

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA NO HIPOPITUITARISMO PÓS-TRAUMÁTICO

Sara Carina Carvalho Mortágua

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Correspondência:

Sara Carina Carvalho Mortágua

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Rua do Carril, nº2, 3450-095 Marmeleira - Mortágua

E-mail: saramortagua92@gmail.com

Índice

I. Lista de abreviaturas e acrónimos.....	4
II. Resumo.....	6
III. Palavras-chave	6
IV. <i>Abstract</i>	7
V. <i>Keywords</i>	7
VI. Introdução	8
VII. Material e métodos	11
VIII. História natural	12
IX. Epidemiologia.....	16
X. Etiologia	18
XI. Fisiopatologia	20
XII. Fatores de risco.....	31
XIII. Semiologia	37
XIV. Diagnóstico.....	40
i. Avaliação do eixo corticotrófico.....	47
ii. Avaliação do eixo somatotrófico.....	49
iii. Avaliação do eixo gonadotrófico.....	54
iv. Avaliação do eixo tirotrófico.....	55
v. Avaliação do eixo lactotrófico.....	56
vi. Avaliação da neurohipófise.....	56
XV. Dificuldades no diagnóstico.....	57
XVI. Tratamento.....	62
XVII. Prognóstico.....	66
XVIII. Conclusão	68
XIX. Agradecimentos	69
XX. Referências bibliográficas	70

I. Lista de abreviaturas e acrónimos

AHA – *Antihypothalamus antibodies*

APA – *Antipituitary antibodies*

ACTH – *Adrenocorticotropic hormone*

APOE – Apolipoproteína E

CRH – *Corticotropin-releasing hormone*

DI – Diabetes insípida

ECG – Escala de Coma de Glasgow

FSH – *Follicle-stimulating hormone*

GH – *Growth hormone*

GHRH – *Growth hormone releasing hormone*

GnRH – *Gonadotropin-releasing hormone*

ADH – *Antidiuretic hormone*

LH – *Luteinizing hormone*

IMC – Índice de massa corporal

ITT – *Insulin tolerance test*

IGF-1 – *Insulin-like growth factor 1*

PRL – Prolactina

OR – *Odds ratio*

RM – Ressonância magnética

SHBG – *Sex hormone-binding globulin*

SIADH – Síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética

T3L – Triiodotironina livre

T4L – Tiroxina livre

TC-CE – Tomografia computadorizada crânio-encefálica

TCE – Traumatismo crânio-encefálico

TRH – *Thyrotropin-releasing hormone*

TSH – *Thyroid-stimulating hormone*

UCI – Unidade de cuidados intensivos

II. Resumo

O hipopituitarismo pós-traumático é uma seqüela relativamente frequente do traumatismo crânio-encefálico todavia, é habitualmente subvalorizada. Dada a elevada incidência mundial do traumatismo crânio-encefálico e das suas consequências clínicas agudas e crônicas, é fundamental diagnosticar as comorbilidades a que este pode estar associado, sendo o hipopituitarismo pós-traumático uma potencial causa tratável de morbidade nas vítimas de traumatismo crânio-encefálico.

Deste modo, esta revisão da literatura foi realizada com o objetivo de compreender melhor esta patologia no seu todo, e especialmente para sumarizar as principais recomendações diagnósticas e terapêuticas do hipopituitarismo pós-traumático, assim como as suas limitações.

Constatou-se que não existem ainda recomendações validadas prospectivamente em estudos de grande dimensão para o diagnóstico, para o seguimento ou para o tratamento desta patologia. Apesar de existirem alguns consensos publicados, estes não foram introduzidas nas rotinas clínicas, e estão associados a diversos fatores de incorreção e incerteza, de modo que a controvérsia em volta deste tema é ainda substancial.

Assim, concluiu-se que a temática do hipopituitarismo pós-traumático merece especial atenção por parte da comunidade científica, devido à sua evidente relevância clínica e epidemiológica, e à facilidade com que se pode obter o seu diagnóstico e tratamento eficientes, com um enorme benefício clínico, bastando para tal, que se estabeleçam normas diretivas que determinem a quem, como, e quando se deve proceder ao diagnóstico e tratamento desta patologia, e que estas sejam introduzidas de forma sistemática na prática clínica.

III. Palavras-Chave: hipopituitarismo, traumatismo crânio-encefálico, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento

IV. **Abstract**

The posttraumatic hypopituitarism is a relatively common sequel of head trauma however, it's usually undervalued. Given the high worldwide incidence of traumatic brain injury and its acute and chronic clinical consequences, it is essential to diagnose comorbidities that may be associated with it, as post-traumatic hypopituitarism, which is a potentially treatable cause of morbidity in victims of traumatic brain injury.

Therefore, this literature review was conducted in order to better understand this disease as a whole and, especially to summarize the main diagnostic and therapeutic recommendations for posttraumatic hypopituitarism, as well as their limitations.

It was recognized that recommendations for screening, monitoring and treatment of this pathology, are not validated in prospective large studies yet. Although there are some published consensus, these have not been introduced in clinical routine and, they are associated with several confounding and uncertainty factors, consequently this topic is still surrounded by substantial controversy.

So, it was concluded that the subject of post-traumatic hypopituitarism deserves special attention from the scientific community, due to its clear clinical and epidemiological relevance and, the facility of getting an effective diagnosis and treatment, with a huge clinical benefit. To accomplish that, it's only necessary to stablish guidelines that determine who, how, and when should be screened and treated, and then introduce them systematically in the clinical practice.

V. **Keywords:** hypopituitarism, traumatic brain injury, pathophysiology,
diagnosis, treatment

VI. Introdução

O traumatismo crânio-encefálico (TCE) permanece, na atualidade, um dos maiores dilemas socioeconómicos e de saúde pública em todo o mundo, afetando todas as classes sociais e faixas etárias, sem exceção, sendo uma das principais causas de morbi-mortalidade nos adultos jovens.¹⁻⁵

Segundo uma revisão sistemática e meta-análise conduzidas por *Peeters et al.*, a incidência global de TCE na Europa é de 262 por 100.000 indivíduos por ano. Esta incidência tem tido uma evolução crescente na última década, a qual se deve ao incremento do registo de casos de TCE nos países de alto produto interno bruto (PIB), e ao aumento da incidência absoluta nos países de médio e baixo PIB.¹

Apesar das elevadas taxas de registo, esta patologia é frequentemente designada como uma “epidemia silenciosa” visto que, devido à inespecificidade das suas consequências clínicas, e ao elevado número de casos não reportados aos serviços de saúde, como acontece frequentemente nas concussões associadas ao desporto, existe uma subestimação da sua incidência e do seu impacto clínico, o que levou ao seu subdiagnóstico, e das suas sequelas.⁴⁻⁶

Uma das possíveis sequelas decorrentes do TCE, com qualquer grau de gravidade segundo a Escala de Coma de Glasgow (ECG), mas sobretudo os TCE moderados (ECG entre 9 e 12) a graves (ECG entre de 3 e 8), e que é frequentemente subdiagnosticada é o hipopituitarismo pós-TCE.⁷

O subdiagnóstico desta sequela deve-se ao facto de as manifestações clínicas decorrentes serem frequentemente subtis e inespecíficas, sendo facilmente confundidas com sinais e sintomas resultantes do TCE, e ao facto de o tempo de apresentação desta sintomatologia ser muito variável.⁸

Estas particularidades levaram a que o TCE não fosse reconhecido como uma causa provável de hipopituitarismo durante muitos anos, tendo sido registado o primeiro caso apenas

em 1918, e somente nas últimas décadas despertou o reconhecimento desta patologia, verificando-se atualmente uma prevalência de hipopituitarismo pós-TCE variável entre 25 e 50%.^{4,8,9}

Contudo o seu diagnóstico é ainda muito insuficiente na atualidade, devido à inexistência de recomendações específicas que permitam o seu diagnóstico assertivo, e à falta de informação dos clínicos relativamente a esta patologia, condicionando a ausência da investigação do hipopituitarismo pós-TCE das rotinas diagnósticas.^{3,4,10}

Deste modo, é premente a necessidade de definir uma estratégia custo-efetiva, que permita identificar os doentes nos quais se deve proceder à investigação desta patologia, quais os métodos diagnósticos que devem ser utilizados e qual o período mais apropriado para a sua implementação.⁴

Devem igualmente ser definidas estratégias de monitorização destes doentes, visto que a sua manifestação pode ser tardia e a sua evolução variável.⁴

É ainda necessário estabelecer indicações terapêuticas, sobretudo a longo prazo, visto não existirem ainda consensos relativamente à necessidade de instituição terapêutica e à sua efetividade.¹¹

Em suma, pretendo com este estudo sintetizar as principais recomendações relativas ao diagnóstico, seguimento e tratamento do hipopituitarismo pós-TCE e suas limitações, e ainda abordar a sua epidemiologia, história natural, fatores de risco, apresentação clínica, e fisiopatologia.

A pertinência desta revisão prende-se com tratar-se de uma temática bastante atual, que se encontra ainda em desenvolvimento, com grande relevância clínica e epidemiológica, apesar do seu escasso reconhecimento. É de extrema importância a ponderação e a implementação da pesquisa rotineira desta patologia, em doentes que sofreram TCE, dado que a identificação

precoce e o tratamento adequado podem minimizar significativamente as suas consequências e melhorar significativamente o prognóstico e a qualidade de vida dos doentes.^{4,10,12}

VII. Material e métodos

Foi elaborado um artigo de revisão a partir da análise da literatura sobre a temática ‘hipopituitarismo pós-traumático’, compilando informação presente em artigos científicos e normas de orientação clínica indexados nas bases de dados digitais “*PubMed*”, “*b-ON*” e “*Clinical key*”, bem como na Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

Utilizaram-se na pesquisa as seguintes palavras-chave: “*Post-traumatic hypopituitarism*”, “*Adult growth hormone deficiency*”, e “*Hypopituitarism*”. Foram definidos filtros com restrição para artigos editados em inglês, português, francês ou espanhol, com disponibilização de resumo/*abstract* para consulta prévia e com data de publicação compreendida entre 2005 e 2015, tendo sido incluídos artigos selecionados prévios a este período apenas devido à sua relevância no tema.

A seleção dos artigos a incluir na revisão bibliográfica realizou-se com base na leitura do resumo/*abstract* dos mesmos, a partir da qual foi inferida a sua pertinência para este trabalho.

VIII. História natural

A primeira menção ao hipopituitarismo data de 1914, tendo sido descrito por *Morris Simmonds* como uma insuficiência da hipófise anterior provocada por uma lesão destrutiva ou por exaustão fisiológica da glândula, e foi designada Doença de Simmonds.¹³⁻¹⁷

Simmonds baseou os seus estudos na correlação entre as manifestações clínicas e as alterações estruturais hipofisárias observadas em autópsias. O primeiro caso por ele descrito tratava-se de uma mulher previamente saudável que sofreu necrose hipofisária séptica após ter desenvolvido sépsis puerperal. Assim, a necrose adenohipofisária pós-parto, posteriormente denominada Síndrome de Sheehan, foi considerada a principal causa de hipopituitarismo durante um longo período.^{18,19}

Atualmente, o hipopituitarismo define-se como o défice de secreção das hormonas hipofisárias, que pode ser parcial ou completo, designando-se neste caso de panhipopituitarismo. As disfunções parciais podem ainda distinguir-se entre isoladas, quando existe défice de apenas um eixo hipotálamo-hipofisário, e múltiplas ou combinadas, quando existe défice de mais de um eixo hormonal.^{5,15,20,21}

O hipopituitarismo pode ser provocado por patologia hipofisária, hipotalâmica, infundibular ou das estruturas adjacentes.^{5,15,20,22}

Temporalmente, pode ser habitualmente classificado como agudo (duração inferior a 2 semanas), subagudo (entre 2 semanas a 3 meses), ou crónico (duração superior a 3 meses).^{23,24} Esta é considerada uma doença rara, com uma prevalência estimada de 300 a 455 casos por milhão de habitantes, e uma incidência estimada de 12 a 42 casos por milhão de habitantes por ano, contudo estes dados epidemiológicos estão provavelmente subestimados.^{14,15,22}

O hipopituitarismo é uma patologia endocrinológica grave, que acarreta um aumento significativo da mortalidade, particularmente cardiovascular e respiratória, pelo que requer diagnóstico e tratamento atempados, de modo a evitar o desenvolvimento de manifestações

sistémicas graves.^{8,15,22} Todavia, devido ao seu espectro clínico amplamente variável e à sua inespecificidade, sobretudo no adulto, é necessário um elevado grau de suspeição para proceder à sua investigação e diagnóstico, uma vez que uma insuficiência subclínica pode ser muito insidiosa e manter-se deste modo insuspeita.^{15,21,22}

O hipopituitarismo tem múltiplas etiologias conhecidas, porém cerca de 11% dos casos são considerados idiopáticos. As causas podem ser congénitas ou adquiridas, sendo os tumores hipotálamo-hipofisários, as cirurgias e a radioterapia crânio-encefálicas as causas adquiridas mais frequentes. Entre as numerosas etiologias, uma tem vindo a ser desvalorizada ao longo do tempo, o TCE.^{14,15,20,25}

O primeiro caso descrito de insuficiência hipofisária anterior pós-TCE data de 1918, tendo sido identificado num estudo necrópsico, realizado por *Cyran*.^{13,16,17,26,27}

Em 1942, *Escamilla e Lisser* publicaram uma revisão clínica da doença de Simmonds, designada na época como caquexia hipofisária. Nesta analisaram 595 casos, dos quais 101 foram clinicamente comprovados, e destes apenas 4 tinham como antecedente um TCE, o que correspondia a uma taxa de apenas 0,7%.^{13,16-18,28}

A baixa incidência de hipopituitarismo pós-TCE registada à data, estava possivelmente associada ao facto de naquela época os dados necrópsicos disponíveis para revisão científica serem escassos, apesar da elevada mortalidade dos TCE graves, e ainda devido à dificuldade no diagnóstico, visto que este se baseava nos achados clínicos, e estes doentes apresentavam sistematicamente comorbilidades neurológicas que poderiam mitigar ou sobrepor-se ao quadro de hipopituitarismo, levando ao seu subdiagnóstico, e à sua subvalorização pelos clínicos.^{18,29}

A primeira revisão da literatura do hipopituitarismo pós-TCE foi publicada em 1961, por *Altman e Pruzanski*, que relataram ainda um caso clínico, perfazendo à data um total de 15 casos diagnosticados.^{16,18,26,29}

Em 1986, *Edwards e Clarck* realizaram a segunda revisão da literatura, na qual conseguiram identificar 47 casos de hipopituitarismo pós-TCE, e reportaram ainda 6 novos casos. Na sua revisão verificaram que o grupo populacional mais afetado eram os adultos jovens do sexo masculino que sofreram TCE grave, e a manifestação clínica mais frequentemente relatada era o hipogonadismo.^{17,26-28}

Todavia, dada a inespecificidade da maioria dos sintomas, como astenia, perda da libido, disfunção cognitiva e neuropsiquiátrica, estes eram habitualmente associados ao desenvolvimento de depressão e “síndrome pós-concussional”. Deste modo, os autores recomendaram a pesquisa de sinais e sintomas de hipopituitarismo e a avaliação da função hipofisária, em doentes que tivessem sofrido TCE grave, definido como um período de amnésia pós-TCE superior a 24 horas.^{7,26,28}

Concluíram ainda que o desenvolvimento de hipopituitarismo era frequentemente concomitante com fratura craniana, sobretudo da base do crânio, e perda de consciência prolongada, contudo esta associação não é exclusiva, visto que foram identificados 8 casos que sofreram apenas breves perdas de consciência, atestando assim a hipótese de desenvolver hipopituitarismo após um TCE ligeiro (ECG entre 13 e 15).^{26,28}

Somente após o ano 2000 o hipopituitarismo pós-TCE deixou de ser considerado uma patologia rara, graças à sofisticação dos métodos de diagnóstico, e à extensa revisão da literatura realizada por *Benvenga et al.*, que levou a que a comunidade científica começa-se a considerar esta patologia nas vítimas de TCE.^{7,9,13,16,17,27,28}

Nesta revisão identificaram 367 doentes que manifestaram sintomatologia congruente com o quadro de hipopituitarismo, incluindo 15 casos diagnosticados pelos próprios.^{16,18} Dos 15 casos descritos por *Benvenga et al.*, 14 tinham défices hormonais múltiplos, e 11 dos 12 doentes que realizaram estudo imagiológico, através de tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) ou ressonância magnética (RM), tinham alterações.¹³

Destes 15 doentes, apenas 3 sofreram perda de consciência, considerando-se portanto que os restantes 12 casos corresponderam a TCE ligeiros, os quais frequentemente não requerem hospitalização do doente, e são assim mais facilmente esquecidos pelos doentes, não sendo muitas vezes referidos como antecedentes patológicos, o que pode ter sido um dos fatores responsáveis pelo subdiagnóstico desta patologia até à época.^{16,18}

Nos anos ulteriores, foram realizados alguns estudos retrospectivos e prospetivos em diferentes momentos após o TCE, visando o diagnóstico sistemático dos défices hipofisários pós-TCE, e ainda avaliar a sua prevalência, e evolução clínica e laboratorial.^{7,16,27,28}

Nestes estudos, foram avaliados doentes com antecedentes de TCE, porém os resultados foram bastante variáveis, tendo sido identificadas prevalências entre os 20 e os 80%, o que pode dever-se à variabilidade das provas de diagnóstico e dos valores de referência utilizados pelos diferentes centros.^{16,28}

Todavia os estudos realizados nos últimos anos têm comprovado que esta patologia tem, na realidade, uma incidência muito superior à que se julgava, e que as implicações clínicas que decorrem desta disfunção têm um grande impacto na recuperação, na sobrevivência e na qualidade de vida dos doentes.¹⁶

IX. Epidemiologia

Demograficamente, a faixa etária com idade inferior a 35 anos é a mais afetada pelo hipopituitarismo pós-TCE, correspondendo a 60% do total de doentes, entre os quais 35% têm idades entre os 20 e os 29 anos.^{5,7,28,30} Estes dados relacionam-se naturalmente com o facto de a principal etiologia de TCE, os acidentes rodoviários, ser mais prevalente nesta faixa etária, e de estes serem habitualmente mais graves.⁵

Em relação ao género, o masculino é o mais frequentemente afetado, atingindo na maioria dos estudos uma proporção de 2 para 1.^{5,28,30} Porém, as faixas etárias mais avançadas, esta diferença dissipa-se devido ao aumento do número de casos de TCE por queda, cuja frequência é idêntica nos dois géneros.⁵

Nas fases aguda e subaguda após o TCE, a maioria dos estudos relata uma prevalência de hipopituitarismo pós-TCE entre 30 e 50%, apesar de terem sido descritas prevalências tão distintas como 5,4% e 90%.^{2,8,11,13,31} Porém a maioria destas disfunções é transitória, recuperando espontaneamente nos primeiros 6 meses a 1 ano após o TCE. Deste modo, as prevalências registadas na fase inicial e posteriormente na fase crónica após o TCE são muito díspares.^{7,17}

O défice de *growth hormone* (GH) é reconhecido pela comunidade científica como a disfunção hipofisária mais comum, maioritariamente como um défice isolado, quer na fase aguda quer na fase crónica.^{2,3,8,32} Relativamente à segunda disfunção mais comum, alguns estudos apresentam resultados divergentes, porém o hipogonadismo hipogonadotrófico é considerado pela maioria como o segundo défice mais frequente.^{2,8}

Nos primeiros 3 meses são habitualmente relatados défices de GH em 10 a 50% das vítimas de TCE, de *follicle-stimulating hormone* (FSH) e/ou *luteinizing hormone* (LH) em 11 a 29%, de *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) em 4 a 53%, de *thyroid-stimulating hormone*

(TSH) em 2% a 21%, alteração dos níveis de prolactina (PRL) em 4 a 48%, diabetes insípida (DI) em 4 a 26%, e déficit múltiplo em 4,5 a 8%.^{2,3,8,11,31}

Na fase crónica foram relatadas percentagens variáveis de hipopituitarismo pós-TCE, maioritariamente entre 20% e 48%, tendo sido relatados déficit de GH em 7 a 33%, de FSH e/ou LH em 2 a 22%, de ACTH em 9 a 19%, de TSH em 5 a 12%, alteração dos níveis de PRL em 4 a 11%, DI em 3 a 14%, e déficit múltiplo em 3 a 5%.^{2,3,8,11,31}

A disparidade de frequências relatadas pode estar relacionada com a variabilidade, quer das populações estudadas, particularmente em relação à gravidade e ao tipo do TCE, quer com os procedimentos diagnósticos instituídos.^{2,7,8,10,11,23,31,33-35}

X. Etiologia

O hipopituitarismo pode desenvolver-se após um TCE, independentemente da sua gravidade, apesar de geralmente ser mais frequente após um TCE moderado a grave, o risco após um TCE ligeiro a moderado é significativo.²³

O TCE pode ter múltiplas causas, sendo a principal os acidentes de viação, responsáveis por mais de 50% dos casos,^{3,36-39} outras causas importantes são as quedas (20 a 30%), e os incidentes violentos, como explosões e assaltos, (aproximadamente 20%).^{3,36,39}

Ademais, foi recentemente demonstrado que o TCE repetitivo crónico, particularmente o TCE ligado ao desporto, também pode causar hipopituitarismo.³⁶⁻⁴¹

Os desportos mais comumente associados a esta complicação são os desportos de contacto, nos quais se incluem o futebol, o hóquei no gelo e, particularmente, os desportos de combate, como o boxe e o *kickboxing*.³⁶⁻⁴¹ Tendo sido comprovada a ocorrência de TCE crónico em 20% dos *boxers* profissionais reformados.³⁶

Apesar destes desportos terem um crescente número de praticantes a nível mundial e de serem amplamente reconhecidos como causa de concussão cerebral, ou seja, causa de TCE ligeiro, nos estudos epidemiológicos estes traumatismos associados ao desporto não são geralmente qualificados como TCE, razão pela qual estes doentes não são habitualmente submetidos a avaliação da função hipofisária.³⁶

Estudos realizados por *Tanriverdi et al.*, demonstraram que o TCE crónico repetitivo ligado aos desportos de combate em praticantes amadores está amplamente associado com o desenvolvimento de hipopituitarismo, sobretudo o défice de GH isolado,^{42,43} o qual foi detetado em 45% dos *boxers* amadores e profissionais, e em 22,7% dos *kickboxers* amadores, sendo o défice de ACTH a 2ª disfunção mais comum, com uma prevalência de 9,1%.^{36,40}

Nestes estudos foi ainda identificada uma correlação negativa significativa entre os níveis de *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) e a idade dos lutadores, a duração da prática

desportiva e o número de combates. Estes resultados sugerem que o TCE repetitivo tem um efeito cumulativo, potenciando o desenvolvimento de hipopituitarismo.^{36,37,42}

Assim, conclui-se que os desportistas de combate podem apresentar um risco substancial de desenvolver hipopituitarismo pós-TCE, devendo ter-se uma especial atenção na avaliação diagnóstica deste grupo populacional.^{34,36}

XI. Fisiopatologia

Os mecanismos de lesão hipotálamo-hipofisários na sequência de um TCE não estão ainda totalmente esclarecidos, contudo pensa-se que existam múltiplos fatores envolvidos na sua etiopatogenia.^{38,43,44}

Os mecanismos fisiopatológicos podem ser meramente divididos em diretos ou primários, e indiretos ou secundários, sendo estes fenómenos que, individualmente ou em associações variáveis, irão determinar quais os eixos hormonais afetados, a gravidade da disfunção, e o seu carácter de reversibilidade ou irreversibilidade.^{38,43,44}

A hipófise é uma glândula endócrina que se localiza na sela turca, na base do crânio, encontrando-se praticamente imobilizada nesta reentrância óssea, estando ainda envolvida pela dura-máter. A glândula está separada da cavidade craniana superiormente pelo diafragma selar, que consiste numa reflexão da dura-máter, com apenas uma interrupção que dá passagem ao infundíbulo ou haste hipofisária.^{21,43,45}

O infundíbulo insere-se na face superior da hipófise, e além de ser a única estrutura que conecta a hipófise ao hipotálamo, contém o sistema porta-hipofisário, que transporta as hormonas hipotalâmicas reguladoras para a adenohipófise e a vasculariza, e os axónios dos núcleos paraventricular e supraóptico que conduzem a oxitocina e a *antidiuretic hormone* (ADH) à neurohipófise.^{21,43,45}

Devido às suas particularidades anatómicas, é compreensível que quer a hipófise, quer o hipotálamo e o infundíbulo, estejam bastante suscetíveis ao traumatismo mecânico direto, podendo sofrer lesões por estiramento, compressão, torção, cisalhamento (provocado por forças de aceleração-desaceleração rotacional, que provocam lesão axonal principalmente nas estruturas cerebrais medianas), e ainda transecção infundibular, particularmente nos casos de TCE grave com fratura da base do crânio ou da sela turca.^{3,7,13,21,30,37,38,41,46-48}

A vascularização da hipófise depende de ramos das artérias carótidas internas, contudo esta não é uniforme em toda a glândula. 70 a 90% da adenohipófise é irrigada pelos vasos porta-hipofisários longos, com origem na artéria hipofisária superior, que vão formar o sistema venoso porta-hipofisário. Menos de 30% da adenohipófise, predominantemente as porções medial e ventral, onde se inclui a *pars intermedia* e a *pars distalis*, é irrigada pelos vasos porta-hipofisários curtos, que têm origem na artéria hipofisária inferior.^{2,27,30,35,41,43,47}

Por sua vez, a porção mais periférica da glândula, onde se localizam as células lactotróficas, parece receber a maioria da sua vascularização diretamente a partir dos vasos capsulares,¹³ e a neurohipófise e o infundíbulo são irrigados pelas artérias hipofisárias inferior e média, não estando assim dependentes do sistema porta-hipofisário.^{7,14}

Devido ao seu trajeto, a partir do espaço subaracnoideu atravessando o diafragma selar, a artéria hipofisária superior está particularmente vulnerável ao traumatismo mecânico, à oclusão por compressão, e à diminuição do fluxo sanguíneo cerebral. Distintamente, a artéria hipofisária inferior penetra na sela turca abaixo do diafragma selar, estando assim menos suscetível à lesão.^{2,7,13,27,35,40,41,43,47}

Por este motivo, as distintas zonas da hipófise apresentam suscetibilidade diferente à lesão vascular. Assim a neurohipófise, a *pars distalis* e a *pars intermedia*, incluindo as células corticotróficas e tirotrólicas, são menos suscetíveis à lesão, pois recebem vascularização da artéria hipofisária inferior, enquanto a *pars tuberalis* e a porção lateral, onde se encontram as células somatotróficas e uma fração considerável das células gonadotróficas, estão dependentes da artéria hipofisária superior, estando portanto mais vulneráveis.^{3,7,8,13,27,30,40}

A lesão vascular parece ser o mecanismo predominantemente implicado na lesão hipofisária aguda e subaguda, provocando isquemia, e conseqüentemente, necrose glandular localizada ou generalizada, de acordo com a extensão da lesão.^{13,30,37,44,46}

A teoria vascular é apoiada pelos achados estruturais identificados em RM, realizadas quer na fase aguda, quer na fase crónica após o TCE,⁴³ e pelo padrão epidemiológico dos défices hormonais, ou seja, a maior prevalência de disfunção somatotrófica e gonadotrófica, e a nível hipotalâmico dos neurónios produtores de *growth hormone releasing hormone* (GHRH).⁴⁷

Estudos necróticos de vítimas de TCE sustentam a hipótese de as lesões traumáticas e vasculares diretas serem os principais mecanismos lesionais na fase aguda, tendo sido evidenciadas lesões estruturais do complexo hipotálamo-hipofisário com uma frequência variável entre 26 e 86%.^{3,7,8,37,43}

Em estudos *post-mortem* realizados por *Ceballos et al.* e por *Kornblum e Fisher*, foi identificada hemorragia capsular peri-hipofisária em 59%, hemorragia da neurohipófise em 31%, necrose da adenohipófise em 22%, necrose infundibular em 3%, e um caso de secção parcial da haste hipofisária. Foi ainda relatada uma prevalência de necrose da adenohipófise de 35% no grupo de indivíduos que sobreviveram pelo menos 12 horas após o TCE, correspondendo o padrão de necrose nestes doentes ao território vascularizado pelos vasos porta-hipofisários longos, enquanto o território suprido pelos vasos porta-hipofisários curtos estava preservado.^{17,43}

Em concordância com estes dados, foi evidenciado em outra investigação, que a necrose hipofisária era incomum nos casos de TCE com morte imediata, contrariamente aos casos de morte ocorridos entre 3 horas e 7 dias após o TCE, nos quais se identificou uma prevalência de necrose de 43%.⁴⁴ Estes dados sugerem que um número significativo dos casos de necrose isquémica é provocado por mecanismos secundários, e não por lesão vascular direta.

Num estudo necrótico de 106 vítimas de TCE, realizado por *Crompton et al.*, foram documentadas lesões isquémicas ou hemorrágicas hipotalâmicas em 42%, e hipofisárias em 28% dos casos.^{43,48} Outros estudos reportam lesão hipotalâmica em cerca de 30% dos doentes com hipopituitarismo pós-TCE, o que acarreta o défice de hormonas reguladoras e das

hormonas neurohipofisárias, habitualmente libertadas por esta glândula, levando ao desenvolvimento de hipopituitarismo, mesmo na ausência de lesão hipofisária.^{44,49}

Os valores basais de PRL podem ser um indicador do grau de lesão hipofisária e hipotalâmica. Pois, graças à sua localização periférica, os lactotrofos são geralmente preservados aquando da necrose adenohipofisária. Assim, uma diminuição dos seus níveis basais, com ausência de resposta à thyrotropin-releasing hormone (TRH), indicia necrose adenohipofisária extensa, porém este achado é raro.³ Ademais, visto que a PRL é a única hormona cuja libertação é tónicamente inibida pelo hipotálamo, através da libertação de dopamina, o surgimento de hiperprolactinémia é sugestivo de lesão hipotalâmica.^{3,40}

Os principais mecanismos de lesão secundária na fase aguda, sobretudo nas primeiras 72 horas, são alterações frequentemente concomitantes com o TCE, e que provocam secundariamente lesão celular isquémica.^{3,24,37,38,44,46,48} Estes incluem a hipotensão arterial (pressão arterial sistólica (PAS) <90 mmHg), o choque sistémico com vasoespasmo da circulação porta-hipofisária,⁴⁴ a hipoxia (pressão parcial de oxigénio (PaO₂) <60 mmHg e/ou saturação de oxigénio (SaO₂) <90%), a anemia severa (hematócrito <25%), o edema cerebral ou hipotálamo-hipofisário, a hipertensão intracraniana, a hemorragia subaracnoideia, subdural ou intrasselar com efeito de massa, que provocam compressão da glândula e das estruturas vasculares.^{7,24,41,45}

Nos dias e semanas seguintes ao TCE, a morte neuronal vai prosseguir de forma acelerada, devido à disfunção energética, ao stresse oxidativo, à toxicidade neuroexcitatória, provocada pelo excesso de glutamato, lactato e adenosina, e à inflamação local, culminando posteriormente, em fibrose hipotálamo-hipofisária. O desenvolvimento deste processo inflamatório é mediado por aminoácidos, óxido nítrico, radicais livres de oxigénio, e interleucinas, sobretudo interleucina 6 (IL-6), 1 β (IL-1 β), 8 (IL-8) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que podem ser produzidas localmente pelos neurónios, pelas células gliais e pela

microglia, ou podem ter origem sistêmica, atingindo a circulação cerebral devido à disrupção da barreira hematoencefálica (BHE) nos TCE moderados a graves.^{2,17,37,38,40,47,50}

Recentemente, a ativação da via do complemento foi também associada ao desenvolvimento de lesão do sistema nervoso central (SNC) após um TCE.²

Apesar de os neurónios lesados tentarem manter a estabilidade membranar através do influxo de catiões, particularmente o cálcio, este acumula-se nas mitocôndrias, limitando o potencial da célula em produzir energia. É necessária uma grande quantidade de energia para manter a integridade das bombas sódio-potássio assim, quando o limite energético é atingido, o neurónio perde a estabilidade membranar e, entra em apoptose.²¹

A própria disfunção hormonal não corrigida, inclusive os défices não considerados essenciais à sobrevivência do organismo nas fases aguda e subaguda, podem ter um efeito sinérgico no desenvolvimento de lesão hipofisária, com consequências a curto e a longo prazo.^{24,35,51}

Este efeito sinérgico deve-se, nomeadamente, à alteração do nível basal de cortisol, que causa instabilidade hemodinâmica, hipoglicémia, hiponatrémia, e hipotensão rapidamente progressiva, que secundariamente agravam e/ou provocam lesão cerebral.^{23,35,52}

O défice de hormonas sexuais, particularmente estrogénios, progesterona e testosterona, acarreta a perda da sua ação neuroprotetora, já demonstrada em estudos animais, que consiste na redução do edema cerebral, na modulação da cascata inflamatória, e na inibição da apoptose.^{24,35,53} Ademais, a testosterona tem ainda um efeito anabólico, essencial na fase aguda após o TCE.²⁴ A hiperprolactinémia também pode levar à perda desta neuroprotecção, pois provoca hipogonadismo secundário, através da redução da secreção de LH e FSH por inibição da GnRH, e porque bloqueia a estimulação da secreção testicular de testosterona pela LH.⁴⁰

No SNC existem recetores de GH e de IGF-1 em número abundante, estando a GH envolvida na reatividade e no tónus vasculares, e ainda nos processos de reparação celular. Adicionalmente, a IGF-1 parece estar relacionada com o processo de remielinização, e com a prevenção da desmielinização, contudo não foi ainda esclarecida a sua ação na fase aguda após a lesão axonal.²⁴

Um outro mecanismo secundário de lesão, que não deve ser menosprezado, é o efeito da medicação e dos procedimentos terapêuticos instituídos nos doentes após o TCE, pois podem provocar e/ou exacerbar a lesão hipofisária, ou podem simular um défice hormonal caso bloqueiem o eixo neuroendócrino.^{3,24}

É fundamental salientar, que a maioria dos estudos nos quais se baseiam as teorias fisiopatológicas foram realizados em casos de TCE mortais, nos quais ocorrem comumente lesões cerebrais extensas e alterações sistémicas agudas, pelo que é difícil extrapolar se estes mecanismos serão os mesmos implicados no desenvolvimento de hipopituitarismo nos TCE não mortais.⁴⁸

Ademais, os mecanismos fisiopatológicos não foram ainda comprovados por estudos experimentais ou clínicos, pelo que se desconhece a sua real importância no desenvolvimento de hipopituitarismo pós-TCE, sobretudo quando a disfunção hipofisária surge tardiamente.^{2,4,38}

Estudos clínicos prospetivos de seguimento após o TCE mostraram que os défices hormonais hipofisários têm tendência a melhorar ao longo do tempo na maioria dos doentes com hipopituitarismo pós-TCE ligeiro a moderado, podendo mesmo ocorrer recuperação espontânea em cerca de 50% dos casos.^{4,8,23,45,50} Contrariamente, nos TCEs graves com conseqüente hipopituitarismo múltiplo ou panhipopituitarismo, os défices são habitualmente permanentes.⁸

A recuperação funcional pode dever-se à regeneração dos vasos porta-hipofisários lesados, e à subsequente regeneração tecidual, cuja ocorrência foi provada em estudos *post-*

mortem através da identificação de células em mitose, e de padrões de repopulação na adenohipófise.^{12,21} Todavia, a temática da regeneração neuronal é bastante controversa, pois apesar de ser comumente aceita a hipótese de que os neurónios peri-lesionais podem regenerar a sua estrutura axonal, desconhece-se se ocorre recuperação funcional concomitantemente.¹⁷

Ainda que a recuperação funcional seja possível, verificou-se que em alguns casos a disfunção hipofisária se mantém, e pode mesmo agravar em alguns casos, podendo até surgir hipopituitarismo de novo numa fase crónica, ou seja, mais de três meses após o TCE.^{4,7,8,23,45,50}

As alterações dinâmicas da função hipofisária são mais frequentes nos primeiros 6 meses após o TCE.²³ Contudo, *Lieberman e Gunn* relataram casos de doentes que desenvolveram hipopituitarismo vários meses a vários anos após o TCE, sendo os défices de GH e ACTH os mais frequentemente diagnosticados.^{7,21,23,33,51}

Numa investigação clínica prospetiva realizada por *Tanriverdi et al.*, na qual foram avaliados doentes no primeiro, no terceiro e no quinto ano após o TCE, foi identificado défice de TSH em 4%, défice de FSH/LH em 8%, défice de ACTH em 16%, e défice de GH em 44% dos doentes no primeiro ano de seguimento. No terceiro ano de seguimento, foram identificados apenas 4 casos de défice de GH, correspondendo a uma prevalência de 23%, e tendo ocorrido resolução espontânea dos restantes casos. No quinto ano de seguimento foi identificado um caso de défice de ACTH, que não tinha sido identificado previamente, tratando-se de um caso de disfunção hipofisária de novo, e foram ainda identificados 7 casos de défice de GH, tendo sido concluído, após uma avaliação individual comparativa do défice de GH no primeiro e quinto anos após o TCE, que 2 destes eram défices de novo.⁴

Estas alterações dinâmicas da função hipofisária a longo prazo apontam para a existência de mecanismos tardios de degeneração neuronal e, conseqüente hipopituitarismo crónico.^{4,8} Estes mecanismos consistem, provavelmente, em processos de autoimunidade e/ou

neuroinflamação progressivos, despoletados pelo TCE, e que irão desencadear involução e/ou atrofia graduais das estruturas hipotálamo-hipofisárias.^{4,41,45}

Num estudo realizado por *Schneider et al.*, demonstrou-se que 80% dos doentes com hipopituitarismo pós-TCE evidenciavam alterações hipofisárias nas RM realizadas na fase crónica, comparativamente com apenas 29% nos doentes sem hipopituitarismo pós-TCE.⁴³ As alterações encontradas consistiram em diminuição do volume da hipófise, aracnoidocelo selar, hipófise com heterogeneidade de sinal, défices de perfusão, e ausência de sinal da neurohipófise.⁴³

Pensa-se que os mecanismos de autoimunidade e/ou neuroinflamação estarão implicados sobretudo nos casos de hipopituitarismo crónico após um TCE ligeiro a moderado, incluindo-se neste grupo os casos de TCE ligado aos desportos de contacto. Porque se constatou que nos doentes que sofreram TCE grave, a disfunção hormonal diagnosticada no primeiro ano após o TCE persiste ao fim de 5 anos de seguimento, habitualmente sem o surgimento de novos défices.^{2,4,23,37}

Assim, hipotetiza-se que as alterações isquémicas e necróticas a nível hipotálamo-hipofisário, decorrentes do TCE, desencadeiem a exposição de antigénios, podendo despoletar uma cascata de alterações vasculares, histopatológicas e inflamatórias, que favorecem a ativação do sistema imunitário, que poderá desencadear disfunção hipofisária posteriormente.^{37,50,54}

Estudos recentes demonstraram o surgimento de imunoglobulinas G (IgG) contra neurónios lesados, em ratos adultos após a ocorrência de lesão cortical, e que podem estar envolvidos nos processos de fagocitose e eliminação de neurónios lesados. E ainda, anticorpos autorreativos contra neurónios e lâmina basal, no soro de ratos submetidos a TCE experimental, que parecem estar envolvidos na degeneração neuronal tardia.^{4,37,50}

Além destes achados, num estudo clínico realizado em 2008 por *Tanriverdi et al.*, evidenciou-se uma associação significativa entre a positividade dos *antipituitary antibodies* (APA) e o desenvolvimento de hipopituitarismo 3 anos após o TCE. Tendo sido identificados APA em 44,8% dos doentes que sofreram TCE, os quais não foram identificados em nenhum dos controlos, e foi demonstrado que o *ratio* de desenvolvimento de disfunção hipofisária pós-TCE era significativamente maior nos doentes APA positivos (46,2%), comparativamente com os doentes APA negativos (12,5%), existindo uma associação significativa entre a positividade dos APA e o hipopituitarismo pós-TCE com *OR*:2,25.^{2,37,40,41} Contudo, não foi encontrada associação entre o hipopituitarismo pós-TCE e a positividade para *antihypothalamus antibodies* (AHA) neste estudo.³⁷

Num estudo de 2013 de *Tanriverdi et al.*, apesar de não se ter encontrado uma associação positiva significativa entre a positividade dos APA e AHA e o desenvolvimento de hipopituitarismo 5 anos após o TCE, foi demonstrada uma relação significativa entre doseamentos de APA e AHA fortemente positivos, com títulos entre 1/16 e 1/128, e o desenvolvimento de hipopituitarismo, comparativamente com doentes com doseamentos de APA e AHA baixos (títulos de 1/8) ou negativos, com uma *OR*:8,5 para os APA, e uma *OR*:5,3 para os AHA. Verificando-se que os doentes com títulos de APA e AHA elevados têm uma probabilidade relativa de desenvolver hipopituitarismo pós-TCE oito vezes superior, e cinco vezes superior, que os doentes com títulos baixos, respetivamente.^{4,8,50}

Adicionalmente, os doentes com hipopituitarismo persistente tinham títulos de autoanticorpos elevados aos 3 e 5 anos de seguimento, enquanto os doentes que recuperaram a função hipofisária tinham títulos de autoanticorpos baixos ou negativos.⁴ Concluindo-se assim que a evolução da função hipofisária tem relação com os títulos de autoanticorpos.⁵⁰

Num outro estudo, também realizado por *Tanriverdi et al.* em 2010, foi pesquisada a presença de APA e AHA em praticantes de boxe amadores reformados e em atividade, tendo

sido identificados AHA em 21,3% e APA em 22,9% dos indivíduos em estudo, não tendo sido identificados autoanticorpos nos controles.^{2,37,40,41}

Foi também identificada uma prevalência de hipopituitarismo significativamente superior nos lutadores AHA positivos (46,2%), comparativamente com os lutadores AHA negativos (10,4%).⁴¹ Porém, não foi identificada uma diferença significativa na prevalência de hipopituitarismo entre os lutadores APA positivos e negativos, contrariamente aos resultados observados em outros estudos após TCE não ligados ao desporto.^{37,41}

Neste estudo, constatou-se ainda que a prevalência de disfunção hipofisária era significativamente maior nos lutadores reformados, assim como a positividade de AHA (29,4%), comparativamente com os lutadores ativos (18,1%), estando os títulos de AHA mais elevados associados a uma idade de reforma mais tardia, o que reforça a relevância do TCE repetitivo crónico no desenvolvimento de disfunção hipofisária.³⁷

Um achado interessante no estudo de *Tanriverdi et al.* de 2010 com praticantes de boxe amadores, consiste na evidência de uma elevada prevalência de casos de défice de GH e de ACTH, e a ausência de casos de DI, nos lutadores AHA positivos, o que indicia que estes autoanticorpos podem ser específicos para os axónios produtores de GHRH e corticotropin-releasing hormone (CRH), podendo ser o padrão de TCE e as diversas lesões que dele decorrem, o fator responsável por esta especificidade. Contudo são necessários mais estudos para clarificar esta relação causa-efeito.³⁷

Assim, tal como nos casos de hipopituitarismo seletivo idiopático e de causa autoimune, grupos celulares específicos parecem ser afetados mais precocemente, pode presumir-se que os APA e AHA decorrentes do TCE possam também ser dirigidos, o que pode explicar a variabilidade na prevalência dos défices hormonais hipofisários crónicos.^{2,50}

Apesar de a natureza, o mecanismo de ativação e a importância clínica e fisiopatológica dos autoanticorpos serem ainda controversas, estes são considerados como marcadores de

disfunção hipofisária no seguimento dos sobreviventes de TCE, particularmente quando presentes com títulos séricos elevados.^{37,41} Assim, pondera-se que os títulos de autoanticorpos possam ter um papel progressivamente relevante no seguimento de longa duração dos doentes que sofreram TCE, pelo que pode considerar-se como uma hipótese promissora a utilização do doseamento dos APA e AHA na monitorização a longo prazo, e na predição da disfunção hipofisária pós-TCE.⁴ Deste modo, são ainda necessários mais estudos prospetivos que comprovem esta associação entre a presença de APA e AHA e o desenvolvimento de hipopituitarismo pós-TCE.^{39,41}

XII. Fatores de risco

Apesar da discordância em relação aos fatores que predisõem ao hipopituitarismo pós-TCE, alguns fatores têm vindo a ser indicados como preditores do desenvolvimento de hipopituitarismo com maior fiabilidade, pois revelaram ter significância em análises de regressão logística, designadamente a evidência imagiológica de lesão axonal difusa, a fratura da base do crânio, e a idade avançada, sendo recomendada a avaliação da função hipofisária na sua presença.^{8,41,43,44,48,49,53,55}

Vários estudos clínicos demonstraram que o grau de lesão cerebral, identificado nas TC-CE realizadas na fase aguda pós-TCE, tem influência na prevalência de disfunção hipofisária.^{43,45,51} É, inclusivamente, sugerido por alguns autores, como o fator de risco mais fortemente preditivo de hipopituitarismo.^{43,45} Contudo, outros autores não consideram que seja um fator preditivo independente.²⁴

Num estudo de *Park et al.*, comparou-se a prevalência dos défices dos eixos adenohipofisários em dois grupos de doentes com evidência de lesão axonal com gravidade diferente, sendo a prevalência significativamente superior nos doentes com lesão axonal difusa. Identificaram-se as seguintes prevalências, nos doentes com lesão axonal difusa e focal respetivamente: défice de GH 23,8% vs 16,6%; défice de LH e/ou FSH 23,8% vs 12,5%; défice de ACTH 19% vs 8,3%; e défice de TSH 9,5% vs 4,1%.⁵¹

Todavia, outros autores sublinham o facto de, apesar de a lesão cerebral grave estar frequentemente associada ao desenvolvimento de hipopituitarismo, esta não é uma condição essencial ao desenvolvimento desta patologia.^{43,45}

Relativamente à associação da gravidade do TCE, estimada através da ECG, com o desenvolvimento de disfunção hipofisária, os resultados são muito contraditórios. Existem diversos estudos que afirmam que o aumento da gravidade está diretamente relacionado com o

número de casos de hipopituitarismo.^{21,33,35,41,48,49,53,56} Todavia, outros referem não existir uma correlação significativa.^{12,33,40,44,47,49,51,57}

A inconsistência dos resultados entre os diversos estudos pode dever-se à ausência de homogeneidade na distribuição relativa da gravidade dos TCE,⁵⁶ tendo sido inclusivamente realizados estudos que incluíram apenas doentes após TCE moderado a grave, e ainda à falta de consenso na definição dos critérios de gravidade do TCE.¹³

Portanto, apesar de a maioria dos casos de hipopituitarismo pós-TCE terem sido diagnosticados após TCE graves, o hipopituitarismo também pode surgir após um TCE ligeiro a moderado, o que aponta para a existência de fatores de vulnerabilidade individuais.³⁸

Alguns autores acrescentam que além da lesão axonal difusa e da fratura da base craniana, também o aumento da pressão intracraniana,^{24,55,56} e outros achados na TC-CE, estão associados à gravidade do TCE, e se relacionam com o aumento do risco hipopituitarismo. Os sinais de lesão cerebral na TC-CE, descritos como estando associados ao aumento de risco de hipopituitarismo pós-TCE são: o edema cerebral difuso,^{24,41,45,46,55,56} as contusões múltiplas,^{24,43,45} o hematoma cerebral ou subdural,^{24,43,45} a hemorragia cerebral, subaracnoideia, hipotalâmica, ou hipofisária,^{24,43,45} a compressão da cisterna basilar,^{24,45} um desvio da linha média superior a 4mm,^{24,45} as hemorragias punctiformes difusas (consistentes com lesão por cisalhamento),^{24,45} e as fraturas cranianas ou da face.^{24,45}

A identificação destes sinais indiretos de gravidade do TCE, como preditores independentes de gravidade, está em conformidade com o mecanismo etiológico proposto atualmente que inclui mecanismos de lesão diretos e indiretos no desenvolvimento de hipopituitarismo pós-TCE.⁵⁶

Todavia, a inespecificidade dos achados da TC-CE, e a sua diminuta correlação com o grau de lesão hipofisária, pode indiciar a necessidade de utilizar um método de neuroimagem

de alta resolução, como a RM, de modo a identificar sinais de disfunção hipofisária, e compreender a fisiopatologia lesional, de forma mais eficiente.²⁴

A RM é um exame de diagnóstico mais sensível e específico, porém é mais demorada e a sua disponibilidade é menor, sobretudo em situações de emergência.^{30,49} Ainda assim, este exame pode adicionar dados importantes, como o aumento do tamanho da hipófise comparativamente com controlos, pequenas hemorragias e enfartes, alterações do sinal, e transecção completa ou parcial da haste hipofisária.^{30,43,54}

Adicionalmente, a tomografia por emissão de positrões (PET) pode também ser útil no diagnóstico de lesão hipotálamo-hipofisária, identificando assimetrias de captação e hipometabolismo.⁴⁷

É fundamental, ressaltar que podem existir lesões hipotálamo-hipofisárias macroscópicas minor e microscópicas, que podem causar hipopituitarismo, apesar de não serem visíveis nos exames neurorradiológicos convencionais.²¹ Portanto, a ausência de lesão visível não exclui uma lesão hipotálamo-hipofisária,⁵⁶ devendo ter-se sempre em conta a clínica do doente como o fator preponderante no diagnóstico e na tomada de decisões.⁴⁹

Outro indicador de gravidade que tem sido apontado por alguns estudos como estando associado a um risco elevado de desenvolver hipopituitarismo é a necessidade de hospitalização após o TCE.³²

Dada a proximidade da hipófise à base do crânio, uma fratura da base craniana, particularmente a nível da fossa hipofisária, acarreta invariavelmente um risco elevado de lesão da glândula.^{49,54} Ademais, o diagnóstico de lesão de estruturas peri hipotálamo-hipofisárias, como o nervo e o quiasma óticos, tem sido considerado como um sinal indireto de lesão hipotálamo-hipofisária.⁴⁹

Pensa-se que a associação entre o aumento da idade e o aumento do risco de hipopituitarismo se deve à diminuição da neuroplasticidade e da capacidade neuroregenerativa

decorrentes do envelhecimento, sugerindo alguns autores que este decremento tem também um impacto negativo na recuperação da função hipotálamo-hipofisária destes doentes.^{35,49}

Relativamente aos fatores de risco para isquémia, frequentemente concomitantes com o TCE na fase aguda, designadamente a hipotensão, a hipoxia, e a anemia, alguns autores defendem o aumento do risco de hipopituitarismo associado a estas condições,^{30,44,49,55} contudo esta associação não foi atestada em estudos de grande dimensão.^{24,43,49}

Num estudo de *Renner et al.*, identificou-se uma influência do género no desenvolvimento da disfunção hipofisária, sendo as alterações hormonais mais frequentes no género masculino, sobretudo o hipogonadismo hipogonadotrófico, e com exceção do hipotiroidismo secundário que foi mais frequentemente detetado nas mulheres, estando estas diferenças provavelmente relacionadas com o efeito neuroprotector mais significativo das hormonas sexuais femininas.⁵³ Contudo, não existiu correlação entre a insuficiência hipofisária e o género na regressão logística multivariável,⁵³ o que também não foi evidenciado na maioria dos estudos.^{35,51,56} Ademais, mesmo que venha a provar-se que as hormonas sexuais femininas têm um efeito neuroprotetor mais potente, estas diferenças podem não se evidenciar clinicamente devido à supressão do eixo gonadotrófico na fase aguda após o TCE.⁵³

Atualmente reconhece-se que os polimorfismos genéticos podem ter um papel relevante na suscetibilidade e no prognóstico das patologias do SNC, particularmente os polimorfismos da apolipoproteína E (APOE).^{38,41}

A APOE é uma proteína codificada por um gene com 3 alelos primários ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$), e é abundante na região hipotálamo-hipofisária.⁴¹ Tendo já sido demonstrado que esta proteína está envolvida no transporte e metabolismo lipídicos a nível do SNC, tendo uma função importante na reparação e regeneração neuronais, sobretudo após lesão.^{38,41} Adicionalmente, evidenciou-se que ocorre um aumento da síntese de APOE no SNC após um TCE,

possivelmente com o intuito de reduzir a neuroinflamação decorrente da lesão neuronal, e assim limitar o processo de lesão secundária.³⁸

Os estudos realizados têm vindo a demonstrar uma ação divergente das APOE $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. A APOE- $\epsilon 3$ tem sido associada ao aumento da disseminação e ramificação dos prolongamentos neuronais, e a uma inibição eficiente da neuroinflamação pós-lesional, porém a APOE- $\epsilon 4$ parece ser menos efetiva nestes processos, estando assim a sua expressão associada a um pior prognóstico após uma lesão cerebral.^{38,41}

Uma característica dos polimorfismos genéticos consiste na variabilidade da sua predominância geográfica, especificamente em relação à APO-E, o genótipo mais frequente é APOE- $\epsilon 3/\epsilon 3$ na população em geral, e em particular nas populações Europeia, Norte Americana e Chinesa, sendo o genótipo APOE- $\epsilon 4/\epsilon 4$ raro.³⁸

Num estudo preliminar, *Tanriverdi et al.* investigaram a relação entre os polimorfismos da APOE e o hipopituitarismo pós-TCE, tendo sido identificada uma menor prevalência de hipopituitarismo nos doentes com perfil genético APOE3- $\epsilon 3/\epsilon 3$ (17,7%), comparativamente com doentes sem este perfil (41,9%), com *OR*:0,29, que se traduz numa probabilidade relativa de desenvolver hipopituitarismo pós-TCE 0,29 vezes inferior nos doentes com genótipo APOE3- $\epsilon 3/\epsilon 3$.^{38,40,41} Ademais a percentagem de doentes com genótipo APOE3- $\epsilon 3/\epsilon 3$ é significativamente maior nos doentes que não desenvolveram hipopituitarismo pós-TCE (82,3%), comparativamente com os doentes que desenvolveram hipopituitarismo pós-TCE (17,7%).³⁸

Estes resultados sugerem que o genótipo APOE3- $\epsilon 3/\epsilon 3$ é um fator preditivo negativo relevante, estando associado a um menor suscetibilidade da hipófise à lesão pós-TCE e, conseqüentemente, a um menor risco de hipopituitarismo pós-TCE, decorrentes da maior efetividade desta isoforma na modulação da neuroinflamação e na reparação neuronal.³⁸

No mesmo estudo, foi ainda evidenciada uma prevalência de disfunção hipofisária superior nos portadores APOE4 (35,7%), incluindo $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ e $\epsilon 4/\epsilon 4$, comparativamente com os doentes não portadores APOE4 (24,1%). Apesar de esta diferença não se ter demonstrado estatisticamente significativa, possivelmente devido ao número limitado de indivíduos com este genótipo na amostra populacional estudada, concluiu-se que o risco de desenvolver hipopituitarismo pós-TCE era ligeiramente superior nos indivíduos portadores APOE4, estando a presença deste genótipo associada a um pior prognóstico pós-TCE.^{38,41}

Apesar dos resultados promissores dos estudos realizados, são necessários mais estudos para esclarecer o mecanismo de ação desta proteína, e o seu papel no desenvolvimento do hipopituitarismo pós-TCE.^{38,39,41}

Devido à carência de estudos que abordem a temática do hipopituitarismo pós-TCE, existe pouca informação relativamente ao fatores de risco associados a esta patologia ademais, existe bastante controvérsia em relação aos dados atuais, devido às diversas variáveis associadas a estes estudos.^{13,43} De modo que, é difícil comparar os resultados e obter conclusões fidedignas, sendo difícil estratificar e agrupar os doentes de acordo com o risco, de modo a proceder a uma abordagem mais direcionada e custo-efetiva.

XIII. Semiologia

Os sintomas de hipopituitarismo pós-TCE podem surgir precoce ou tardiamente após o TCE, dependendo dos défices existentes e da sua gravidade, porém a maioria das síndromes clínicas tem um curso insidioso.^{13,38,47,48} Ademais, a maioria dos sintomas são inespecíficos, sendo frequentemente desvalorizados e/ou confundidos com a síndrome pós-concussional e as sequelas do TCE, quer na fase aguda, quer na fase crónica.^{7,13,21,35,48,58}

A síndrome pós-TCE tem sido descrita como um conjunto de alterações neuropsiquiátricas difíceis de objetivar, que inclui sintomas afetivos, cognitivos, e somáticos.^{29,34,35,44,48,58} Este quadro é facilmente sobreponível com o hipopituitarismo pós-TCE, sobretudo com o défice de GH.^{13,34,35,44-46,48,51,59,60} De modo que é possível que algumas destas alterações atribuídas ao próprio TCE, possam ser, na verdade, provocadas por um hipopituitarismo não diagnosticado.^{29,44,48}

O défice de GH no adulto é uma entidade clinica bem estabelecida mas pouco específica, que se associa a alterações da composição corporal, da condição física, e da função neuropsicológica, e ainda ao aumento do risco de obesidade, osteoporose, patologia cardio e cerebrovascular, com consequente diminuição da qualidade de vida e da sobrevivência.^{8,13,57}

Em termos orgânicos esta síndrome caracteriza-se por fadiga crónica, alteração do perfil lipídico, com aumento do colesterol LDL e dos triglicéridos e diminuição do colesterol HDL, aumento dos níveis de leptina, aumento da percentagem de massa gorda, diminuição da massa magra, diminuição da densidade mineral óssea, e diminuição da força e da resistência musculares, que vão provocar uma diminuição da capacidade aeróbia, um agravamento da aterosclerose, e disfunção cardíaca.^{3,4,8,11,13,40,42,45,51,60}

As alterações neuropsicológicas constituem um conjunto de manifestações muito heterogéneo, compreendendo alterações cognitivas, psicossociais e psiquiátricas. Relativamente aos défices cognitivos, tem sido observado um decréscimo da atenção, da

memória, da capacidade e da rapidez de reação. As manifestações psiquiátricas e psicossociais incluem sintomas depressivos, labilidade emocional, somatização, ansiedade, alterações comportamentais, distúrbios do sono, disfunção sexual, e isolamento social.^{3,8,11,13,40,42,45,51,60}

Após o TCE, os défices de ACTH e ADH são as situações mais graves e potencialmente fatais, nas quais se tem de intervir de imediato. Deste modo é importante reconhecer as manifestações destes quadros, para que se faça o diagnóstico clínico rapidamente.^{6,13,23,49,55}

O TCE pode desencadear duas disfunções agudas da hipófise posterior distintas, por um lado pode desencadear um quadro de DI, que se caracteriza por sede intensa concomitantemente com poliúria, podendo mesmo ocorrer desidratação e alterações neurológicas, devido à hipernatrémia. Alternativamente, pode causar uma síndrome de secreção inapropriada da ADH (SIADH), na qual se objetiva uma oligo/anúria e, existe o risco de edema cerebral devido à hiponatrémia, com o conseqüente risco de convulsões.^{6,21}

Por seu turno, o défice de ACTH pode despoletar uma insuficiência cortico suprarrenal aguda, que pode manifestar-se inicialmente por um desequilíbrio tensional com tendência para hipotensão grave, hipotensão ortostática, náuseas, vômitos, diarreia, e fraqueza muscular. Quando o défice é ligeiro pode causar um quadro insidioso de insuficiência cortico suprarrenal secundária crónica, que se manifesta por letargia, fadiga, diminuição da capacidade aeróbia, apatia, depressão e isolamento social.^{3,6,21,24,40,60}

Na fase aguda podem surgir sintomas precoces que indiciam o desenvolvimento de hipotiroidismo secundário grave, nomeadamente a intolerância ao frio, a anergia, a astenia, a fraqueza muscular, a obstipação, e a bradicardia, que pode mesmo culminar em falência cardíaca.³ Porém, as manifestações clínicas são geralmente mais insidiosas e menos evidentes, incluindo aumento ponderal, dislipidémia, pele e cabelo secos e frágeis, alteração da voz, fadiga crónica, dores osteoarticulares, irregularidades menstruais, infertilidade, diminuição da libido,

e alterações neuropsiquiátricas, como distúrbios cognitivos, da memória, da concentração, e do sono, depressão, e psicose.^{3,21,40,60}

O hipogonadismo hipogonadotrófico habitualmente só se manifesta na fase crónica, podendo provocar infertilidade, astenia, distúrbios do humor, do comportamento e do sono, osteopenia, sarcopenia, fraqueza muscular, e ainda sintomas específicos de cada género. No género masculino pode ainda surgir diminuição da libido, disfunção erétil, ginecomastia, diminuição da pilosidade, anemia, e alterações da coagulação. No género feminino podem surgir irregularidades menstruais, amenorreia e dispareunia. Além disso o hipogonadismo hipogonadotrófico foi recentemente associado ao aumento do risco cardiovascular.^{5,8,40,45,60}

A hiperprolactinémia pode provocar um quadro semelhante ao hipogonadismo hipogonadotrófico, porque reduz a secreção de gonadotrofinas, e ainda estimula o desenvolvimento mamário. A hipoprolactinémia é rara, mas tem sido associada à disfunção erétil e à ejaculação precoce no homem, e a dificuldades na amamentação na mulher.⁴⁰

XIV. Diagnóstico

A importância de estabelecer o diagnóstico de hipopituitarismo pós-TCE assenta não somente nas consequências diretas ligadas à disfunção dos eixos neuroendócrinos, mas também no impacto negativo que o hipopituitarismo tem na reabilitação e prognóstico das vítimas de TCE.^{7,13}

Apesar de a relação causal entre TCE e hipopituitarismo estar plenamente estabelecida, o estudo da função hipofisária ainda não é uma rotina na avaliação dos doentes após um TCE, sendo necessário um elevado grau de suspeição para se proceder à sua investigação.^{4,17,61}

O diagnóstico de hipopituitarismo fundamenta-se geralmente, num perfil hormonal basal, que inclui o doseamento basal das hormonas hipofisárias e das hormonas produzidas pelos seus órgãos-alvo e, se justificado, no seu doseamento após um estímulo provocatório.^{17,61}

Ademais, como referido previamente, as alterações da função hipofisária após um TCE são dinâmicas, sendo necessário avaliar a função hipofisária na fase aguda/subaguda, e na fase crónica após o TCE, pelo que os doentes devem ser integrados num plano de seguimento a longo prazo.^{6,7,23}

Idealmente dever-se-ia proceder à avaliação sistemática da função hipofisária a longo prazo em todos os doentes que sofreram TCE, independentemente do grau de gravidade deste, de modo a evitar o subdiagnóstico do hipopituitarismo pós-TCE.^{13,39} Porém, dada a incidência extremamente elevada do TCE, é necessário conceber uma estratégia seletiva que seja aplicável na prática clínica, e atinja os objetivos diagnósticos e terapêuticos, com uma relação custo-benefício favorável.^{6,13,23,32,39,56}

Porém, como ainda não existe uma estratégia de estratificação de risco definida para o hipopituitarismo pós-TCE, devido ao desconhecimento dos fatores de risco implicados, e à evolução funcional variável destes doentes, é extremamente difícil selecionar quais doentes devem ser sujeitos a rastreio e a seguimento.^{13,23}

Nas primeiras recomendações de consenso para o rastreio de hipopituitarismo pós-TCE, publicadas por *Ghigo et al.* em 2005, sugeriu-se que apenas deveriam ser sujeitos a uma avaliação basal de rotina na fase aguda, os doentes que necessitassem de internamento hospitalar na unidade de cuidados intensivos (UCI) ou na neurocirurgia, e que manifestassem alterações clínicas, como hiponatrémia ou hipotensão. Prospectivamente, todas as vítimas de TCE, independentemente da sua gravidade, deveriam ser sujeitos a uma avaliação basal da função hipofisária 3 e 12 meses após o TCE. Porém, se surgissem sintomas de hipopituitarismo esta avaliação deveria ser realizada de imediato.^{13,62}

Em 2009, a Sociedade Espanhola de Endocrinologia e Nutrição (SEEN) redigiu um documento de consenso no qual recomenda a avaliação da função hipofisária na fase aguda nas vítimas de TCE com risco elevado de desenvolver hipopituitarismo. Estando incluídos neste grupo os casos de TCE moderado a grave ($ECG \leq 13$), e os casos de TCE ligeiro nos quais exista sintomatologia suspeita de hipopituitarismo e evidência de lesão cerebral na TC-CE. Neste consenso recomenda-se ainda uma avaliação da função hipofisária entre os 3 e os 6 meses, e aos 12 meses após o TCE, nos doentes nos quais se diagnosticou disfunção hipofisária na fase aguda, nos doentes em que a recuperação funcional pós-TCE foi incompleta com manifestações clínicas compatíveis com hipopituitarismo, e nos doentes em que surgisse sintomatologia de hipopituitarismo de novo.¹⁷

Em 2011 realizou-se uma reunião de especialistas, após a qual foi sugerido o seguinte esquema diagnóstico: pesquisa de distúrbios do equilíbrio hidrossalino, da função tiroideia, e da cortisolémia na fase aguda pós-TCE, nos doentes com fatores de risco, ou seja, nos doentes que necessitaram de hospitalização durante pelo menos 24 horas, que apresentaram alterações na TC-CE, ou que manifestaram sinais clínicos suspeitos de um destes distúrbios; aos 6 meses deveriam ser avaliados apenas os doentes com manifestações clínicas suspeitas de hipopituitarismo; aos 12 meses deveria realizar-se um perfil basal completo e provas dinâmicas,

caso fosse necessário, em todos os doentes vítimas de TCE com fatores de risco; e após o primeiro ano deveria realizar-se uma reavaliação anual da função hipofisária até ao terceiro ano pós-TCE, nos casos de TCE ligeiro a moderado, quer estes tivessem algum défice hipofisário diagnosticado ou não, não sendo necessário reavaliar os doentes que sofreram TCE grave após o primeiro ano.^{32,39}

Devido à grande heterogeneidade clínica dos casos de TCE ligeiro, *Tanriverdi e Kelestimur* tentaram determinar preditores de gravidade neste grupo, na tentativa de estabelecer uma estratificação do risco de hipopituitarismo pós-TCE, e assim restringir o rastreio aos doentes que sofreram TCE ligeiro com risco aumentado de hipopituitarismo, ou seja, os casos de “TCE ligeiros complicados”, e aos casos de TCE moderado a grave.²³

Tanriverdi e Kelestimur redefiniram o conceito de “TCE ligeiro complicado”, introduzido por *Williams et al.*, como a presença de pelo menos uma das seguintes condições: necessidade de hospitalização superior a 24 horas; necessidade de monitorização em UCI e/ou necessidade de neurocirurgia; ocorrência de insuficiência cortico suprarrenal e/ou DI nas primeiras 2 semanas após o TCE; e/ou alterações anatómicas na TC-CE ou RM realizadas na fase aguda.²³

Porém, não existem recomendações de rastreio ou de seguimento definidas internacionalmente, não existindo um consenso sobre quem ou quando deve ser avaliado após um TCE, razão pela qual, frequentemente a abordagem destes doentes é realizada segundo o protocolo estabelecido pela própria instituição que acolhe o doente, ou meramente não existe uma avaliação delineada e direcionada da função hipofisária nestes doentes.⁶

É importante salientar que independentemente do esquema de diagnóstico instituído, existe uma restrição que deve ser generalizada, que consiste em a avaliação dos eixos hipotálamo-hipofisários só dever ser realizada nos doentes para os quais existe intenção terapêutica, independentemente da fase de evolução.^{23,59} Porque se um doente não vai beneficiar

da terapêutica hormonal de substituição, não se justifica a avaliação desse eixo, por exemplo, nos doentes em coma após o TCE só está indicada a substituição hormonal dos défices vitais, não se justificando a avaliação dos eixos não vitais nesta fase.^{32,39}

Apesar de não existir uma estratégia estabelecida algumas considerações são essenciais. Na fase aguda devem ser pesquisados os défices hormonais mais graves, pois podem pôr a vida dos doentes em risco caso não sejam tratados de imediato, particularmente os défices de ACTH e de ADH, sendo imperativo pesquisar as manifestações clínicas características de hipocortisolismo, DI e SIADH.^{6,13,23,49,55}

Alguns autores sugerem ainda a avaliação do eixo tirotrófico na fase aguda, visto que o hipotiroidismo pode agravar o estado geral do doente e dificultar a sua reabilitação, podendo mesmo ser mortal nos casos mais graves.^{13,59}

Adicionalmente, se existir um contexto de défice hipofisário múltiplo, deve ser realizada uma avaliação funcional completa de rastreio da função hipofisária.^{13,59}

Após a resolução da fase crítica pós-TCE e estabilização do doente, genericamente 2 semanas após o TCE, deve realizar-se um estudo mais aprofundado do eixo corticotrófico, nomeadamente através da realização de provas dinâmicas, e uma avaliação basal do eixo tirotrófico, caso os doentes tenham manifestado alterações clínicas ou laboratoriais sugestivas de disfunção destes eixos.²³ Estes estudos não devem ser realizados antes da fase subaguda, porque não existem valores de corte internacionais estabelecidos relativamente à fase aguda. Além do mais, tendo em conta o estado geral do doente na fase crítica, a realização de algumas provas, particularmente as provas dinâmicas, é desaconselhada e pode mesmo ser contraindicada.^{23,24,30}

Após a fase aguda, preferencialmente 3 a 6 meses após o TCE, deve proceder-se a uma avaliação clínica e laboratorial completas. Deve efetuar-se uma história clínica, que deve

abordar o contexto em que ocorreu o TCE, as suas características, e subsequentes complicações e/ou sequelas, um exame físico, e o estudo laboratorial da função hipofisária.^{13,23,59}

Aquando do seguimento dos doentes, entre os 3 e os 6 meses, e posteriormente aos 12 meses, a avaliação completa da função hipofisária deve incluir os doseamentos basais de TSH, tiroxina livre (T4L), PRL, LH, FSH, cortisol, IGF-1, testosterona no homem, e estrogénios na mulher, que devem ser realizados de manhã, preferencialmente por volta das 8 horas, de modo a coincidir com o ritmo circadiano neuroendócrino.^{10,23,59}

Deve ter-se em conta que a determinação das concentrações hormonais basais serve exclusivamente para rastrear uma disfunção hipofisária, não devendo ser interpretadas isoladamente como métodos de diagnóstico, devendo estabelecer-se sempre a sua correlação com a semiologia do doente.^{30,40}

Ademais, os doseamentos hormonais basais são considerados apropriados no diagnóstico provisório de alguns défices hormonais, designadamente os défices de TSH, ACTH, FSH/LH, PRL e oxitocina. Todavia, no caso particular dos défices de ADH, ACTH e de GH, a alteração dos valores basais indica somente a necessidade de estudos adicionais para se obter um diagnóstico, sendo geralmente indispensável a realização de provas dinâmicas.^{10,13,23,30,40,59}

Relativamente ao período apropriado para a avaliação funcional completa, *Tanriverdi e Kelestimur* recomendam a sua realização apenas aos 6 meses, justificando esta metodologia na dificuldade em estabelecer um diagnóstico definitivo nos primeiros 6 meses devido às frequentes alterações dinâmicas da função hipofisária.²³ Deste modo, os défices hormonais que persistem após este período inicial de 6 meses, têm uma baixa probabilidade de recuperação, devendo ponderar-se o diagnóstico de hipopituitarismo crónico.^{6,23,40}

Deve ainda realizar-se uma reavaliação completa da função hipofisária aos 12 meses após o TCE, quer exista défice hormonal ou não na primeira avaliação, de modo a investigar a

ocorrência de recuperação funcional espontânea e/ou o desenvolvimento de défices de novo.^{23,59}

Todavia, se surgirem sintomas ou sinais de disfunção hipofisária, em qualquer fase da evolução, a avaliação da função hipofisária deve ser realizada de imediato.^{13,30,59} Assim, é extremamente importante que os doentes estejam informados sobre as manifestações clínicas habituais do hipopituitarismo, e das consequências desta patologia, de modo a serem capazes de valorizar estas manifestações, e procurarem ajuda diferenciada.²³

Glynn e Agha, sugerem uma estratégia de avaliação da função ante-hipofisária após um TCE diferente, consistindo na avaliação dos eixos corticotrófico, tirotrófico e gonadotrófico entre os 3 e 6 meses após o TCE, sendo o eixo somatotrófico avaliado somente um ano após o TCE.^{34,59} Este esquema é concordante com o consenso de 2007 para o diagnóstico e tratamento do défice de GH em adultos, publicado pela *GH Reserach Society*, no qual é sugerida a avaliação do eixo somatotrófico apenas 12 meses após o TCE, tendo em conta as alterações dinâmicas deste eixo, e a frequente resolução espontânea do défice de GH pós-TCE.⁵⁷

Idealmente o seguimento deveria ser realizado durante pelo menos 5 anos contudo, devido à inexistência de estudos prospetivos em número suficiente, não existem ainda recomendações relativamente ao seguimento dos doentes após os 12 meses.^{6,23,39} Todavia, como já foi comprovado, os défices hormonais podem surgir tardiamente, inclusivamente vários anos após o TCE, sobretudo após um TCE ligeiro a moderado, estimando-se uma prevalência de disfunção hipofisária aos 12 meses variável entre 13% e 50%.^{13,23,33} Logo, é imprescindível a realização de estudos prospetivos a longo prazo, de modo a estabelecer uma estratégia de seguimento para estes doentes.^{13,23,33}

Possivelmente o método mais acessível para proporcionar o seguimento a longo prazo destes doentes, é a sua avaliação continuada pelo médico de família, devendo estes ser referenciados preferencialmente para a especialidade de endocrinologia, caso sejam detetados

indícios de hipopituitarismo.¹³ Deste modo, quando forem obtidos doseamentos hormonais basais anormais ou duvidosos, existe indicação para referenciar estes doentes, com o intuito de os submeter a uma avaliação mais especializada.^{10,13,23,30}

Apesar de geralmente os endocrinologistas não terem contacto com o doente imediatamente após o TCE, estes devem ter um papel incisivo no alerta da comunidade médica relativamente a esta patologia.¹³

Assim, apesar da atual escassez de conhecimento relativamente aos fatores preditivos do risco e da evolução do hipopituitarismo pós-TCE é necessário estabelecer uma abordagem de diagnóstico e seguimento das vítimas de TCE, a longo prazo, tendo em perspectiva uma relação custo-benefício favorável, de forma a evitar o seu subdiagnóstico assim como os gastos e intervenções desnecessários.²³

i) Avaliação do eixo corticotrófico

Na fase aguda após o TCE, habitualmente utiliza-se apenas o doseamento basal do cortisol da manhã (às 8 horas) para diagnosticar uma insuficiência cortico suprarrenal aguda, não sendo realizadas provas dinâmicas nesta fase.^{6,23,46}

Como o hipocortisolismo pode inviabilizar a recuperação dos doentes e pôr a sua vida em risco, é recomendável a monitorização seriada do cortisol da manhã na primeira semana após o TCE, mesmo que os doentes não manifestem sintomatologia.⁶

Normalmente, um valor de cortisol sérico da manhã inferior a 3,5 µg/dL ou 100 nmol/L é considerado diagnóstico de insuficiência cortico suprarrenal, contudo na fase aguda após um TCE os valores séricos de cortisol aumentam fisiologicamente em resposta às alterações do organismo, assim deve ser considerado um valor superior para o diagnóstico. Porém não existem ainda valores de referência estabelecidos para o diagnóstico de insuficiência cortico suprarrenal na doença aguda, sendo atualmente considerado como valor de corte uma cortisolémia inferior a 7 µg/dL ou 200 nmol/, não obstante, nos diversos estudos foram considerados valores de corte variáveis entre 7,2 µg/dL e 11 µg/dL.^{6,23,39,46}

Visto que não existem valores de corte estabelecidos internacionalmente e existem poucos estudos nesta área, desconhece-se a sensibilidade e especificidade dos valores de referência utilizados nos diferentes centros, e conseqüentemente o risco de falsos positivos e falsos negativos associado a esse valor. O que condiciona, em última instância, um risco elevado de sub ou sobrestimação do diagnóstico.^{6,30}

Assim, tendo em conta a variabilidade dos valores de corte aplicados, o fator mais importante na decisão diagnóstica será a correlação dos dados laboratoriais com a condição clínica do doente.⁶

Após a fase aguda, quando é detetado um valor de cortisol basal entre 3,5 µg/dL e 18 µg/dL, é aconselhável a realização de uma prova dinâmica provocatória, para confirmar ou

excluir o diagnóstico de insuficiência cortico suprarrenal secundária.^{2,6,10,13,23,39,40,59} Apenas quando o valor de colesterol não se encontrar neste intervalo se pode dispensar a realização de provas dinâmicas, considerando-se um valor inferior a 3,5 µg/dL diagnóstico de insuficiência corticotrófica, e um valor superior a 18 µg/dL, normal.³⁹

Existem diversas provas dinâmicas para avaliar o eixo corticotrófico, sendo a prova de hipoglicemia insulínica (ITT) considerado como o padrão de ouro por alguns autores, porém esta prova é usualmente mal tolerado pelos doentes.^{6,13}

As provas clássicas, designadamente a ITT e a prova do glucagon, têm como fundamento a intensa resposta do hipotálamo à hipoglicemia, e a subsequente estimulação dos eixos corticotrófico e somatotrófico em simultâneo, tendo ainda a capacidade de avaliar a função do eixo hipotálamo-hipofisário.^{2,6,11,57,59}

Todavia, devem ser evitados quando os efeitos secundários da hipoglicémia se preveem perigosos para o doente. Deste modo, estão habitualmente contraindicados nos doentes com patologia do SNC, com doença cardíaca isquémica, ou com síndrome convulsiva, pois a hipoglicemia pode despoletar convulsões. Esta contraindicação é deveras limitante após um TCE, visto que as síndromes convulsivas são uma comorbilidade frequente neste grupo populacional.^{2,6,11,13,45}

Em alternativa pode ser usada a prova de estimulação com CRH³⁰ ou ACTH sintética, a cosintropina, que têm uma aplicabilidade crescente.^{2,6,30,46}

A prova com cosintropina tem 2 versões, que diferem na concentração de cosintropina utilizada. Uma versão utiliza uma dose padrão (250 µg), e a outra uma dose baixa (1 µg). Estudos realizados até à data têm demonstrado que a prova com baixa dosagem tem vantagens no diagnóstico do défice de ACTH agudo e crónico parcial, porque nestes casos as glândulas suprarrenais ainda têm capacidade de responder à cosintropina. Contudo alguns autores

sugerem que a elevada sensibilidade da prova com baixa dosagem pode levar a uma sobrestimação do número de casos de insuficiência corticotrófica.^{6,39,46}

Nas provas dinâmicas deve ser considerado diagnóstico um pico de cortisol inferior a 18 µg/dL ou 500 nmol/L.^{2,10,59}

Porém deve ter-se em conta que quando são realizadas as provas de estimulação com cosintropina e GHRH-L-arginina em simultâneo, a resposta do cortisol pode ser inferior, podendo assim ocasionar o diagnóstico inadequado de insuficiência cortico suprarrenal secundária.⁵⁹

ii) Avaliação do eixo somatotrófico:

O nível basal de IGF-1 reflete satisfatoriamente o estado de secreção da GH, sendo útil como método de rastreio do défice de GH.^{8,10,13,30,40,51,57} Contudo não é considerado uma boa prova de diagnóstico, porque os níveis de IGF-1 podem estar diminuídos em diversas situações, e um doente com défice de GH pode ter um nível de IGF-1 normal, ou seja, este exame condiciona uma taxa elevada de falsos positivos e negativos.^{6,10,13,40,57}

Assim, um valor de IGF-1 inferior ao normal, só pode ser valorizado como indício de défice de GH na ausência de um estado catabólico, doença hepática ou terapia com contraceptivos estrogénicos orais, e após padronização em relação à idade, porque os valores basais de IGF-1 diminuem consideravelmente como o aumento da idade. Subsequentemente deve ser realizado uma prova dinâmica, para confirmar o diagnóstico.^{2,6,10,13,24,30,34,40,44,51,57,59}

Apesar de não ter uma elevada sensibilidade ou especificidade, o doseamento basal de IGF-1 é considerado altamente preditor de défice de GH, quando se deteta um valor de IGF-1 fracamente diminuído para o género e faixa etária do doente.^{40,57}

Como não existem valores de corte internacionais definidos, é considerado indiciador de disfunção somatotrófica, um valor inferior a 2 desvios padrão do valor de IGF-1 estabelecido

como normal pelo laboratório, com base numa amostra populacional significativa, para a faixa etária e género do doente.^{13,57,59}

Apenas nos casos de hipopituitarismo múltiplo, especificamente quando existe défice de outras 3 hormonas hipofisárias, é possível fazer o diagnóstico apenas com este doseamento.^{6,57,61}

Contrariamente, nos casos de hipopituitarismo múltiplo, ou nos casos com elevada suspeição clínica de défice de GH, mesmo que o valor de IGF-1 seja normal, está indicado realizar uma prova dinâmica para avaliar o eixo, pois devido à sua baixa sensibilidade, um valor normal não exclui défice de GH.^{10,13,30,40,44}

Como a secreção fisiológica de GH é pulsátil, a determinação dos seus valores basais é pouco informativa, sendo necessário utilizar provas dinâmicas provocatórias para avaliar a capacidade secretória da hipófise.^{8,11,61}

Existem várias provas dinâmicas para avaliar o eixo somatotrófico, estando a escolha da prova habitualmente dependente do método usado nessa instituição, e da preferência do médico, porém o fator de decisão deve ser sempre o perfil do doente, pois este vai condicionar a aplicabilidade e a segurança da prova.⁶

As provas provocatórias devem obedecer a duas condições, os valores basais de GH não devem influenciar os resultados pós-prova, e o intervalo estipulado para o doseamento da GH após a administração do produto estimulante deve coincidir, ou não diferir significativamente, com o pico de secreção.⁶³

De referir ainda, que independentemente do método utilizado deve ser aplicada uma padronização em relação à idade, devido às alterações fisiológicas dos valores basais de GH associadas ao envelhecimento.^{34,49}

A ITT é considerada, por vários autores, o método de eleição para o diagnóstico de défice de GH, contudo tem algumas limitações em termos de aplicabilidade, já referidas, e de

reprodutibilidade, pois os pulsos espontâneos de GH pré-prova limitam a reserva secretória pós-estímulo, sendo as provas combinadas de GHRH com arginina, piridostigmina ou com secretagogos da GH (que podem ser sintéticos como a GHRP-6 ou a hexarelina, ou naturais como a grelina), o método preferencial quando a ITT está contraindicada.^{2,6,11,13,30,57,59,61}

As provas provocatórias com GHRH atuam diretamente nos somatotrofos hipofisários, portanto devem ser evitadas nos doentes com doença hipotalâmica, porque a estimulação da síntese e secreção da GH pela GHRH, pode simular uma resposta normal da GH, originando resultados falsos negativos relativamente à função hipotalâmica, que frequentemente pode estar afetada nos doentes após um TCE.^{2,6,11,45,46,57}

A arginina atua através da inibição da somatostatina, a hormona hipotalâmica responsável pela regulação inibitória da libertação de GH pela hipófise. Foi demonstrado em diversos estudos, que a prova GHRH-arginina, além de ter uma boa reprodutibilidade inter-individual, é mais sensível e específica no diagnóstico de hipopituitarismo pós-TCE que a ITT, quando padronizada para o IMC.^{6,10,11,63}

As provas combinadas são seguras e têm elevada robustez, ou seja, têm uma elevada capacidade de distinguir indivíduos normais dos indivíduos com déficit de GH, características importantes no grupo de doentes que sofreram TCE, visto tratar-se de uma população de grande dimensão, com um risco de déficit de GH *à priori* relativamente baixo, e sem um plano terapêutico com eficácia validada. A diferença entre estas provas encontra-se na sua adequação relativamente à faixa etária, pois após os 65 anos os doentes apresentam uma baixa resposta da GH com a prova GHRH-piridostigmina. Assim, a prova GHRH-arginina é o método de eleição nesta faixa etária, uma vez que se obtém uma melhor resposta da GH.⁵⁵

Num estudo de *Castro et al.*, provou-se que a prova combinada de GHRH com hexapeptídeo libertador de GH (GHRP-6) tem potencial para ser aplicada em rastreios populacionais, porque é facilmente reprodutível, segura e rápida, podendo ser realizada

somente uma determinação do valor de GH 30 minutos após o estímulo, e não tem efeitos secundários conhecidos.⁶³ O mecanismo desta prova consiste no antagonismo da atividade da somatostatina pela GHRP-6, aumentando assim a atividade dos neurónios produtores de GHRH.¹¹

Num estudo do Departamento de Endocrinologia Médica do Hospital Universitário de Copenhaga, foi comparado o diagnóstico do déficit de GH usando a ITT *versus* prova combinada, e aplicando valores de corte locais *versus* de recomendações internacionais de referência.⁵⁵ Neste estudo concluiu-se que a prevalência é altamente dependente dos valores de corte aplicados, das provas diagnósticas utilizadas, e da utilização de provas simples apenas, ou de provas de confirmação (2 métodos alternativos, por exemplo uma ITT e uma prova combinada).⁵⁵

Relativamente aos valores de corte, identificaram uma taxa significativa de falsos positivos quando foram aplicados os valores das recomendações internacionais, sobretudo quando foram usadas provas combinadas, o que acarreta um risco elevado de estabelecer diagnósticos incorretos. A prevalência relatada utilizando um valor de corte internacional foi de 5,0% com a ITT, e de 18,9% com as provas combinadas, comparativamente com prevalências de 4,5% com a ITT, e de 11,8% com as provas combinados, usando valores de corte locais.⁵²

Esta disparidade na prevalência usando métodos distintos pode dever-se à influência do IMC na resposta da GH. Existe uma relação clara entre o aumento do IMC e o aumento do número de diagnósticos de déficit de GH, que pode ser explicada por o aumento do tecido adiposo diminuir a resposta da GH, independentemente do método diagnóstico utilizado. Contudo os valores de corte definidos para a ITT, com dose ajustada ao peso, parecem não ser afetados pela percentagem de tecido adiposo do organismo. Assim, concluiu-se que o aumento do IMC e do perímetro abdominal estão implicados no aumento do número de diagnósticos de

défice de GH incorretos, quando são usadas provas combinadas, inclusivamente após padronização dos valores de corte em relação ao IMC, podendo existir sobrestimação deste défice nas populações com excesso de peso.^{11,34,45,46,55,61}

A prova GHRH-arginina é a única prova combinada para a qual existem atualmente, valores de referência padronizados de acordo com o IMC.⁶⁴ Assim, são considerados diagnósticos picos de GH inferiores a 11 µg/L em doentes com IMC inferior a 25, inferiores a 8 µg/L em doentes com excesso de peso (IMC entre 25 e 30), e inferiores a 4 µg/L em doentes obesos (IMC igual ou superior a 30).^{10,46,57,59}

Quando são utilizadas as provas clássicas aplicando os valores de referência das recomendações internacionais, o diagnóstico de défice de GH deve ser estabelecido quando se detetarem valores de pico de GH inferiores a 3 µg/L.^{2,57,59} Quando são utilizados valores de referência locais, estes devem ser determinados através da avaliação de uma amostra significativa de controlos saudáveis da população em estudo, sendo o valor de corte definido como o valor correspondente ao percentil 2,5% para a distribuição normal dessa população.⁵⁵

A prova estimulação com glucagon geralmente é de fácil acesso e execução, económica, e bem tolerada, sendo uma alternativa viável quando a ITT e as provas combinadas não estão indicadas.^{2,6}

Assim, dadas as limitações dos exames complementares de diagnóstico e os fatores de incorreção, são necessários mais estudos de modo a estabelecer um protocolo que permita o diagnóstico seguro da disfunção do eixo somatotrófico.^{46,61}

iii) Avaliação do eixo gonadotrófico

Após um TCE, o doseamento dos esteroides sexuais plasmáticos e dos níveis de gonadotropinas, FSH e LH, e a sua correlação com o contexto clínico do doente, são suficientes para estabelecer o diagnóstico de hipogonadismo central.^{5,10}

Laboratorialmente, no género masculino, o hipogonadismo central define-se habitualmente pela diminuição dos níveis de testosterona abaixo de 3,5 µg/mL ou 12 pmol/L, valor a partir do qual se justifica normalmente a instituição de terapêutica hormonal de substituição, associado a um nível inapropriadamente baixo de gonadotropinas.^{5,10,59} A relação entre o valor de testosterona e de gonadotropinas é fundamental, sobretudo no idoso, porque à medida que o homem envelhece ocorre uma diminuição fisiológica da testosterona, de modo que se não for feito um ajuste do valor de testosterona em relação à idade, esta diminuição pode simular um caso hipogonadismo.⁴⁹

No género feminino deve ser considerado diagnóstico um valor de estradiol inferior ao normal estabelecido para a fase do ciclo menstrual em que a doente se encontra, concomitantemente com níveis inapropriadamente baixos de gonadotropinas.^{5,10,59}

A variabilidade hormonal ao longo do ciclo menstrual e a contraceção hormonal dificultam a valorização dos níveis de estradiol, pois além de ser necessário considerar diferentes valores de referência, muitas vezes não se conhece a fase do ciclo da doente, podendo ocorrer sub ou sobrevalorização destes valores.^{2,59} Deste modo, o valor das gonadotropinas e a sua correlação com o padrão menstrual da doente são os fatores determinantes no diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico.⁵⁹

Nas mulheres em idade fértil, pode não ser necessário avaliar laboratorialmente o eixo gonadotrófico, caso estas não apresentem irregularidades menstruais, pois considera-se que nestes casos o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal está preservado.⁶⁵

Aquando do doseamento dos esteroides sexuais é imprescindível atentar à concentração da *sex hormone-binding globulin* (SHBG), que pode estar diminuída na obesidade, na diabetes melitus, na síndrome nefrítica, no hipotiroidismo, na corticoterapia, e aquando do consumo de androgénios, e pode estar aumentada devido a patologia hepática, hipertiroidismo, terapêutica com antiepiléticos, e ao envelhecimento.^{11,61} Deste modo, quando se suspeitar de uma anomalia da concentração da SHBG, ou quando o valor obtido no doseamento dos esteroides sexuais se encontrar no limite inferior da normalidade, é necessário avaliar a concentração livre ou biodisponível das hormonas sexuais, de modo a eliminar este fator de incorreção.¹¹

iv) Avaliação do eixo tirotrófico

A avaliação do eixo tirotrófico após um TCE consiste geralmente no doseamento da T4 e/ou da triiodotironina (T3) totais e/ou livres, e da TSH.^{10,11,30,39}

Estabelecendo-se o diagnóstico de hipotiroidismo secundário quando se deteta um valor de T4L inferior ao valor normal de referência, na presença de um valor de TSH inapropriadamente baixo.^{10,59}

Todavia, nos casos de hipopituitarismo central parcial, os níveis de TSH podem ser normais ou mesmo elevados, o que se deve possivelmente à diminuição da bioatividade da TSH circulante, devido à sua anormal glicosilação.¹¹

Portanto, nestes casos é necessário realizar uma prova dinâmica provocatória, de modo a avaliar a função secretória da hipófise, e assim permitir o diagnóstico diferencial. Geralmente é utilizada uma prova com TRH, porém têm sido detetadas algumas discrepâncias nos resultados, sendo uma das causas já estabelecidas, a terapêutica com antiepiléticos.^{11,13}

v) Avaliação do eixo lactotrófico

Existem poucos estudos que abordem a disfunção do eixo lactotrófico após um TCE, e os resultados existentes são bastante variáveis.² Nos estudos realizados, o achado mais frequente foi a hiperprolactinemia, que está associada a lesão hipotalâmica ou do infundíbulo.¹¹

O rastreio de disfunção da secreção da PRL após um TCE consiste no doseamento dos valores basais de PRL, devendo ser sujeitos a estudo individualizado os indivíduos com valores inferiores ao valor normal de referência, ou superiores a 25 µg/L, de acordo com as recomendações de 2011 da Sociedade de Endocrinologia (*The Endocrine Society*).^{59,66}

vi) Avaliação da neurohipófise

Na fase aguda deve suspeitar-se de DI nos doentes com poliúria (diurese >3,5 L/24 h), sendo o diagnóstico estabelecido com base na presença de hipernatremia (Na^+ >145 mEq/L), e/ou hiperosmolalidade plasmática, com um aporte suficiente de líquidos, concomitantemente com hiposmolalidade urinária, que pode ser definida como uma osmolalidade urinária inferior à sérica, ou como uma osmolalidade urinária inferior a 300 mOsm/kg, e/ou gravidade específica da urina baixa.^{6,11,40}

A confirmação do diagnóstico do déficit de ADH central pode requerer a realização de uma prova de privação hídrica, quando os resultados dos métodos referidos anteriormente não forem conclusivos, ou quando existirem dúvidas na determinação do tipo de disfunção.^{11,40}

XV. Dificuldades no diagnóstico

Apenas recentemente se começou considerar o diagnóstico de hipopituitarismo pós-TCE, pelo que não existem ainda orientações internacionais definidas, relativamente aos critérios de diagnóstico e aos valores de corte a aplicar, o que condiciona dificuldades no diagnóstico e o risco de diagnósticos incorretos.⁶¹

Consequentemente, os diversos centros hospitalares implementam abordagens distintas, com exames complementares de diagnóstico diferentes, e valores de referência variáveis, o que ocasiona frequências de diagnóstico díspares entre os diversos centros.⁶¹

Assim, depreende-se que as manifestações clínicas e os fatores de risco são essenciais no diagnóstico destes doentes, porém os achados clínicos são inespecíficos e variáveis temporalmente, e o conhecimento em relação aos fatores preditivos é restrito.^{3,5,41,61}

Ademais, os sintomas de hipopituitarismo podem ser confundidos e/ou sobrepostos por alterações agudas e sequelas do TCE, porque além de inespecíficos podem ser idênticos aos sintomas da síndrome pós-concussional, sobretudo nos casos de défice de GH isolado.^{3,5,8,41,67,68}

Na fase aguda após o TCE, o organismo altera fisiologicamente o seu metabolismo e as vias bioquímicas intracelulares, sofrendo alterações transitórias, com intuito de adaptar-se à agressão, contudo estas adaptações não estão ainda bem esclarecidas, podendo mimetizar ou ocultar o hipopituitarismo pós-TCE, e dificultando uma intervenção adequada nestes doentes.^{3,5,23,34,44,49,59}

A adaptação ao estado crítico inclui alterações neuroendócrinas, nomeadamente hipogonadismo hipogonadotrófico, hiperprolactinémia, síndrome da doença não tiroideia, também designada como síndrome da T3 baixa e T4 normal (porque a conversão periférica da T4 diminui), e hipercortisolismo, provocado pelo aumento da ACTH e de algumas citocinas, e pela estimulação noradrenérgica. Relativamente ao eixo somatotrófico, existe inicialmente um

aumento da resistência periférica à GH, com conseqüente diminuição da IGF-1 e aumento da GH plasmáticas, que progride para um déficit de GH e de IGF-1.^{3,5,12,23,27,30,34}

Assim, a diminuição transitória dos níveis de GH e de IGF-1 pode simular uma disfunção do eixo somatotrópico, e a diminuição transitória dos níveis de FSH, LH, e esteroides sexuais, pode simular um hipogonadismo hipogonadotrófico, podendo causar a sobrestimação destas disfunções na fase aguda.²⁴

O hipercortisolismo reativo pode corresponder na verdade a um hipocortisolismo, visto que não existem valores de referência relativamente ao cortisol basal numa situação aguda, podendo assim ocultar uma insuficiência cortico suprarrenal central.^{27,30,46}

A elevada percentagem de doentes que recupera a função hormonal hipofisária ainda na fase aguda após o TCE e, a ocorrência destas mesmas alterações após outros fenómenos patológicos graves que não o TCE, indiciam que a maioria das disfunções do eixo hipotálamo-hipofisário que ocorrem na fase aguda se devem a alterações sistémicas em resposta à doença crítica, e/ou às complicações agudas do TCE, como edema ou hipertensão craniana, e não a um verdadeiro hipopituitarismo por lesão hipotálamo-hipofisária.^{12,24,34}

Ademais, o traumatismo da adenohipófise pode ser ligeiro e causar distúrbios endócrinos subclínicos, só detetáveis através de provas dinâmicas.⁶⁷ E pode ainda causar a libertação aguda de hormonas armazenadas, aumentando ou mantendo inicialmente normais os seus níveis séricos, o que pode ocultar o hipopituitarismo. Portanto, se estes doentes não forem reavaliados numa fase mais avançada, após as reservas das células não lesadas se esgotarem, tornando assim o déficit hormonal evidente, estes casos podem não ser diagnosticados.¹²

Na fase aguda é ainda necessário considerar o efeito da instituição de alguns fármacos na função neuroendócrina, pois estes podem simular uma disfunção hipofisária.¹⁷ Porém, o diagnóstico diferencial destas situações é usualmente simples, visto que nestes casos a disfunção habitualmente resolve após a suspensão do fármaco.²⁴

Particularmente nos doentes que desenvolvem insuficiência cortico suprarrenal aguda, deve ter-se em atenção o possível efeito do etomidato, do fenobarbital, do propofol, e de outros agentes supressores metabólicos, visto que estes podem provocar insuficiência cortico suprarrenal aguda.^{3,24}

No caso da administração de dopamina, como esta tem um efeito supressor, provoca atenuação da secreção pulsátil de GH e LH e, conseqüentemente, diminuição dos níveis de IGF-1 e testosterona.²⁴ Ademais, a utilização de fármacos antipsicóticos, antagonistas dos recetores D2 de dopamina, provoca hiperprolactinémia.^{21,40}

Por seu turno, a administração de fármacos opióides pode provocar hipogonadismo hipogonadotrófico, devido ao seu efeito inibitório múltiplo, quer a nível hipotálamo-hipofisário, quer a nível das gónadas, e os antiepiléticos podem alterar o metabolismo hepático da testosterona.⁶¹

Deste modo, é necessário reavaliar os doentes após a fase aguda, de modo a diferenciar se as alterações identificadas são transitórias, ou se traduzem um hipopituitarismo pós-TCE.^{13,17,58}

O diagnóstico dos défices hormonais hipofisários tem algumas vulnerabilidades evidentes relacionadas com as variáveis metodológicas existentes, nomeadamente a utilização de provas diagnósticas diferentes, a utilização de protocolos diagnósticos distintos para o mesmo exame de diagnóstico, a reprodutibilidade interindividual variável das provas, a utilização de provas dinâmicas *versus* doseamentos basais, a utilização de uma prova simples *versus* uma prova de confirmação, a utilização de valores de corte locais *versus* internacionais, e a padronização *versus* a não padronização, em relação à idade, ao género, e ao IMC.^{49,55}

A realização dos exames complementares de diagnóstico geralmente obedece a protocolos metodológicos determinados local ou internacionalmente, nos quais se estabelece, designadamente, o momento do dia adequado para os doseamentos hormonais basais. No caso

específico da hipófise, estes devem ser realizados no início da manhã, de modo a coincidir com o ritmo circadiano neuroendócrino.⁶³ Esta particularidade acresce obstáculos ao diagnóstico de hipopituitarismo, pois nem sempre é possível executar os doseamentos basais pela manhã, nomeadamente em situações de emergência, podendo ser necessário repetir a prova e, fatores como o stress psicológico, podem alterar o ritmo de secreção biológica de algumas hormonas, particularmente o cortisol e a PRL.⁶³

Estes protocolos determinam também o momento apropriado para dosear o pico hormonal após o estímulo nas provas dinâmicas, e o número de doseamentos necessário. Contudo, como no caso específico do hipopituitarismo pós-TCE não existem protocolos internacionais definidos, o momento para estas determinações vai ser definido pelo próprio centro, o que condiciona um risco maior de o momento da avaliação não coincidir com o pico de secreção hormonal pós-estímulo, sobretudo nos centros de menor dimensão, com menor experiência nesta temática.⁶³

Como se demonstrou em alguns estudos, a não realização de provas dinâmicas, particularmente para avaliar os eixos somatotrópico e corticotrópico, pode condicionar o subdiagnóstico destas disfunções, porque os valores hormonais basais destes eixos podem ser influenciados por vários fatores não hipofisários, sendo geralmente necessário avaliar a reserva funcional hipofisária para confirmar o diagnóstico.⁴⁹

Na maioria dos estudos realizados até à atualidade, foram utilizadas apenas provas simples para estabelecer o diagnóstico de disfunção hipofisária, contudo foi demonstrado num estudo do Hospital Universitário de Copenhaga, que a utilização de provas de confirmação produz uma diferença significativa na frequência do diagnóstico.⁶¹ Estes resultados demonstram que a obrigatoriedade da obtenção de dois resultados anormais, com dois métodos de diagnóstico alternativos, pode ser necessária para estabelecer um diagnóstico fidedigno, porém nas recomendações existentes não é referida esta obrigatoriedade.⁵⁵

Relativamente aos valores de corte utilizados, os valores de corte internacionais têm sido associados a um risco substancial de falsos positivos, pelo que se torna mandatário estabelecer novos valores de referência mais fidedignos.⁵⁵ Em alternativa poderiam ser estabelecidos valores de referência a nível local, porém esta prática é bastante laboriosa e dispendiosa, e requer a avaliação de um número significativo de doentes, o que é extremamente difícil tendo em conta o reduzido número de casos relatados nos diversos centros, e de controlos saudáveis para obter valores de referência representativos da população.^{55,61}

Além das variáveis referidas, deve ainda considerar-se o risco de falsos positivos e falsos negativos, inerente a cada um dos exames complementares de diagnóstico, pois nenhum destes tem 100% de sensibilidade ou especificidade. Ademais, visto que comumente a avaliação dos eixos hipofisários é realizada em simultâneo, o risco decorrente de cada prova é cumulativo.⁶¹

No diagnóstico diferencial do hipopituitarismo pós-TCE, devem ainda ponderar-se as hipóteses de a disfunção hipofisária ser prévia ao TCE, particularmente o hipogonadismo no género masculino, pois é relativamente frequente após os 45 anos,⁴⁴ ou de ser secundária a uma comorbilidades, nomeadamente o aumento da somatostatina, visto que este pode provocar diminuição da secreção de GH e TSH pela hipófise.¹⁰

XVI. Tratamento

Com base na evidência da melhoria clínica e da reversão dos riscos associados ao hipopituitarismo pós-TCE, nos estudos clínicos publicados, considera-se que a terapêutica hormonal de substituição individualizada é habitualmente adequada ao seu tratamento.^{6,27,30,32,47,58,67}

Apesar de alguns estudos demonstrarem um impacto positivo da terapêutica hormonal de substituição na reabilitação e no prognóstico dos doentes que sofreram TCE, particularmente na qualidade de vida e no desempenho psicossocial e cognitivo,^{6,7,10} desconhece-se ainda se nestes doentes os benefícios serão idênticos aos obtidos nos doentes com hipopituitarismo de outra causa, devido às sequelas e às alterações sistémicas decorrentes do TCE.^{27,30,33,58,67}

Genericamente estabelece-se que na fase aguda é indispensável a terapêutica de substituição hormonal nos casos de insuficiência cortico suprarrenal secundária, DI, SIADH, e hipotiroidismo secundário grave (T4L inferior a 0,7µg/mL), evidenciados clínica e laboratorialmente.^{6,12,13,17,30,58,67} Todavia, alguns estudos referem que não existe evidência de benefício clínico na terapêutica de substituição com GH, hormonas tiroideias ou esteroides sexuais na fase crítica.^{7,11,23,59}

Alguns autores sugerem que deve ser iniciada terapêutica hormonal de substituição, de todos os défices, nos casos de panhipopituitarismo e hipopituitarismo múltiplo, com exceção da GH.^{6,13,30,52,69} Porque foi demonstrado que o défice de GH pode apenas refletir, de forma transitória, outros défices hipofisários, visto que a sua correção pode restabelecer a resposta da GH nas provas de estimulação.^{8,13}

Deste modo, tem sido sugerido que a deteção de um cortisol basal inferior a 200 nmol/L ou 7 µg/dL, tem indicação para terapêutica com glucocorticoides.^{7,11,12,23,39} Contudo, um estudo do grupo CRASH, demonstrou o aumento da mortalidade em doentes sujeitos a corticoterapia pós-TCE, tendo sido sugerido tratar intensivamente apenas os doentes com hipocortisolismo

grave, ou seja inferior a 100 nmol/L, e administrar uma dose substitutiva, de cerca 25mg de hidrocortisona por dia, nos casos em que o valor de cortisol se encontre entre 100 e 200 nmol/L.^{17,58}

Um valor de cortisol superior a 200 nmol/L pode ter indicação terapêutica caso o doente apresente sintomatologia de insuficiência cortico suprarrenal.^{12,39,58} Porque, uma vez que não existem valores de referência estabelecidos para o cortisol na doença crítica, um valor superior a 200 nmol/L, considerado habitualmente normal, pode ser insuficiente nesta situação.^{7,12,27}

No tratamento do hipotireoidismo secundário deve utilizar-se L-tiroxina, iniciando a suplementação com uma dose baixa, e aumentando progressivamente caso seja necessário, de modo a evitar uma dose sobreterapêutica, especialmente em idosos e doentes com cardiopatia isquêmica.⁷⁰ Ademais, a suplementação só deve ser iniciada após excluir a coexistência de déficit de ACTH, ou após a correção da cortisolémia, porque as hormonas tiroideias provocam aumento da clearance de cortisol, podendo a terapêutica de substituição precipitar uma insuficiência cortico suprarrenal aguda.^{13,70,71}

Relativamente à terapêutica de substituição com esteroides sexuais, alguns autores sugerem que esta pode ter um efeito benéfico na fase aguda, graças ao seu efeito neuroprotector, e particularmente devido ao efeito anabólico da testosterona.^{8,13,24,30,45,53,58,59} Tendo sido demonstrada uma diminuição estatisticamente significativa da mortalidade e uma melhoria do prognóstico funcional nos primeiros 30 dias após o TCE, em doentes suplementadas com progesterona, comparativamente com o placebo, nos estudos de *Wright e Xiao et al.*⁵³

Estudos realizados no contexto de doença aguda têm sugerido um efeito benéfico da suplementação com GH na modulação do metabolismo, podendo ter um efeito sinérgico com os esteroides sexuais,^{8,9,24,27,30,45} na cicatrização de feridas,³⁰ no balanço azotado,^{27,30} e uma melhoria do prognóstico neurológico^{24,52}. Além disso, o consequente aumento da IGF-1 parece

ter um efeito neuroprotector. Contudo, um estudo de *Takala et al.* revelou que a terapêutica com doses elevadas de GH pode aumentar a morbi-mortalidade.^{7,11,24,27,30}

Após a fase aguda, os doentes devem ser reavaliados periodicamente, de modo a avaliar a necessidade de manter a terapêutica, e a titulá-la, pois como referido anteriormente, a maioria das disfunções hipotálamo-hipofisárias após o TCE são transitórias e dinâmicas ao longo do tempo.^{10,13,17,58}

Apesar de existirem poucos estudos em doentes com hipopituitarismo pós-TCE, é plenamente reconhecido o efeito negativo do défice hormonal hipofisário crónico e o benefício da terapêutica hormonal de substituição nestes casos.^{8,11} Deste modo, nos défices sintomáticos que persistem após os 6 meses, é recomendada terapêutica hormonal de substituição, num esquema idêntico ao utilizado em outras formas de hipopituitarismo.^{6,11,17,23,58,67} Com exceção do défice de GH, que atualmente só tem indicação terapêutica quando é grave.^{13,58,60}

A maioria dos estudos em doentes com hipopituitarismo pós-TCE avaliam o efeito da terapêutica com GH, provavelmente por este ser o défice mais frequente e porque existem poucos estudos com esta terapêutica em adultos.⁶

Nestes estudos, tem sido evidenciado um efeito positivo da suplementação com GH a longo prazo, nomeadamente na melhoria da condição física e da composição corporal, no aumento da força muscular e da densidade mineral óssea, na melhoria do perfil lipídico e metabólico, e na diminuição do risco aterogénico e cardiovascular.^{6,8,9,13,40,42,57,58,60,64}

A suplementação com GH é também eficaz na reversão dos défices cognitivos, particularmente nos domínios da memória verbal e episódica, da velocidade no processamento de informação, da destreza e rapidez visuo-motora, da flexibilidade mental, e da função executiva. E tem ainda um efeito positivo na saúde mental e na qualidade de vida, melhorando a função psicossocial, a atenção, e a estabilidade emocional, e diminuído a depressão, o cansaço e a ansiedade.^{6,8,9,11,13,33,40,47,48,57-61}

Ademais, em alguns estudos recentes, coloca-se a hipótese de que a terapêutica de substituição com GH e/ou esteroides sexuais possa ser uma medida importante na reabilitação das vítimas de TCE, dado que as opções terapêuticas atuais são escassas, sobretudo no que diz respeito ao tratamento de sinais e sintomas da síndrome pós-TCE, e que parece existir um benefício superior nos doentes que sofreram TCE comparativamente com outras causas de hipopituitarismo.^{6,9,13,45,48,60}

Deste modo, são necessários mais estudos clínicos de modo a avaliar o real benefício da terapêutica hormonal de substituição nos doentes com hipopituitarismo pós-TCE, quer em termos da função endocrinológica do organismo, quer em termos da reabilitação funcional e neuropsiquiátrica do doente.^{13,17,33,45,53,58,60,67}

XVII. Prognóstico

Embora a maioria das disfunções hipotálamo-hipofisárias pós-TCE sejam transitórias, resolvendo espontaneamente, habitualmente nos 6 meses seguintes, alguns défices persistem permanentemente, tendo uma influência negativa na recuperação do doente na fase aguda, no prognóstico funcional e cognitivo a longo prazo, e até mesmo em termos de mortalidade.^{3,12,34,45,60,68}

Assim, os doentes com hipopituitarismo pós-TCE que não forem corretamente orientados, vão ter um aumento da morbi-mortalidade, nomeadamente em termos cardio e cerebrovasculares, musculo-esqueléticos e neuropsiquiátricos, decorrente não apenas do hipopituitarismo, mas também da reabilitação pós-TCE deficiente.^{7,34,51}

As manifestações associadas ao hipopituitarismo pós-TCE como fadiga, distúrbios do sono, depressão, disfunção sexual ou infertilidade, têm um grande impacto na qualidade de vida dos doentes. A qualidade de vida é um parâmetro habitualmente usado na avaliação dos doentes crónicos a longo prazo, como as vítimas de TCE. Todavia, os métodos de avaliação da qualidade de vida são complexos, pois avaliam o doente em diversas vertentes, particularmente física, mental e social. Deste modo, a existência de comorbilidades, o que é frequente nas vítimas de TCE, pode influenciar o resultado desta avaliação, pelo que pode não ser o melhor método de avaliar a evolução destes doentes.^{51,68}

Apesar de as consequências do hipopituitarismo pós-TCE serem potencialmente graves, estas são facilmente atenuadas, ou mesmo revertidas, com a instituição de uma terapêutica hormonal de substituição adequada, assim as atitudes fundamentais para assegurar um prognóstico favorável dos doentes, são garantir um diagnóstico atempado e eficiente, e um seguimento e tratamento apropriados a longo prazo.^{7,12,34} Especialmente tendo em conta que a maioria das vítimas de TCE são adultos jovens e vão conviver com esta patologia para o resto

das suas vidas, é fundamental a implementação de estratégias diagnósticas e terapêuticas efetivas que permitam otimizar o prognóstico dos doentes.^{34,41,51}

XVIII. Conclusão

Somente nos últimos anos o TCE passou a ser considerado uma causa importante de hipopituitarismo e, começou finalmente a ponderar-se a pesquisa desta patologia nas vítimas de TCE. Contudo esta permanece uma patologia subvalorizada no meio científico, para a qual existem poucos estudos, e à qual é dada, muitas vezes, diminuta relevância clínica.

Todavia o hipopituitarismo pós-TCE é uma patologia deveras relevante dada a elevada incidência do TCE, e o conseqüente potencial número de doentes com esta complicação, com as possíveis conseqüências que este acarreta, quer na recuperação do doente na fase aguda, quer na morbi-mortalidade a longo prazo.

O baixo nível de suspeição clínica, atribuível à inespecificidade da sintomatologia, às comorbidades, e ao desconhecimento desta patologia pela comunidade científica até à atualidade, aliados às dificuldades inerentes ao diagnóstico laboratorial do hipopituitarismo pós-TCE, têm levado ao subdiagnóstico desta patologia.

Esta situação torna-se preocupante, devido à ausência de recomendações atualizadas que estabeleçam protocolos de diagnóstico e seguimento dos doentes, especialmente por se tratar de uma patologia potencialmente grave mas facilmente tratável, com intervenção adequada.

Consequentemente, o conhecimento sobre esta temática é ainda escasso, existindo ainda muitas dúvidas e questões sem resposta, e estando os resultados e conclusões inferidos até à data envoltos em controvérsia.

Deste modo, é primordial a consciencialização da comunidade em relação a esta patologia, e a realização de estudos prospetivos e retrospectivos, de modo a identificar as estratégias diagnósticas e terapêuticas com a melhor relação custo-benefício, e constituir recomendações eficientes que possam ser implementadas sistematicamente nas vítimas de TCE.

XIX. Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Maria Leonor Viegas Gomes, regente da Unidade Curricular de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, por toda a ajuda, dedicação e disponibilidade demonstradas ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço ainda à minha família e amigos o apoio incondicional demonstrados ao longo da realização deste trabalho, que se demonstrou indispensável para concretização do mesmo.

XX. Referências bibliográficas

1. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(10):1683-1696. doi:10.1007/s00701-015-2512-7.
2. Scranton R, Baskin D. Impaired Pituitary Axes Following Traumatic Brain Injury. *J Clin Med*. 2015;4(7):1463-1479. doi:10.3390/jcm4071463.
3. Prasanna KL, Mittal RS, Gandhi A. Neuroendocrine dysfunction in acute phase of moderate-to-severe traumatic brain injury: a prospective study. *Brain Inj*. 2015;29(3):336-342. doi:10.3109/02699052.2014.955882.
4. Tanriverdi F, De Bellis A, Ulutabanca H, et al. A five year prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: is hypopituitarism long-term after head trauma associated with autoimmunity? *J Neurotrauma*. 2013;30(16):1426-1433. doi:10.1089/neu.2012.2752.
5. Hohl A, Daltrozo JB, Pereira CG, et al. Avaliação tardia do eixo hipofisário-gonadal em pacientes adultos que sofreram traumatismo cranioencefálico grave. 2009;000(4).
6. Sundaram NK, Geer EB, Greenwald BD. The Impact of Traumatic Brain Injury on Pituitary Function. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(3):565-583. doi:10.1016/j.ecl.2013.05.003.
7. AGHA A, PHILLIPS J, THOMPSON CJ. Hypopituitarism following traumatic brain injury (TBI). *Br J Neurosurg*. 2007. doi:10.1080/02688690701253331.
8. Masel BS, Urban RJ. Chronic Endocrinopathies in TBI Disease. *J Neurotrauma*. 2014;1-36. doi:10.1089/neu.2014.3526.
9. High WM, Briones-Galang M, Clark J a, et al. Effect of growth hormone replacement therapy on cognition after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2010;27(9):1565-1575. doi:10.1089/neu.2009.1253.

10. Berg C, Oeffner A, Schumm-Draeger P-M, et al. Prevalence of anterior pituitary dysfunction in patients following traumatic brain injury in a German multi-centre screening program. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(2):139-144. doi:10.1055/s-0029-1225611.
11. Marianne K, Ulla F. The Case of Hypopituitarism in Traumatic Brain Injury. 2011.
12. Agha A, Phillips J, O’Kelly P, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: Implications for assessment and treatment. *Am J Med*. 2005;118(12). doi:10.1016/j.amjmed.2005.02.042.
13. Ghigo E, Masel B, Aimaretti G, et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2005;19(9):711-724. doi:10.1080/02699050400025315.
14. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla G-K, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet*. 2007;369(9571):1461-1470. doi:10.1016/S0140-6736(07)60673-4.
15. Couto J, Casal M, Menezes J, et al. Revista Portuguesa de Endocrinologia , Diabetes e Metabolismo Hipopituitarismo de etiologia não esclarecida. 2015;9(1):92-94.
16. Samadani U, Reyes-Moreno I, Buchfelder M. Endocrine dysfunction following traumatic brain injury: mechanisms, pathophysiology and clinical correlations. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;93:121-125. doi:10.1007/3-211-27577-0-20.
17. Leal-Cerro A, Rincón MD, Domingo MP. Disfunción neuroendocrina y agresión cerebral. Reunión de consenso. *Endocrinol y Nutr*. 2009;56(6):293-302. doi:10.1016/S1575-0922(09)71944-8.
18. Urban RJ, Harris P, Masel B. Anterior hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2005;19(5):349-358. doi:10.1080/02699050400004807.
19. Summers VK. THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SIMMONDS ’ DISEASE.

- Post Grad Med J.* 1947:441-443.
20. Chung TT, Monson JP. Hypopituitarism. In: Endotext; 2015.
 21. Webb NE, Little B, Loupee-Wilson S, Power EM. Traumatic brain injury and neuro-endocrine disruption: Medical and psychosocial rehabilitation. *NeuroRehabilitation.* 2014;34(4):625-636. doi:10.3233/NRE-141074.
 22. Brar KS, Garg MK, Suryanarayana KM. Adult hypopituitarism : Are we missing or is it clinical lethargy ? 2015;15(3):170-174. doi:10.4103/2230.
 23. Tanriverdi F, Kelestimur F. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury : clinical perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015:1835-1843.
 24. Wagner J, Dusick JR, McArthur DL, et al. Acute gonadotroph and somatotroph hormonal suppression after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2010;27(6):1007-1019. doi:10.1089/neu.2009.1092.
 25. Ruggeri RM, Benvenga S, Campenni A. CLINICAL REVIEW 113 Hypopituitarism Secondary to Head Trauma. 2015;85(4).
 26. Popovic V, Sandra P. Alternative causes of hypopituitarism: traumatic brain injury, cranial irradiation, and infections. In: Fliers E, Korbonits M, Romijn JA, eds. *Clinical Neuroendocrinology.* 3rd series. Elsevier B.V.; 2014.
 27. Kleindienst A, Brabant G, Bock C, Maser-Gluth C, Buchfelder M. Neuroendocrine function following traumatic brain injury and subsequent intensive care treatment: A prospective longitudinal evaluation. *J Neurotrauma.* 2009;26(9):1435-1446.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2009604311>.
 28. Ciancia S. Troubles endocriniens à distance d'une agression cérébrale : Quel retentissement ? Quel bilan ? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31(6).
doi:10.1016/j.annfar.2012.04.015.

29. Benvenga S. Brain injury and hypopituitarism: The historical background. *Pituitary*. 2005;8(3-4):193-195. doi:10.1007/s11102-006-6040-6.
30. Schneider HJ, Stalla GK, Buchfelder M. Expert meeting: Hypopituitarism after traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(4):449-456. doi:10.1007/3-540-34668-6_152.
31. Fernandez-Rodriguez E, Bernabeu I, Castro AI, Casanueva FF. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(1):151-159. doi:10.1016/j.ecl.2014.10.012.
32. Tanriverdi F, Agha A, Aimaretti G, et al. Manifesto for the current understanding and management of traumatic brain injury-induced hypopituitarism. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(7):541-543. doi:10.3275/7805.
33. Schneider HJ, Schneider M, Kreitschmann-Andermahr I, et al. Structured assessment of hypopituitarism after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in 1242 patients: the german interdisciplinary database. *J Neurotrauma*. 2011;28(9):1693-1698. doi:10.1089/neu.2011.1887.
34. Kokshoorn NE, Smit JWA, Nieuwlaat WA, et al. Low prevalence of hypopituitarism after traumatic brain injury: A multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(2):225-231. doi:10.1530/EJE-11-0365.
35. Lauzier F, Turgeon AF, Boutin A, et al. Clinical outcomes, predictors, and prevalence of anterior pituitary disorders following traumatic brain injury: a systematic review. *Crit Care Med*. 2014;42(3):712-721. doi:10.1097/CCM.0000000000000046.
36. Tanriverdi F, Coksevim B, Kelestimur F. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02737.x.
37. Tanriverdi F, Bellis A De, Battaglia M, et al. Investigation of antihypothalamus and

- antipituitary antibodies in amateur boxers : is chronic repetitive head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity ? 2010. doi:10.1530/EJE-09-1024.
38. Tanriverdi F, Taheri S, Ulutabanca H, et al. Apolipoprotein E3/E3 genotype decreases the risk of pituitary dysfunction after traumatic brain injury due to various causes: preliminary data. *J Neurotrauma*. 2008;25(9):1071-1077. doi:10.1089/neu.2007.0456.
 39. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Pituitary function in subjects with mild traumatic brain injury: A review of literature and proposal of a screening strategy. *Pituitary*. 2010;13(2):146-153. doi:10.1007/s11102-009-0215-x.
 40. Wilkinson CW, Pagulayan KF, Petrie EC, et al. High prevalence of chronic pituitary and target-organ hormone abnormalities after blast-related mild traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2012;FEB(February):1-12. doi:10.3389/fneur.2012.00011.
 41. Dubourg J, Messerer M. Sports-related chronic repetitive head trauma as a cause of pituitary dysfunction. *Neurosurg Focus*. 2011;31(November):E2. doi:10.3171/2011.8.FOCUS11182.
 42. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Karaca Z, Casanueva FF, Kelestimur F. Hypopituitarism due to sports related head trauma and the effects of growth hormone replacement in retired amateur boxers. 2010:111-114. doi:10.1007/s11102-009-0204-0.
 43. Dusick JR, Wang C, Cohan P, Swerdloff R, Kelly DF. Pathophysiology of hypopituitarism in the setting of brain injury. *HHS Public Access*. 2008;141(4):520-529. doi:10.1016/j.surg.2006.10.010.Use.
 44. Wachter D, Gündling K, Oertel MF, Stracke H, Böker DK. Pituitary insufficiency after traumatic brain injury. *J Clin Neurosci*. 2009;16(2):202-208. doi:10.1016/j.jocn.2008.01.009.
 45. Bavisetty S, Dusick JR, Wang C, Levin H, Ph D. Chronic hypopituitarism after traumatic brain injury: risk assessment and relationship to outcome. *Neurosurgery*.

- 2008;62(5):1080-1093. doi:10.1227/01.NEU.0000313577.16309.CD.
46. Srinivasan L, Roberts B, Bushnik T, et al. The impact of hypopituitarism on function and performance in subjects with recent history of traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain Inj.* 2009;23(7):639-648. doi:10.1080/02699050902970778.
 47. Popovic V, Maric N, Stojanovic M, Dieguez C. Hypopituitarism as a consequence of traumatic brain injury (TBI) and its possible relation with cognitive disabilities and mental distress. *J Endocrinol Invest. J Endocrinol Invest.* 2004. doi:10.1007/BF03345308.
 48. Agrawal A, Reddy PA, Prasad NR. Endocrine manifestations of traumatic brain injury. *indian J Neurotrauma.* 2012;9:5-10.
 49. Schneider M, Schneider HJ, Yassouridis A, Saller B, Von Rosen F, Stalla GK. Predictors of anterior pituitary insufficiency after traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(2):206-212. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03020.x.
 50. Tanriverdi F, Bellis A De, Bizzarro A, et al. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury : Is head trauma induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity ? 2008;(May):1-24.
 51. Park KD, Kim DY, Lee JK, Nam H-S, Park Y-G. Anterior pituitary dysfunction in moderate-to-severe chronic traumatic brain injury patients and the influence on functional outcome. *Brain Inj.* 2010;24(11):1330-1335. doi:10.3109/02699052.2010.506863.
 52. Zheng P, He B, Tong W. Dynamic pituitary hormones change after traumatic brain injury. *Neurol India.* 2014;62(3):280-284. doi:10.4103/0028-3886.136922.
 53. Renner C, Hummelsheim H, Kopczak A, et al. The influence of gender on the injury severity, course and outcome of traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2012;26(11):1360-

1371. doi:10.3109/02699052.2012.667592.
54. Maiya B, Newcombe V, Nortje J, et al. Magnetic resonance imaging changes in the pituitary gland following acute traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2008;34(3):468-475. doi:10.1007/s00134-007-0902-x.
55. Klose M, Stochholm K, Janukonyté J, et al. Prevalence of posttraumatic growth hormone deficiency is highly dependent on the diagnostic set-up: Results from the danish national study on posttraumatic hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):101-110. doi:10.1210/jc.2013-2397.
56. Klose M, Juul A, Poulsgaard L, Kosteljanetz M, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(2):193-201. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02860.x.
57. Ho K. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: A statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, J. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(6):695-700. doi:10.1530/EJE-07-0631.
58. Obiols Alfonso G. Efectos del traumatismo craneoencefálico sobre la función hipofisaria. *Endocrinol y Nutr*. 2012;59(8):505-515. doi:10.1016/j.endonu.2012.03.008.
59. Kopeczak A, Kilimann I, von Rosen F, et al. Screening for hypopituitarism in 509 patients with traumatic brain injury or subarachnoid hemorrhage. *J Neurotrauma*. 2014;31(1):99-107. doi:10.1089/neu.2013.3002.
60. Blair JC. Prevalence, natural history and consequences of posttraumatic hypopituitarism: a case for endocrine surveillance. *Br J Neurosurg*. 2010;24(1):10-17. doi:10.3109/02688690903536637.

61. Klose M, Feldt-Rasmussen U. Hypopituitarism in Traumatic Brain Injury—A Critical Note. *J Clin Med*. 2015;4(7):1480-1497. doi:10.3390/jcm4071480.
62. Zaben M, El Ghouli W, Belli A. Post-traumatic head injury pituitary dysfunction. *Disabil Rehabil*. 2013;35(6):522-525. doi:10.3109/09638288.2012.697252.
63. Castro AI, Lage M, Peino R, Kelestimur F, Dieguez C, Casanueva FF. A single growth hormone determination 30 minutes after the administration of the GHRH plus GHRP-6 test is sufficient for the diagnosis of somatotrope dysfunction in patients who have suffered traumatic brain injury. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(3):224-229. doi:10.1007/BF03347429.
64. Gardner CJ, Mattsson AF, Daousi C, Korbonits M, Koltowska-Haggstrom M, Cuthbertson DJ. Growth Hormone Deficiency after Traumatic Brain Injury: improvement in quality of life with GH therapy - analysis of the KIMS database. *Eur Soc Endocrinol*. 2015;(January):1-27.
65. Urban RJ. Hypopituitarism after acute brain injury. *Growth Horm IGF Res*. 2006;16 Suppl A:S25-S29. doi:10.1016/j.ghir.2006.03.017.
66. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-288. doi:10.1210/jc.2010-1692.
67. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary Dysfunction Following Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *JAMA*. 2007;299. doi:10.1016/j.amepre.2009.04.020.
68. Ulfarsson T, Arnar Gudnason G, Rosén T, et al. Pituitary function and functional outcome in adults after severe traumatic brain injury: the long-term perspective. *J Neurotrauma*. 2013;30(4):271-280. doi:10.1089/neu.2012.2494.
69. Tandon A, Suri A, Kasliwal MK, et al. Assessment of endocrine abnormalities in

- severe traumatic brain injury: A prospective study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151(11):1411-1417. doi:10.1007/s00701-009-0444-9.
70. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary*. 2006;9(4):335-342. doi:10.1007/s11102-006-0416-5.
71. Englander Jeffrey, Bushnik, Tamara, Oggins Jean, Katznelson L. Fatigue after traumatic brain injury: Association with neuroendocrine, sleep, depression and other factors. *Brain Inj*. 2010;24(12):1379-1388. doi:10.3109/02699052.2010.523041.