

## **Análise da frequência fundamental vocal de pacientes com acromegalia e correlação com a anatomia laríngea**

### **Analysis of fundamental vocal frequency of patients with acromegaly and correlation with laryngeal anatomy**

DOI:10.34117/bjdv9n2-132

Recebimento dos originais: 23/01/2023

Aceitação para publicação: 22/02/2023

#### **Jéssyca Rodrigues da Silva**

Pós-graduada em Saúde da Família pela Universidade Federal do Ceará  
Instituição: Estratégia de Saúde da Família Jotta Davinópolis - MA  
Endereço: Rua Alagoas, 738, Nova Imperatriz, Imperatriz - MA, CEP: 65917-010  
E-mail: jessycarodrigues20@hotmail.com

#### **João Victor Sousa Carvalho**

Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão  
Instituição: Universidade Federal do Maranhão  
Endereço: Rua Avenida Principal, 100, Residencial Dom Afonso Felipe Gregory,  
Imperatriz - MA, CEP: 65915-240  
E-mail: joao.vsc@discente.ufma.br

#### **Joissilane Rodrigues da Silva**

Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Pará  
Instituição: Universidade Federal do Pará  
Endereço: Rua Genebra, 705, Bela Vista, São Paulo - SP, CEP: 01316-100  
E-mail: joissirodrigues@gmail.com

#### **Rayza Gregório Lima**

Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Pará  
Instituição: Universidade Federal do Pará  
Endereço: Rua Arcipreste Manoel Teodoro, 734, Batista Campos, Belém - PA,  
CEP: 66015-040  
E-mail: yzagregorio@yahoo.com.br

#### **Talita Oliveira do Vale Lacerda**

Pós-graduada em Medicina de Família pela Universidade Federal do Pará  
Instituição: Universidade Federal do Pará  
Endereço: BR 316, 38, Atalaia, Ananindeua - PA, CEP: 67013-680  
E-mail: talita\_dovale@hotmail.com

#### **Natasha Cortez Silva Ribeiro**

Pós-graduada em Medicina da família pela Universidade Federal do Pará  
Instituição: Universidade Federal do Pará  
Endereço: Rodovia Dr. João Miranda, S/N, Rios Abaeté Residence, Bosque,  
Abaetetuba - PA, CEP: 68440-000  
E-mail: natasha\_cortez\_hotmail.com

**Mira Nabil Said**

Mestre em Medicina Tropical pela Universidade Federal do Pará  
Instituição: Universidade Federal do Pará  
Endereço: Rua Benjamin Constant, 890, Belém - PA, CEP: 66053-040  
E-mail: mira.sd@live.com

**Roberto Farias Lopes Júnior**

Graduado em Medicina pelo Centro Universitário do Estado do Pará  
Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará  
Endereço: Tv. Humaitá, 967, Pedreira, Belém - PA, CEP: 66083-340  
E-mail: robertoflopesjr@gmail.com

**Ediane Cristina Carrera Eleres da Costa**

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário do Estado do Pará  
Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará  
Endereço: Rua Rodolfo Chermont Reserva, 236, Marambaia, Belém - PA,  
CEP: 66615-170  
E-mail: edieleres35@gmail.com

**Milena Coelho Fernandes Caldato**

Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)  
Instituição: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)  
Endereço: Rua Boaventura da Silva, 1564, Belém - PA, CEP: 66060-060  
E-mail: milenacaldato@hotmail.com

**Leonardo Mendes Acatauassú Nunes**

Doutor em Otorrinolaringologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)  
Instituição: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)  
Endereço: Rua Bernal do Couto, 967, Belém - PA, CEP: 66055-080  
E-mail: leoacatauassu@gmail.com

**RESUMO**

A acromegalia ocorre com a mesma frequência em homens e mulheres podendo ser diagnosticada em qualquer faixa etária, porém o diagnóstico é mais comum entre os 30 e 50 anos de idade. A alteração nos parâmetros de qualidade vocal, frequência, intensidade ou esforço vocal pode resultar em rouquidão, uma das repercussões da acromegalia, condição que limita a comunicação ou causa impacto negativo na qualidade de vida relacionada à voz. Estudo observacional do tipo transversal comparativo, com abordagem quantitativa descritiva e analítica, onde a frequência fundamental vocal de 17 pacientes com acromegalia e 34 controles foram analisadas por software de voz e realizada videolaringoscopia em 17 pacientes com diagnóstico de acromegalia. Foram incluídos no presente estudo 17 (33.3%) pacientes com acromegalia (GA) e 34 (66.7%) sem a doença (GC), com idade e proporção de homens e mulheres semelhantes entre os grupos. A frequência fundamental vocal (Fo) mínima, máxima e média apresentou-se distribuída homogeneamente entre os pacientes com acromegalia, porém entre os pacientes do grupo controle foram observadas variações significativas nessas distribuições. A comparação dos parâmetros vocais entre os grupos GA e GC revelou, na média, Fo máxima superior nos pacientes GC, enquanto a comparação segundo o gênero, foi observada Fo mínima com mediana superior entre os homens do grupo GA e valor mediano de Fo máxima superior entre as mulheres do grupo GC. Observou-se associação entre maiores valores

medianos da Fo mínima nos pacientes com redução do diâmetro anteroposterior do arcabouço laríngeo e entre os que possuíam sinais de refluxo. A Fo de pacientes com acromegalia é menor do que do grupo controle. A laringe dos pacientes com diagnóstico da doença apresenta diminuição do diâmetro anteroposterior e sinais de refluxo, não guardando relação das alterações laringológicas com a diminuição da frequência fundamental vocal dos pacientes atendidos no serviço.

**Palavras-chave:** acromegalia, frequência fundamental, anatomia laríngea.

## ABSTRACT

Acromegaly occurs with the same frequency in men and women and can be diagnosed at any age group, but the diagnosis is more common between 30 and 50 years of age. Changes in vocal quality, frequency, intensity or vocal effort parameters can result in hoarseness, one of the repercussions of acromegaly, a condition that limits communication or causes a negative impact on voice-related quality of life. Comparative cross-sectional observational study, with a descriptive and analytical quantitative approach, where the vocal fundamental frequency of 17 patients with acromegaly and 34 controls were analyzed by voice software and videolaryngoscopy was performed in 17 patients diagnosed with acromegaly. The present study included 17 (33.3%) patients with acromegaly (GA) and 34 (66.7%) without the disease (GC), with similar age and proportion of men and women between groups. The minimum, maximum and average vocal fundamental frequency (Fo) was homogeneously distributed among patients with acromegaly, but among patients in the control group, significant variations were observed in these distributions. The comparison of vocal parameters between the GA and CG groups revealed, on average, a higher maximum Fo in the CG patients, while the comparison according to gender showed a minimum Fo with a higher median among men in the AG group and a higher median value of maximum Fo among women in the CG group. There was an association between higher median values of minimum Fo in patients with reduced anteroposterior diameter of the laryngeal framework and among those with signs of reflux. The Fo of patients with acromegaly is lower than that of the control group. The larynx of patients diagnosed with the disease shows a decrease in the anteroposterior diameter and signs of reflux, with no relationship between laryngological alterations and a decrease in the fundamental vocal frequency of patients treated at the service.

**Keywords:** acromegaly, fundamental frequency, laryngeal anatomy.

## 1 INTRODUÇÃO

A palavra acromegalia deriva dos termos acro (extremidade) e megalia (grande)<sup>1</sup>. É uma doença causada pelo excesso de fator de crescimento insulina sílime-1 (IGF-1) e hormônio do crescimento (GH). Seu diagnóstico é feito, conforme o Guideline da Prática Clínica da Endocrine Society de 2014, pelos níveis elevados de IGF-1, em pacientes com manifestações clássicas de acromegalia ou sem estes sinais, mas com comorbidades associadas, e confirmado através da ausência de supressão de GH após hiperglicemia induzida por uma carga de glicose administrada por via oral<sup>2,3</sup>.

A acromegalia ocorre com a mesma frequência em homens e mulheres podendo ser diagnosticada em qualquer faixa etária, porém o diagnóstico é mais comum entre os 30 e 50 anos de idade. Devido seu caráter insidioso e da falta de conhecimento por parte da população das características da doença, o diagnóstico é frequentemente realizado cerca de 8 a 10 anos após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas<sup>2</sup>.

Em relação às alterações nas cartilagens laríngeas, pode-se citar o espessamento, aumento do volume e calcificação parcial; alongamento da cartilagem tireóidea, diminuição da mobilidade da cartilagem cricoidea<sup>4,5</sup>; alongamento e hipertrofia da epiglote<sup>6</sup>. A proliferação da cartilagem laríngea nos pacientes com acromegalia resulta em alteração do timbre da voz, deixando-a mais grossa, forte<sup>7</sup> e rouca<sup>1</sup>, com diminuição da frequência vocal<sup>4,5</sup>.

A alteração nos parâmetros de qualidade vocal, frequência, intensidade ou esforço vocal pode resultar em rouquidão, uma das repercussões da acromegalia, condição que limita a comunicação ou causa impacto negativo na qualidade de vida relacionada à voz. A palavra disfonia é utilizada como diagnóstico da rouquidão<sup>8</sup> e voz rouca possui característica ruidosa, com altura e intensidade frequentemente diminuídas<sup>9</sup>.

Quando as alterações laríngeas são de início insidioso e com duração superior a duas semanas, é necessária uma avaliação criteriosa, visto que as causas podem ser diversas e apresentar-se com diferentes graus de gravidade<sup>10-12</sup>. O paciente com diagnóstico de disfonia há mais de três meses ou que não apresenta melhora nesse período, necessita de avaliação videolaringoscópica para melhor visualização da laringe e das pregas vocais<sup>8</sup>.

Por provável variação histológica e anatômica das pregas vocais resultantes de alteração cartilaginosa, alguns pacientes com acromegalia apresentam baixa frequência vocal<sup>13</sup>, portanto, voz mais grave<sup>14</sup>, sendo que as mulheres apresentam mudanças mais evidentes<sup>13</sup>. Este trabalho tem por objetivo elucidar se há alteração da frequência fundamental vocal (Fo) de pacientes com diagnóstico de acromegalia atendidos em um serviço de especialidades médicas no Pará.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal comparativo, com abordagem quantitativa analítica, no qual foram avaliados pacientes em acompanhamento no serviço. Participaram do estudo 51 pacientes cadastrados no serviço, destes 17 pacientes com acromegalia (GA) e 34 controles (GC). Os pacientes com acromegalia

realizaram a avaliação da Fo e a nasofibrolaringoscopia flexível, enquanto os controles realizaram apenas a avaliação da Fo. A coleta de dados ocorreu no período de fevereiro a abril de 2016.

No grupo de casos foram incluídos pacientes com diagnóstico clínico de acromegalia, de qualquer idade e gênero. Foram incluídos no grupo controle pacientes sem o diagnóstico de acromegalia, sem queixas de alterações vocais ou diagnóstico de patologias que alteram os parâmetros vocais. Foram pareados por idade e sexo, na proporção de 2 controles:1 caso de acromegalia. Todos os pacientes consentiram expressamente em participar do estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), com garantia de total anonimato das informações coletadas. Foram utilizados prontuários dos pacientes para a coleta dos dados inerentes a confirmação do diagnóstico da doença, idade e tempo de diagnóstico.

A nasofibrolaringoscopia flexível foi realizada por médico especialista, em consultório fechado, nos pacientes do grupo GA, sem barulho externo, com a presença de um acompanhante do paciente, médico avaliador e os pesquisadores. Todo o procedimento foi explicado cuidadosamente para o paciente. A documentação do exame foi realizada após o procedimento.

A avaliação da faixa de Fo, para análise acústica da voz, foi realizada com auxílio do software “Praat”, versão 5.1, obtendo-se o resultado da Fo mínima, máxima, e média a partir da leitura de uma frase. Para este fim, foi explicado para o paciente que a frase “PARA VIVER TEM QUE PLANTAR O BEM”, deveria ser repetida durante 30 segundos, onde as vogais estavam alternadas entre consoantes surdas e vozeadas (consoante surda oclusiva + vogal + consoante vibrante + vogal (ex.: para); consoante fricativa vozeada + vogal + consoante fricativa vozeada + vogal + consoante rótica (ex.: viver); consoante oclusiva vozeada + vogal + consoante nasal (ex.: bem), entre outros). O paciente treinou a frase antes do registro vocal, a qual foi registrada em gravador da marca yoga lapela EM101, posicionado a 10 cm da boca do sujeito com ângulo de captação de 45°, com o paciente orientado a sentar-se confortavelmente, com os dois pés apoiados no chão, mãos apoiadas sobre as pernas e com a coluna apoiada confortavelmente sobre o encosto da cadeira e posteriormente armazenado para computador da marca ASUS, modelo K555L, de memória 8 GB RAM, placa de som Sonicmaster.

A análise dos dados referentes às características demográficas e clínicas foi efetuada utilizando-se a estatística descritiva e expressos sob a forma de média  $\pm$  desvio

padrão, Intervalo de Confiança de 95%, e/ou de frequências absoluta e relativa, conforme o caso, e apresentados em tabela e gráficos<sup>15</sup>. No caso de variáveis quantitativas e distribuições simétricas, a diferença entre duas médias independentes foi testada pelo teste t de Student e, no caso de distribuições assimétricas, utilizou-se o teste de Mann-Whitney para comparar os valores medianos das duas distribuições de dados<sup>15</sup>.

O teste de Lilliefors foi utilizado para verificar a homogeneidade da distribuição cumulativa de dados dentro de um mesmo grupo. A comparação da dispersão dos dados em dois conjuntos de distribuições cumulativas independentes foi efetuada pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov<sup>15</sup>. A comparação de frequências ou proporções nos grupos GA e GC foi efetuada com o auxílio do Teste Exato de Fisher e o Qui-Quadrado de aderência foi utilizado para comparar a frequência de categorias observadas de uma mesma variável em um único grupo<sup>15</sup>.

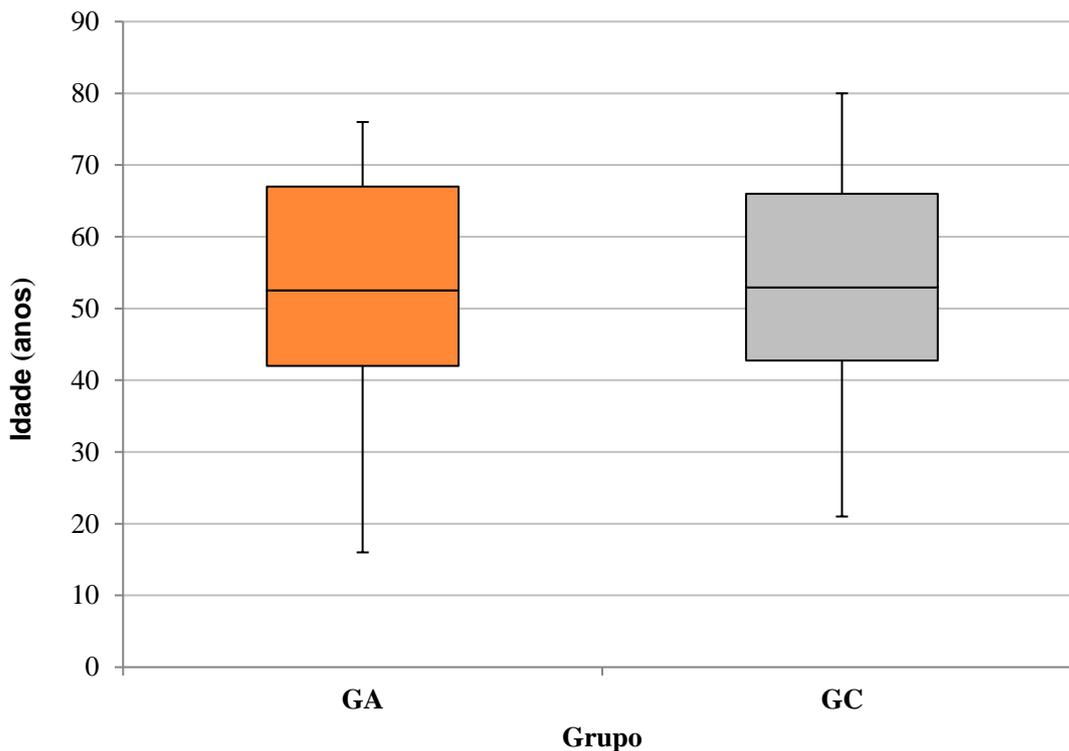
Os gráficos e tabelas foram construídos com as ferramentas disponíveis no software Microsoft® Word e Excel, respectivamente, e todos os testes foram executados por meio do software BioEstat® 5.4, sendo que resultados com  $p \leq 0.05$  (bilateral) foram considerados estatisticamente significativos<sup>15</sup>. A pesquisa foi aprovada por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), com CAAE nº 53104716.6.0000.5169 e parecer nº 1.471.541, de 30 de março de 2016.

### 3 RESULTADOS

Dos 51 participantes 33.3% (17/51) eram portadores de acromegalia, diagnosticados conforme preconizado pelas diretrizes de prática clínica da Endocrine Society (2014), e 66.7% (34/51) de pacientes participaram do GC.

As médias de idade dos participantes de ambos os grupos foram semelhantes ( $p = 0.9392$ ), sendo a idade média do GA  $52.5 \pm 18.7$  anos (IC95% 43.7 – 61.4) e no GC foi  $52.94 \pm 17.8$  anos (IC95% 47.0 – 59.0) (Gráfico 1). O tempo médio de diagnóstico da acromegalia foi de  $7.7 \pm 6.5$  anos (IC95% 4.5 – 10.8), variando de zero a 21 anos.

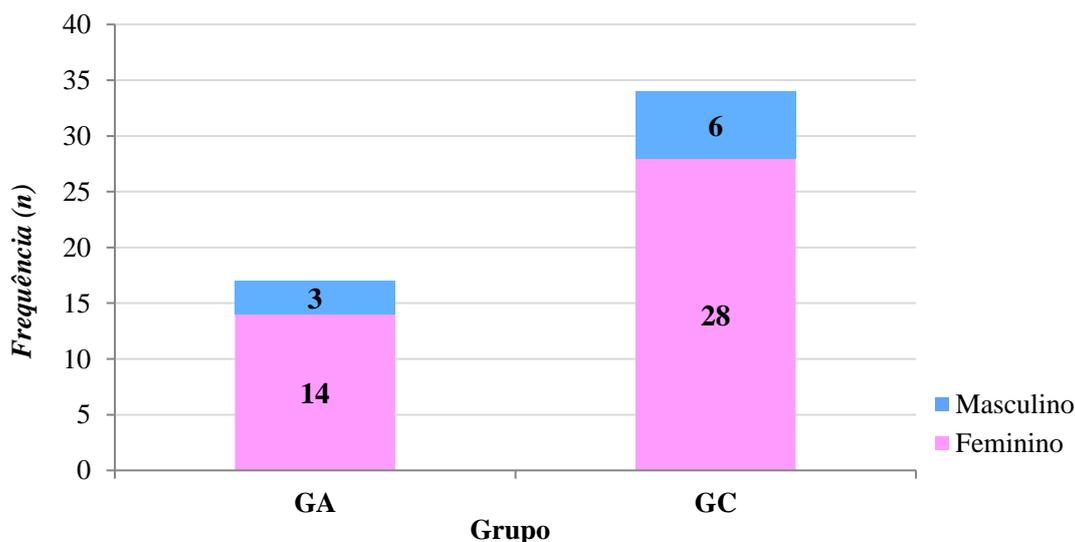
Gráfico 1 - Idade<sup>a</sup> dos participantes do estudo



$p = 0.9392$  (Teste *t* de Student). <sup>a</sup>Idade expressa como média  $\pm$  desvio padrão.  
Nota: GA=grupo acromegalia ; GC= grupo controle

Também não houve diferença entre a proporção de homens e mulheres entre os grupos ( $p = 0.9961$ ), ambos constituídos por 82.4% de pacientes do sexo feminino (GA: 14/17; GC: 28/34) (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes incluídos no estudo de acordo com o gênero e o grupo.



$p = 0.0122^\dagger$  (GA) e  $p = 0.0002^\dagger$  (GC) (Teste G de aderência). <sup>†</sup>Estatisticamente significativo. GA: grupo acromegalia. GC: grupo controle. *n*: número de pacientes.

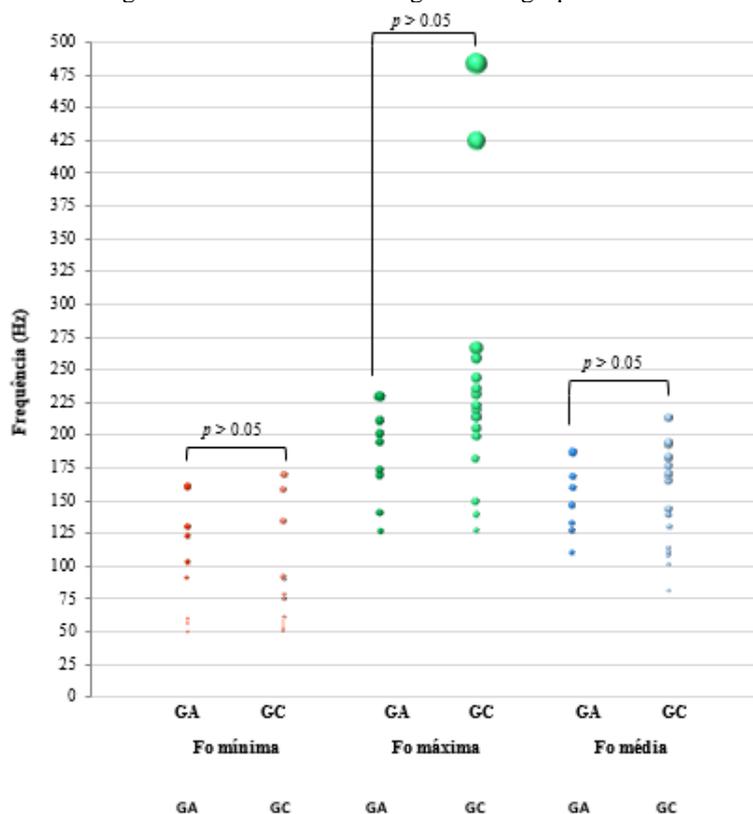
Nota: GA=grupo acromegalia; GC= grupo controle

Os parâmetros espectrais avaliados estão descritos na Tabela 1. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias das frequências vocais mínimas (Fo mínima) mensuradas nos pacientes dos grupos GA e GC ( $105.3 \pm 43.4$  Hz e  $83.6 \pm 38.9$  Hz, respectivamente) ( $p = 0.0768$ ). Também foram semelhantes as médias da frequência fundamental vocal média (Fo média) dos dois grupos (GA:  $153.6 \pm 31.3$  HZ e GC:  $154.0 \pm 38.9$  Hz;  $p = 0.9711$ ). No entanto, a frequência fundamental vocal máxima (Fo máxima) foi, em média, significativamente maior no grupo GC ( $p = 0.0094$ ).

Observou-se distribuição heterogênea, considerando os valores de Fo mínima (CV: 46.6%;  $p < 0.01$ ), Fo máxima (CV: 37.9%;  $p < 0.01$ ) assim como os de Fo média (CV: 25.3%;  $p < 0.05$ ) entre os pacientes do grupo GC, revelando grande dispersão das medições individuais em torno da média desse grupo para determinado parâmetro avaliado.

Comparando a dispersão das distribuições de frequência cumulativa dos parâmetros vocais apresentados pelos pacientes dos grupos GA e GC, não foi observada diferença importante entre eles, o que sugere que a variabilidade dos valores observados foi semelhante entre os pacientes portadores de acromegalia e os pacientes do GC ( $p > 0.05$ ) (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Distribuição cumulativa das frequências mínima, máxima e média observadas em pacientes com diagnóstico clínico de acromegalia e do grupo controle.

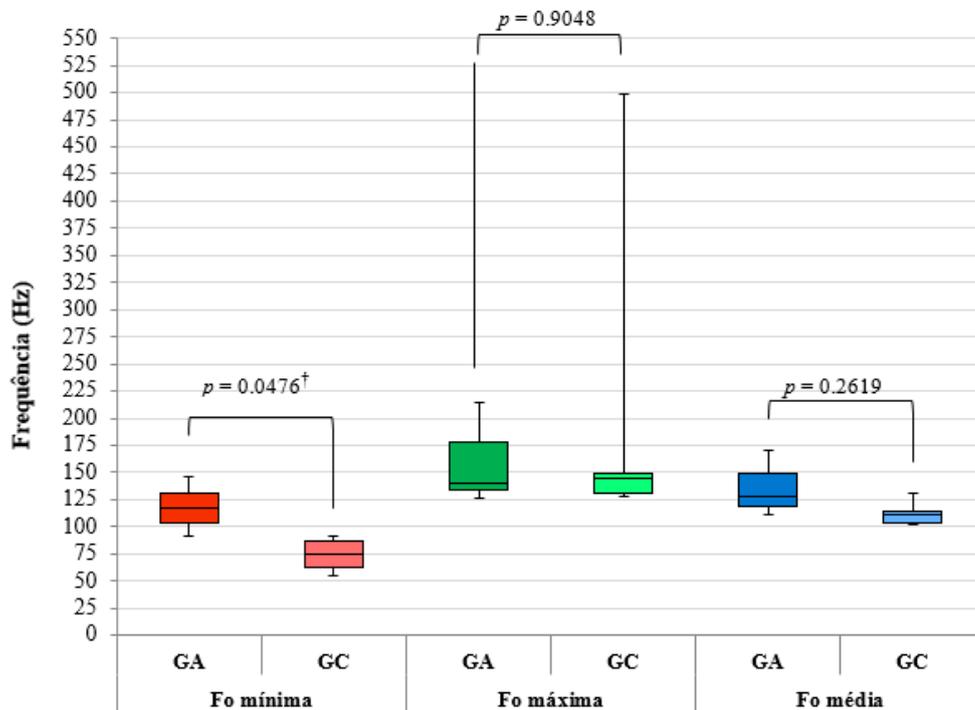


$p > 0.05$  (Fo mínima, Fo máxima e Fo média) (Teste de Kolmogorov-Smirnov). Fo: frequência fundamental vocal. Hz: hertz.

Nota: GA=grupo acromegalia; GC= grupo controle

As comparações dos parâmetros globais da Fo considerando os gêneros masculino ou feminino, de acordo com o grupo, estão ilustradas nos gráficos 4 e 5. Não foram observadas diferenças significativas nos valores medianos das Fo máxima e média quando comparados os pacientes do gênero masculino dos grupos GA e GC ( $p = 0.9048$  e  $p = 0.2619$ , respectivamente); no entanto, a Fo mínima mensurada em pacientes masculinos com acromegalia foi ligeiramente superior àquela observada nos pacientes do GC (116.6 Hz vs. 75.2 Hz, respectivamente;  $p = 0.0476$ ) (Gráfico 4).

Gráfico 4 – Comparação dos parâmetros globais das frequências fundamentais vocais mínima, máxima e média de acordo com o grupo dos pacientes do gênero masculino.

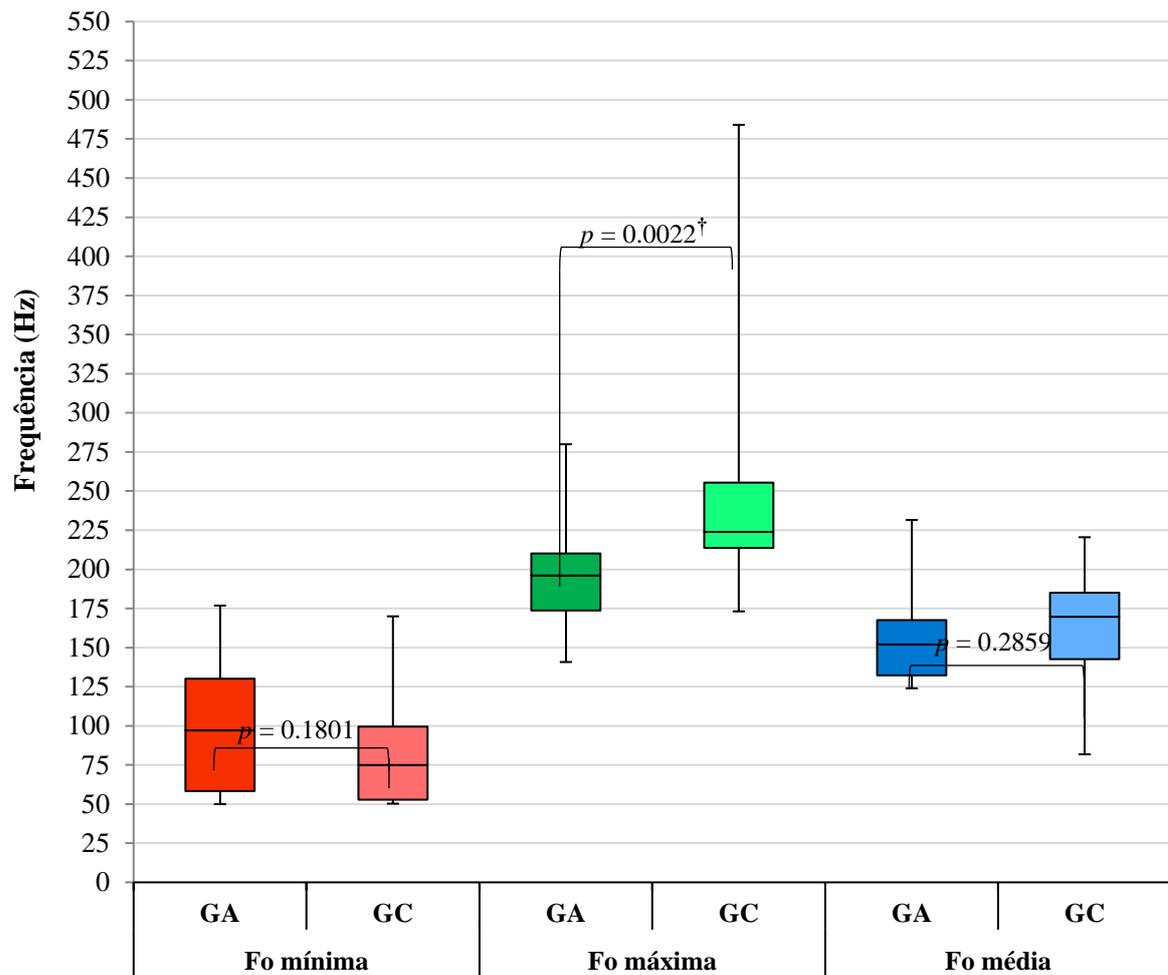


$p < 0.0476^\dagger$  (Fo mínima),  $p = 0.9048$  (Fo máxima),  $p < 0.2619$  (Fo média) (Teste de Mann-Whitney).  
<sup>†</sup>Estatisticamente significativo. <sup>a</sup>Expressos em mediana  $\pm$  percentis. Fo: frequência fundamental vocal.  
 Hz: hertz.

Nota: GA=grupo acromegalia; GC= grupo controle.

No sexo feminino, com exceção das Fo máximas, cuja mediana observada em pacientes do grupo GA foi inferior à do grupo GC (196.1 Hz e 224.0 Hz, respectivamente;  $p = 0.0022$ ), não houve diferença estatisticamente significativa comparando as medianas das Fo mínimas (97.2 Hz vs. 75.0 Hz;  $p = 0.1801$ ) e Fo médias (152.1 Hz vs. 169.7 Hz;  $p = 0.2859$ ) em pacientes com diagnóstico clínico de acromegalia e pacientes do grupo GC, respectivamente (Gráfico 5).

Gráfico 5 – Comparação dos parâmetros globais das frequências fundamentais vocais mínima, máxima e média de acordo com o grupo dos pacientes do gênero feminino.



$p < 0.1801$  (Fo mínima),  $p = 0.0022^\dagger$  (Fo máxima),  $p < 0.2859$  (Fo média) (Teste de Mann-Whitney).

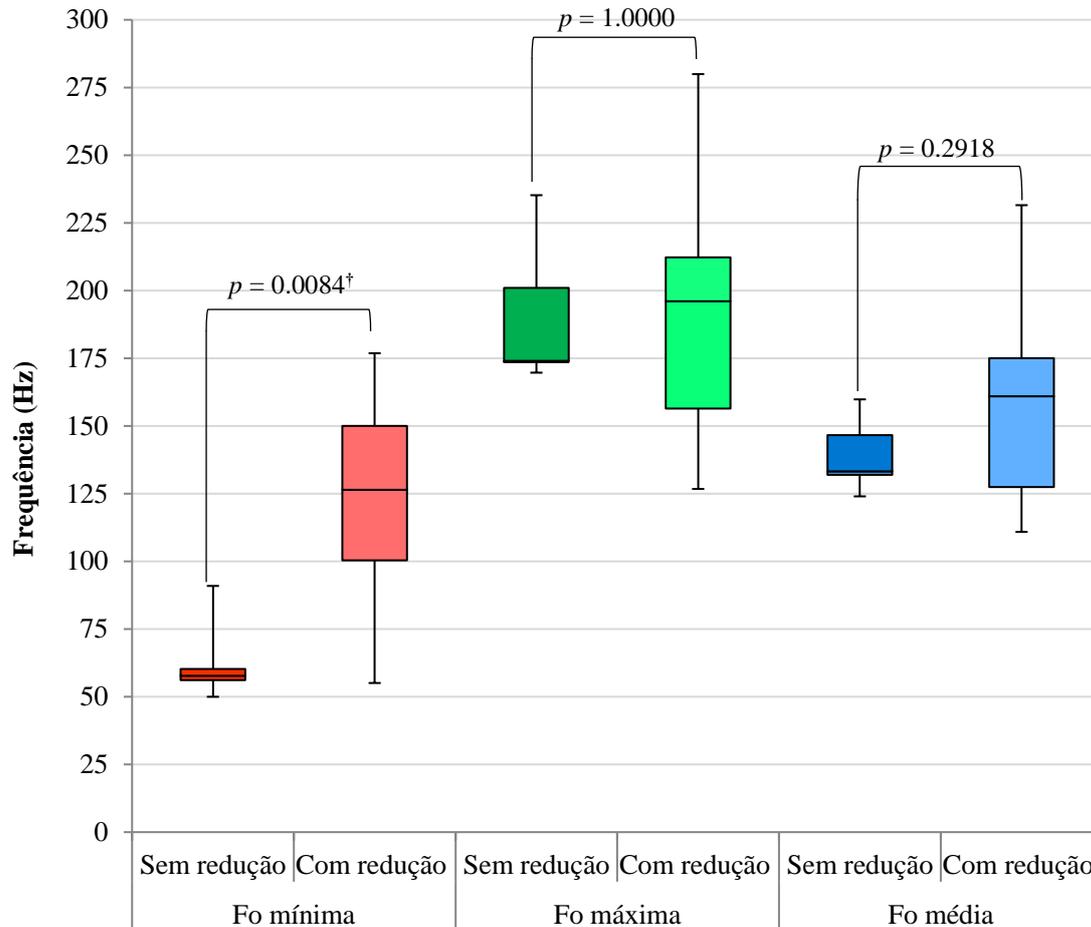
$^\dagger$ Estatisticamente significativo.  $^a$ Expressos em mediana  $\pm$  percentis. Fo: frequência fundamental vocal.

Hz: hertz.

Nota: GA=grupo acromegalia; GC= grupo controle.

Quanto às alterações anatômicas, visualizadas por meio de nasofibrolaringoscopia flexível, observou-se que 70.6% (12/17;  $p = 0.1413$ ) dos pacientes do grupo GA apresentavam redução do diâmetro anteroposterior (DAP) do arcabouço laríngeo, a qual esteve associada a uma Fo mínima superior quando comparada com pacientes sem essa alteração ( $p = 0.0084$ ) (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Comparação dos parâmetros globais das frequências fundamentais vocais mínima, máxima e média em pacientes com diagnóstico clínico de acromegalia de acordo com alterações observadas no diâmetro anteroposterior do arcabouço laríngeo.

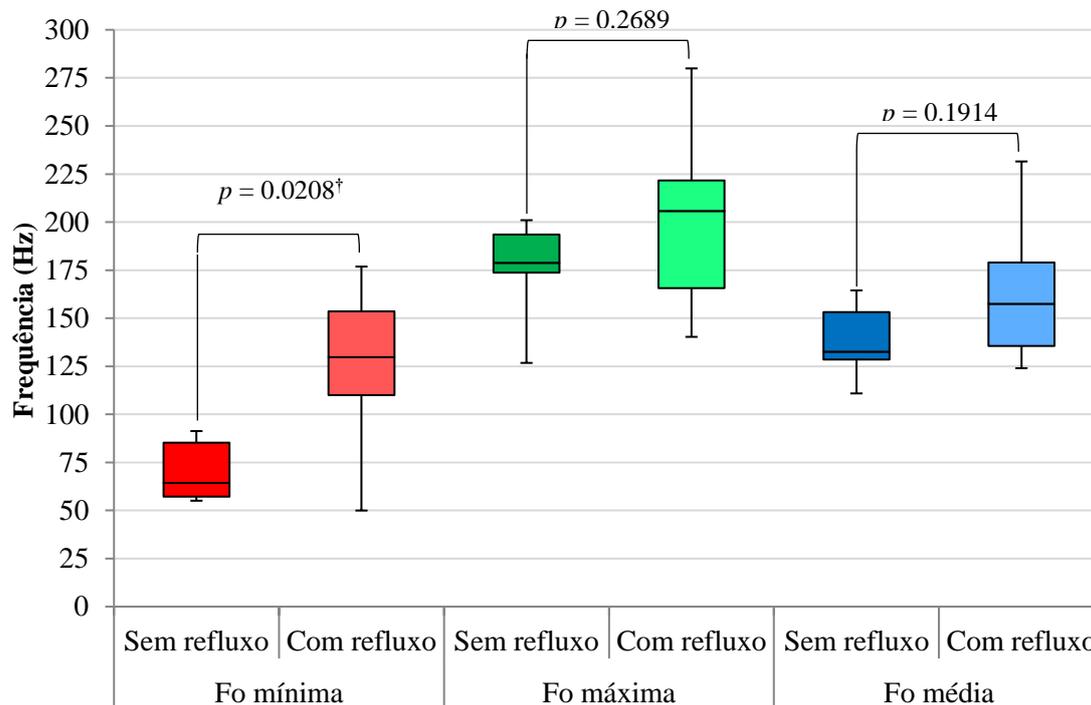


$p = 0.0084^{\dagger}$  (Fo mínima),  $p = 1.0000$  (Fo máxima),  $p = 0.2918$  (Fo média) (Teste de Mann-Whitney).  
 $^{\dagger}$ Estatisticamente significativo.  $^a$ Expressos em mediana  $\pm$  percentis.  $^b$ Redução do diâmetro do arcabouço laríngeo. Fo: frequência fundamental vocal. Hz: hertz.  
 Nota: GA=grupo acromegalia; GC= grupo controle

Em relação aos sinais de refluxo faringo-laríngeo, este estava ausente em 35.3% (06/17) dos pacientes com acromegalia, proporção estatisticamente semelhante aos casos que apresentaram sinais leves, moderados ou importantes de refluxo (64.7%, 11/17;  $p = 0.3297$ ).

Comparando os pacientes sem e com sinais de refluxo, notou-se que as frequências fundamentais mínimas, máximas e médias estavam aumentadas nos últimos, porém somente a Fo mínima esteve significativamente maior nestes ( $p=0,0208$ ); os valores medianos encontrados foram 64.4 Hz vs. 129.8 Hz para a Fo mínima, 178.8 Hz vs. 205.8 Hz para a Fo máxima ( $p=0,2689$ ) e 132.6 Hz vs. 157.5 Hz para a Fo média ( $p=0,1914$ ), nos pacientes sem e com sinais de refluxo faringo-laríngeo (Gráfico 7).

Gráfico 7 – Comparação dos parâmetros globais das frequências fundamentais vocais mínima, máxima e média em pacientes com diagnóstico clínico de acromegalia de acordo com a presença ou ausência de sinais de refluxo faringo-laríngeo.



$p = 0.0208^{\dagger}$  (Fo mínima),  $p = 0.2689$  (Fo máxima),  $p = 0.1914$  (Fo média) (Teste de Mann-Whitney).  
 $^{\dagger}$ Estatisticamente significativo.  $^a$ Expressos em mediana  $\pm$  percentis. Fo: frequência fundamental vocal.  
 Hz: hertz.

Nota: GA=grupo acromegalia; GC= grupo controle; dados observados com auxílio de nasofibrolaringoscopia flexível.

Não se observou associação entre a redução do diâmetro anteroposterior do arcabouço laríngeo e os sinais de refluxo faringo-laríngeo ( $p = 0.4402$ ).

### 3 DISCUSSÃO

A acromegalia, doença debilitante e desfigurante, apresenta inúmeras manifestações clínicas como a alteração no aparelho fonador, resultando em voz mais grossa, forte<sup>6</sup> e rouca<sup>1</sup>. Escassos são os estudos direcionados para análise da Fo, representante do número de vezes que as pregas vocais abrem e fecham por segundo.

A idade média dos pacientes com a doença, que participaram do estudo, foi de  $52 \pm 18,7$  anos, próxima à idade média de diagnóstico da doença, que varia de 40<sup>16</sup> a 44<sup>17</sup> anos. O grupo de pacientes com acromegalia (GA) foi selecionado aleatoriamente e a amostra foi composta pelo sexo feminino em sua maior parte, não representando a prevalência por sexo da doença, que tende a acometer homens e mulheres de forma semelhante<sup>16-19</sup>.

A provável causa na diferença entre os sexos, na amostra, pode estar relacionada ao fato de os homens procurarem menos o atendimento ambulatorial<sup>19</sup>, apresentarem menor adesão a participação em pesquisas científicas ou pela obtenção da amostra ter ocorrido de forma aleatória.

Os participantes do estudo foram submetidos a análise da Fo após leitura de frase, onde observou-se os valores da Fo mínima, média e máxima. Os pacientes com diagnóstico de acromegalia obtiveram uma Fo mínima, isto é, o valor mínimo de vibração das cordas vocais de  $105.3 \pm 43.4$ , média de  $153.6 \pm 31.3$  Hz e máxima de  $190.6 \pm 38.6$  semelhantes ao estudo realizado na universidade de Pisa, na Itália, por Bogazzi et al.<sup>14</sup> e o realizado na Universidade de Hacettepe, Turquia, de Aydin K et al<sup>20</sup>. O estudo de Williams et al.<sup>13</sup> obteve uma Fo média de 132,6 Hz em pacientes pré-tratamento cirúrgico e de 162 Hz no pós-cirúrgico, após duas semanas. Logo, a Fo média obtida no pós-cirúrgico foi semelhante a frequência obtida nesse estudo.

Considera-se a possibilidade de que os pacientes acompanhados no serviço tenham o mesmo efeito do tratamento pós-cirúrgico na frequência vocal com o tratamento medicamentoso. Todas as frequências vocais obtidas no grupo com acromegalia foram homogêneas, dessa forma, indaga-se a homogeneidade da amostra possa ser característica da doença, porém não há estudos com tal observação.

Não foram observadas diferenças significativas entre os valores de Fo mínima e média entre os grupos, semelhante ao estudo de Aydin K et al<sup>20</sup>, porém os pacientes tiveram Fo máxima com valores significativamente menores aos controles, semelhante ao obtido pelo estudo Bogazzi et al<sup>14</sup>. De uma forma geral, os pacientes com a doença apresentam valores de Fo fundamental reduzidas quando comparadas aos controles.

Os valores médios obtidos neste estudo foram semelhantes para as Fo máxima e média descrita no estudo de Bogazzi et al<sup>14</sup> (105.0 Hz vs. 142.0 Hz,  $p = 0.0222$ ) e quando comparada a Fo média da amostra com a obtida pelo estudo de Aydin K et al<sup>20</sup>, não foi observada diferença estatisticamente significativa. Dessa forma, este estudo anui com os resultados obtidos pelos estudos supracitados.

A mediana da Fo máxima foi inferior no grupo com acromegalia do sexo feminino e a Fo mínima mensurada do sexo masculino foi ligeiramente superior àquela observada quando comparados com os valores dos pacientes do grupo controle do mesmo sexo. Possivelmente, o menor valor estatístico no sexo masculino ocorre pelo menor número amostral.

Houve maior frequência de pacientes do sexo feminino no GA. Os parâmetros vocais neste gênero foram semelhantes aos obtidos pelo estudo de Bogazzi et al<sup>14</sup>, porém o estudo supracitado observou diminuição, também, da Fo mínima e média, alterações estas não observadas no presente estudo, nos pacientes do sexo feminino.

No sexo masculino, nota-se no presente estudo que não há diferenças significantes entre o grupo acromegalia e o grupo controle, em relação a Fo média e máxima, porém aquele apresenta Fo mínima ligeiramente superior ao grupo controle.

Diferentemente, do estudo de Bogazzi et al<sup>14</sup>, no qual há uma diminuição de todos os parâmetros vocais dos pacientes com acromegalia em relação aos controles, destaca-se que essas variações são menores do que as observadas no sexo feminino, e que não se equivale ao nosso estudo em relação a Fo mínima, pois o trabalho de Bogazzi et al<sup>14</sup> demonstra que a Fo mínima é menor no grupo acromegalia que no grupo controle. Desta forma, destaca-se o menor valor estatístico do presente estudo no sexo masculino pelo menor número amostral, como citado previamente.

Dentre os pacientes com diagnóstico de acromegalia submetidos a nasofibrolaringoscopia flexível, 70,6% dos pacientes apresentaram redução do diâmetro anteroposterior (DAP) da região laríngea, semelhantes ao estudo de Williams et al.<sup>21</sup> o qual evidenciou diâmetro laríngeo semelhante ao dos pacientes controles do estudo. Não foram observadas presença de lesões ou hipertrofia das cordas vocais, irregularidades de mucosas nos pacientes avaliados, achados observados em outros estudos<sup>13, 22</sup>.

Os pacientes do grupo acromegalia com redução do DAP não apresentaram diminuição da Fo mínima, mas sim um aumento, não sendo conclusiva a associação da diminuição da frequência com a diminuição do DAP na amostra do estudo, necessitando de futuros estudos para elucidar a associação do DAP e frequência vocal.

A diferença da frequência média e mínima não foi significativa nos pacientes com e sem diminuição do arcabouço laríngeo. De forma semelhante, o estudo Williams et al.<sup>13</sup> corrobora com o achado, o qual cita que quanto menor o DAP, maior a frequência vocal, porém não encontrou associação entre a alteração do diâmetro laríngeo com a alteração da frequência vocal.

Quando analisada a Fo em pacientes do grupo com acromegalia com e sem refluxo faringo laríngeo, foram obtidos parâmetros elevados da Fo, porém apenas a Fo mínima esteve significativamente maior. Dessa forma, infere-se que o refluxo faringo-laríngeo possa levar à irritação da mucosa laríngea, interferindo na fonação pelo edema na margem

vibratória da lâmina própria<sup>10-12,23</sup>, o que resultaria em diminuição da frequência vocal<sup>24</sup>, achado este não observado neste estudo.

Inquire-se se o refluxo faringo-laríngeo gere edema e diminuição do DAP de pacientes com acromegalia, resultando, desta forma, em  $F_0$  maior, por haver associação inversa entre DAP da laringe e  $F_0$ <sup>14</sup>. Necessita-se de novos estudos para elucidação desta relação.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As alterações no timbre vocal, em consequência da acromegalia podem impactar negativamente na qualidade de vida dos pacientes, por esse motivo é essencial a sua investigação. No presente estudo, verificou-se que a frequência fundamental máxima foi menor no grupo dos pacientes com acromegalia, quando comparados com o grupo controle. À nasofibrolaringoscopia flexível, observou-se que a redução do diâmetro anteroposterior do arcabouço laríngeo foi menor nos pacientes com acromegalia e se relacionou a uma frequência fundamental vocal mínima maior que naqueles sem a alteração. O conhecimento desses achados é importante para direcionar outros trabalhos que voltados para melhor caracterizar as alterações vocais em pacientes com acromegalia.

**REFERÊNCIAS**

1. Zanini M, Oshiro RR, Paschoal LHC, Paschoal FM, Timoner FR. Aspectos dermatológicos da acromegalia. *An. Bras. Dermatol.* vol.79 no.4 Rio de Janeiro July/Aug. 2004. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962004000400010>
2. Donangelo I, Une K, Gadelha M. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47(4):331-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302003000400006>
3. Katznelson L, Laws E, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2700>.
4. Merati AL, Bielamowicz SA. *Textbook of Laryngology.* San Diego: plural publishing; 2007.406.
5. Kadakia S, Carlson D, Sataloff RT. The Effect of Hormones on the Voice. *Journal of Singing.* 2013;69(5):571–4.
6. Junior OIT, Herculano MA, Delcello R, Aguiar PH. Adenomas produtores de GH: Análise de 20 casos. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*[online]. 2002, vol.60, n.1, pp. 123-128. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2002000100022>.
7. Pinto MAO. Um caso clínico d’Acromegalia: Ligeiro estudo da doença de Marie e suas relações com o gigantismo. *Escola Médico-Cirúrgica do Porto;* 1908.
8. Schwartz SR, Cohen SM, Dailey SH, Rosenfeld RM, Deutsch ES, Gillespie MB, et al. Clinical practice guideline: hoarseness (dysphonia). *Otolaryngol Head Neck Surg. American Academy of Otolaryngology.* 2009;141:s1-s31. DOI: <http://dx.doi.org/j.otohns.2009.06.744>.
9. Pontes PAL, Vieira VP, Gonçalves MIR, Pontes AAL. Características das vozes roucas, ásperas e normais: análise acústica espectrográfica comparativa. *Rev. Bras. Otorrinolaringol* [online]. 2002, vol. 68, n.2, pp. 182-188. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992002000200005>.
10. Omori K. Diagnosis of Voice Disorders. *Journal of the Japan Medical Association.* 2010;139(4):815-9.
11. Bova R, McGuinness J. Hoarseness a guide to voice disorders. *Medicine Today.* 2007;8(2):38-45.
12. Goldstein DP, Shrimme MG, Irish JC. Hoarseness: The Good, the Bad and the Ugly. *The Canadian Journal of Diagnosis.* 2007;24(2):84-8.
13. Williams RG, Richards SH, Mills RG, Eccles R. Voice changes in acromegaly. *Laryngoscope.* 1994 Apr;104(4):484-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1288/00005537-199404000-00015>.

14. Bogazzi F, Nacci A, Campomori A, La Vela R, Rossi G, Lombardia M, et al. Analysis of voice in patients with untreated active acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(3):178-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF03346578>.
15. Ayres M. et al. *BioEstat 5.4. Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas*: Belém: UFPA, 2014.
16. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 Jun 25; 3:17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-3-17>
17. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*, 31 May, 1999, 2(1):29-41. DOI: 10.1023/a1009965803750.
18. Burton T, Nestour LE, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *US National Library of Medicine.* 2016;19(3):262-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-015-0701-2>.
19. Oliveira MM, Daher DV, Silva JLL, Andrade SSCA. Mens health inquestion seeking assistance in primary health care. *Ciênc. Saúde coletiva* vol.20 no.1 Rio de Janeiro Jan. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232014201.21732013>.
20. Aydin K, Turkyilmaz D, Ozturk B, Dagdelen S, Ozgen B, Unal F, et al. Voice characteristics of acromegaly. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013; 270:1391–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-013-2369-4>.
21. Williams R.G, Eccles R. A New Clinical Measure of External Laryngeal Size Which Predicts the Fundamental Frequency of the Larynx. *Act Otolaryngol.* Jul-Aug 1990; 110(1-2):141-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/00016489009122529>.
22. Sharma H. H, Kacker S. K. The effects of Acromegaly upon the Larynx. *Indian J Otolaryngol* 37, 26-27 (1985). DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF029949846>.
23. Zucato B, Behlau MS. Índice de sintomas do refluxo faringo-laríngeo: relação com os principais sintomas de refluxo gastroesofágico, nível de uso de voz e triagem vocal. *Rev. CEFAC.* 2012;14(6):1197-1203. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-18462012005000078>.
24. Abrahão JLJ. Doença do refluxo gastroesofágico. *J. bras. med;*102(6), dez. 2014.