénicos anabolizantes e outros suplementos ergogénicos – uma epidemia silenciosa. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo*, 9(2), 98–105. doi: 10.1016/j.rpedm.2014.09.002
- Rosen, C. a, & Murry, T. (2000). Nomenclature of voice disorders and vocal pathology. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 33(5), 1035–1046. doi: 10.1016/S0030-6665(05)70262-0

- Saari, T. I., Uusi-Oukari, M., Ahonen, J., & Olkkola, K. T. (2011). Enhancement of GABAergic Activity: Neuropharmacological Effects of Benzodiazepines and Therapeutic Use in Anesthesiology. *Pharmacological Reviews*, 63(1), 243–267. doi: 10.1124/pr.110.002717
- Saavedra, E., Hollebecque, A., Soria, J. C., & Hartl, D. M. (2014). Dysphonia induced by anti-angiogenic compounds. *Investigational New Drugs*, 32(4), 774–782. doi: 10.1007/s10637-013-0049-2
- Sachs, G., Shin, J. M., & Howden, C. W. (2006). Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 23(2), 2–8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x
- Salagen[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2015). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7708&tipo_doc=rcm
- Sato, A., & Fukuda, S. (2015). A prospective study of frequency and characteristics of cough during ACE inhibitor treatment. *Clinical and Experimental Hypertension*, 37(7), 1–6. doi: 10.3109/10641963.2015.1026040
- Scholten, T. (2007). Long-term management of gastroesophageal reflux disease with pantoprazole. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 3(2), 231–243. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1936305/>
- Schwartz, S. R., Cohen, S. M., Dailey, S. H., Rosenfeld, R. M., Deutsch, E. S., Gillespie, M. B., ... Patel, M. M. (2009). Clinical practice guideline: Hoarseness (Dysphonia). *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 141(3 Suppl. 2), S1–S31. doi: 10.1016/j.otohns.2009.06.744
- Scully, C. (2003). Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Diseases*, 9(4), 165–176. doi: 10.1034/j.1601-0825.2003.03967.x
- Scully, C., & Bagan, J. (2004). Adverse drug reactions in the orofacial region. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 13(6), 485–508. doi: 10.1177/154411130201300606

- Seminario, J., McGrath, K., Arnold, C. A., Voltaggio, L., & Singhi, A. D. (2014). Medication-associated lesions of the GI tract. *Gastrointestinal Endoscopy*, 79(1), 140–150. doi: 10.1016/j.gie.2013.08.027
- Sen, P., Georgalas, C., & Bhattacharyya, A. K. (2006). A systematic review of the role of proton pump inhibitors for symptoms of laryngopharyngeal reflux. *Clinical Otolaryngology*, 31(1), 20–24. doi: 10.1111/j.1749-4486.2006.01134.x
- Sereg-Bahar, M., Jansa, R., & Hocevar-Boltezar, I. (2005). Voice disorders and gastroesophageal reflux. *Logopedics, Phoniatrics, Vocology*, 30(3–4), 120–4. doi: 10.1080/14015430500320182
- Sharafkhaneh, A., Majid, H., & Gross, N. J. (2013). Safety and tolerability of inhalational anticholinergics in COPD. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 5(1), 49–55. doi: 10.2147/DHPS.S7771
- Simons, F. E. R. (2004). Advances in H₁-Antihistamines. *New England Journal of Medicine*, 351(21), 2203–2217. doi: 10.1056/NEJMra033121
- Sivasankar, M., & Leydon, C. (2010). The role of hydration in vocal fold physiology. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 18(3), 171–175. doi: 10.1097/MOO.0b013e3283393784
- Sobczak, M., Sałaga, M., Storr, M. A., & Fichna, J. (2014). Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: Current concepts and future perspectives. *Journal of Gastroenterology*, 49(1), 24–45. doi: 10.1007/s00535-013-0753-x
- Socian[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2015). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7925&tipo_doc=rcm
- Souza, C. L., Carvalho, F. M., Araújo, T. M., Reis, E. J. F. B., Lima, V. M. C., & Porto, L. A. (2011). Fatores associados a patologias de pregas vocais em professores. *Revista de Saúde Pública*, 45(5), 914–921. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000500013

- Spantideas, N., Drosou, E., Bougea, A., & Assimakopoulos, D. (2017). Inhaled Corticosteroids and Voice Problems. What Is New? *Journal of Voice*, 31(3), 384.e1-384.e7. doi: 10.1016/j.jvoice.2016.09.002
- Spiegel, J. R., Hawkshaw, M., & Sataloff, R. T. (2000). Dysphonia related to medical therapy. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 33(4), 771–784. doi: 10.1016/S0030-6665(05)70243-7
- Strand, D. S., Kim, D., & Peura, D. A. (2017). 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut and Liver*, 11(1), 27–37. doi: 10.5009/gnl15502
- Sycrest[®]: Resumo das características do medicamento (RCM). (2016). European Medicines Agency (EMA). Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001177/WC500096895.pdf
- Tafiadis, D., Tatsis, G., Zivavra, N., & Toki, E. I. (2017). Voice Data on Female Smokers: Coherence between the Voice Handicap Index and Acoustic Voice Parameters. *AIMS Medical Science*, 4(2), 151–163. doi: 10.3934/medsci.2017.2.151
- Tan, K., Rudolph, U., & Luscher, C. (2011). Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends in Neurosciences*, 34(4), 188–197. doi: 10.1016/j.tins.2011.01.004
- The mechanism of action of tricyclic antidepressants (TCAs). (2016). *Lundbeck Institute Campus*. Consultado a 19 de Setembro de 2017. Disponível em <https://institute.progress.im/en/content/mechanism-action-tricyclic-antidepressants-tcas>
- Thompson, A. R. (1995). Pharmacological agents with effects on voice. *Journal of Otolaryngology*, 16(1), 12–18. doi: 10.1016/0196-0709(95)90003-9
- Toseína[®]: Resumo das características do medicamento (RCM). (2017). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34172&tipo_doc=rcm
- Tosetti, C., & Nanni, I. (2017). Use of proton pump inhibitors in general practice. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 8(3), 180–185. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5547376/>

- Tutuian, R. (2010). Adverse effects of drugs on the esophagus. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24(2), 91–7. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.005
- Undeland, D. K., Kowalski, T. J., Berth, W. L., & Gundrum, J. D. (2010). Appropriately Prescribing Antibiotics for Patients With Pharyngitis: A Physician-Based Approach vs a Nurse-Only Triage and Treatment Algorithm. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(11), 1011–5. doi: 10.4065/mcp.2010.0382
- Vecchia, C. L., Zhabg, Z., & Altieri, A. (2008). Alcohol and laryngeal cancer: an update. *European Journal of Cancer Prevention*, 17(44), 116–124. doi: 10.1097/CEJ.0b013e3282b6fd40
- Vicks Xarope Expectorante Mel*®: Resumo das características do medicamento (RCM). (2011). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9163&tipo_doc=rcm
- Vinayak, V., Annigeri, R., Mittal, S., & Patel, H. (2013). Adverse affects of drugs on saliva and salivary glands. *Journal of Orofacial Sciences*, 5(1), 15–20. doi: 10.4103/0975-8844.113684
- Vincent, M. T., Celestin, N., & Hussain, a N. (2004). Pharyngitis. *American Family Physician*, 69(6), 1465–1470. Disponível em <http://www.aafp.org/afp/2004/0315/p1465.html>
- Weber, R. (2014). Pharyngitis. *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 41(1), 91–98. doi: 10.1016/j.pop.2013.10.010
- Williams, A. J., Baghat, M. S., Stableforth, D. E., Cayton, R. M., Shenoi, P. M., & Skinner, C. (1983). Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of a characteristic laryngeal abnormality. *Thorax*, 38(11), 813–21. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6648863>
- Xeomin*®: Resumo das características do medicamento (RCM). (2016). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=52554&tipo_doc=rcm

Yeşilyurt, S., Aras, İ., Altınbaş, K., Atagün, M. İ., & Kurt, E. (2010). Pathophysiology of Clozapine Induced Sialorrhea and Current Treatment Choices. *Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 23(4), 275–281. doi: 10.5350/DAJPN2010230408t

Zalasta[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2017). European Medicines Agency (EMA). Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000792/WC500045945.pdf

Zeldox[®]: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2015). INFARMED. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=33208&tipo_doc=rcm