



## Traumatismo crânio-encefálico e suas implicações no desenvolvimento de hipopituitarismo

Traumatic brain injury and its implications in the development of hypopituitarism

Lesión cerebral traumática y sus implicaciones en el desarrollo del hipopituitarismo

Victor Gabriel Costa Campos de Azevedo Nery<sup>1</sup>, Marcus Eduardo Siqueira Feitosa<sup>1</sup>, Elidiane de Moura Moreira<sup>1</sup>, Nathalia Oliveira Pinto<sup>1</sup>, Cecília Fernanda Batista de Araújo<sup>1</sup>, Érica Giovanna Mailho Ismael de Carvalho<sup>1</sup>, Vanessa Lima do Nascimento Silva<sup>1</sup>, Andressa Fernandes Bezerra<sup>1</sup>, Ananza Àvila Castelo Branco Chianca<sup>1</sup>, Alinne Beserra de Lucena<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Investigar a relação entre o TCE e o Hipopituitarismo. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura presente na biblioteca virtual PUBMED e BVS, utilizando os seguintes descritores, em inglês, indexados pelo Decs/Bireme: "TBI", "Hipopituitarism", "Pituitary gland"; empregando entre eles o operador booleano AND. Foram encontrados 37 artigos no total, utilizando o filtro de produções científicas dos últimos 5 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Após a leitura dos artigos, 18 foram excluídos por fugirem à temática evidenciada e duplicidade, e, por fim, 19 trabalhos foram selecionados. **Resultados:** Os resultados mostraram que sintomas como fadiga, problemas cognitivos, insônia e transtorno de estresse pós-traumático são comuns após TCE leve. A deficiência do hormônio de crescimento (DHC) foi a disfunção hormonal mais prevalente. A apresentação clínica varia conforme o número e tipo de eixos hipofisários afetados, a gravidade da deficiência hormonal e o tempo entre o início do hipopituitarismo e o diagnóstico e tratamento. **Considerações finais:** Considera-se que é essencial desenvolver protocolos e métodos de triagem para avaliar pacientes após TCE, tanto na fase aguda quanto crônica, e promover estudos contínuos sobre essa relação devido aos potenciais consequências graves para a saúde resultantes do processo neuroendócrino.

**Palavras-chave:** Hipopituitarismo, Traumatismo Crânio Encefálico, Disfunção Hipofisária.

### ABSTRACT

**Objective:** Investigate the relationship between TBI and Hypopituitarism. **Methods:** This is an integrative review of the literature present in the PUBMED and VHL virtual libraries, using the following descriptors indexed by Decs/Bireme: "TBI", "Hypopituitarism", "Pituitary gland"; using the Boolean operator AND between them. A total of 37 articles were found, using the filter of scientific productions from the last 5 years, in Portuguese, English and Spanish. After reading the articles, 18 were excluded for deviating from the highlighted theme and duplicity, and, finally, 19 works were selected. **Final considerations:** The results showed that symptoms such as fatigue, cognitive problems, insomnia and post-traumatic stress disorder are common after mild TBI. Growth hormone deficiency (GHD) was the most prevalent hormonal dysfunction. The clinical presentation varies depending on the number and type of pituitary axes affected, the severity of the hormonal deficiency and the time between the onset of hypopituitarism and diagnosis and treatment. **Conclusion:** It is concluded that it is essential to develop protocols and screening methods to evaluate patients

<sup>1</sup> AFYA Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa - PB.

after TBI, both in the acute and chronic phases, and to promote continuous studies on this relationship due to the potential serious health consequences resulting from the neuroendocrine process.

**Keywords:** Hypopituitarism, Traumatic Brain Injury, Pituitary Dysfunction.

## RESUMEN

**Objetivo:** Investigar la relación entre TCE e Hipopituitarismo. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de la literatura presente en las bibliotecas virtuales PUBMED y BVS, utilizando los siguientes descriptores indexados por Decs/Bireme: "TBI", "Hypopituitarism", "Pituitary gland"; usando el operador booleano AND entre ellos. Fueron encontrados un total de 37 artículos, utilizando el filtro de producciones científicas de los últimos 5 años, en portugués, inglés y español. Después de la lectura de los artículos, 18 fueron excluidos por desviarse de la temática destacada y duplicidad y, finalmente, se seleccionaron 19 trabajos. **Resultados:** Los resultados mostraron que síntomas como fatiga, problemas cognitivos, insomnio y trastorno de estrés postraumático son comunes después de una lesión cerebral traumática leve. La deficiencia de la hormona del crecimiento fue la disfunción hormonal más prevalente. La presentación clínica varía dependiendo del número y tipo de ejes hipofisarios afectados, la gravedad de la deficiencia hormonal y el tiempo entre la aparición del hipopituitarismo y el diagnóstico y tratamiento. **Consideraciones finales:** Se concluye que es fundamental desarrollar protocolos y métodos de tamizaje para evaluar a los pacientes post TCE, tanto en la fase aguda como crónica, y promover estudios continuos sobre esta relación debido a las potenciales consecuencias graves para la salud derivadas del proceso neuroendocrino.

**Palabras clave:** Hipopituitarismo, Lesión Cerebral Traumática, Disfunción Pituitaria.

## INTRODUÇÃO

A hipófise cerebral, conhecida como a "glândula mestra", desempenha um papel vital nas funções essenciais para a sustentação da vida no corpo humano. Anatomicamente, situa-se na sela turca do osso esfenoide, sendo composta por duas regiões ativas funcionalmente denominadas lobo anterior e lobo posterior, com um lobo intermediário entre eles. O lobo anterior assume a responsabilidade pela secreção da maioria dos hormônios hipofisários, sendo regulado pelos hormônios emitidos pelo hipotálamo (GANAPATHY K e TADI P, 2023).

O hipopituitarismo, também denominado insuficiência hipofisária, abarca todas as condições clínicas que culminam em uma deficiência parcial ou completa do lobo anterior e, mais raramente, do lobo posterior da glândula pituitária na secreção de hormônios. Essa condição pode derivar tanto de disfunções na hipófise quanto no hipotálamo, sendo que a primeira interfere na secreção do hormônio hipofisário (configurando uma disfunção secundária) enquanto a última impacta na secreção do hormônio liberador da hipófise hipotalâmica (caracterizando uma disfunção terciária) (ALEXANDRAKI KI e GROSSMAN AB, 2019).

Apesar da disposição anatômica da hipófise sugerir uma proteção contra lesões mecânicas no crânio, é importante salientar que o Traumatismo Cranioencefálico (TCE) constitui um considerável risco para a função hipofisária. Este perigo decorre da localização da glândula dentro da sela túrcica, da sensível estrutura infundibular do hipotálamo e da vulnerabilidade de seu suprimento vascular (RODRIGUES TP, et al., 2008).

O TCE é definido como qualquer injúria traumática que resulte em lesão anatômica ou comprometimento funcional do couro cabeludo, crânio, meninges, encéfalo ou seus vasos. No contexto das lesões oriundas de causas externas, o TCE assume proeminência em termos de magnitude, sendo particularmente notável como uma causa significativa de mortalidade e incapacidade, caracterizando-se por sequelas neurológicas significativas e uma notável deterioração na qualidade de vida (LEÃO GM e GAUDÊNCIO TG, 2013).

Assim, o hipopituitarismo pode manifestar-se como uma sequela pós-traumática, mesmo diante da variabilidade na gravidade do TCE e, embora sua incidência seja mais comum em casos de TCE moderado a grave, é importante destacar que o risco persiste mesmo após um TCE de leve a moderada intensidade (MORTÁGUA JC, 2016).

O autor supracitado ainda refere que, a partir do ano 2000, o hipopituitarismo pós TCE não mais subsiste como uma condição considerada rara, embora os mecanismos subjacentes às lesões hipotálamo-hipofisárias decorrentes deste tipo de trauma ainda não sejam completamente elucidados. No entanto, a compreensão atual sugere a presença de múltiplos fatores envolvidos na etiopatogenia dessas lesões. Este esforço coletivo exige que a comunidade científica comece a refletir sobre a ocorrência desta patologia em vítimas de TCE.

A sintomatologia pós TCE varia de acordo com o hormônio hipofisário afetado. A deficiência no hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) resulta em diminuição de cortisol e andrógenos adrenais, manifestando-se por astenia, anorexia, hipotensão e outros sintomas. A insuficiência de hormônios tireoidianos devido ao hormônio estimulador da tireoide (TSH) baixo provoca fadiga, edema, intolerância ao frio e outros sintomas. As gonadotropinas afetam a função sexual e, em caso de disfunção, há impacto na libido, fertilidade e na regulação do ciclo menstrual. A falta do hormônio do crescimento (GH) prejudica o crescimento em crianças e, em adultos, resultando na redução da massa muscular, aumentando a gordura abdominal e outras complicações (AUGUSTO C, et al., 2021).

A avaliação da função hipofisária e o monitoramento dos níveis de hormônios hipofisários após trauma cerebral não são procedimentos médicos convencionais, a menos que haja evidências de diabetes insípido, caracterizado por poliúria hipotônica devido à deficiência de vasopressina. Devido à sobreposição dos sintomas do TCE com as manifestações clínicas de deficiências hormonais, reconhece-se, atualmente, um atraso frequente no diagnóstico do hipopituitarismo pós-traumático (RODRIGUES TP, et al., 2008).

Desse modo, o trabalho justifica-se pela necessidade de fomentar a discussão entre o TCE resultando no hipopituitarismo, haja vista que carecem informações dessa temática no âmbito científico, bem como há necessidade de compreender o que há de mais atual quanto a esta relação ainda pouco clarificada.

## MÉTODOS

Com o objetivo de abordar o acervo científico atual relacionado ao hipopituitarismo em indivíduos acometidos pelo Traumatismo Cranioencefálico (TCE), a presente pesquisa se configura como uma revisão integrativa da literatura. Essa abordagem busca sintetizar e integrar conhecimentos provenientes de estudos diversos, abrangendo diversas metodologias, com o propósito de proporcionar uma compreensão abrangente e holística do estado atual do conhecimento em uma determinada área de pesquisa. Buscou-se, por meio dessa abordagem, elucidar informações disponíveis através de uma meticolosa busca e análise, visando contribuir para a afirmação das abordagens e cuidados no âmbito dos tratamentos concernentes à referida patologia contemporânea (SOUZA MT, et al., 2010).

Este estudo está intrinsecamente associado às características inerentes à metodologia de coleta, síntese e investigação de bases específicas de maneira sistemática, abrangente e com linguagem acessível. Foram realizadas algumas etapas para a efetivação do trabalho científico: elaboração da pergunta norteadora; busca na literatura; coleta de dados mediante critérios de inclusão e exclusão; análise crítica dos estudos incluídos; discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa.

Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) utilizados na elaboração deste trabalho foram: Traumatismo Crânio Encefálico (TCE), Hipopituitarismo e Hipófise; empregando entre eles o operador booleano "AND". Com isso, buscou-se responder à seguinte questão orientadora: O que referem as evidências científicas atuais na correlação entre a manifestação do hipopituitarismo em pacientes que foram acometidos por um TCE?

Os estudos e a busca foram circunscritos aos artigos dos últimos cinco anos (2019-2023), visando agregar as contribuições mais recentes no domínio literário. Foram excluídos artigos duplicados, resumos simples e expandidos, bem como aqueles desprovidos de acesso integral e gratuito, além daqueles que não se alinham aos objetivos e não responderam à indagação que norteia o estudo.

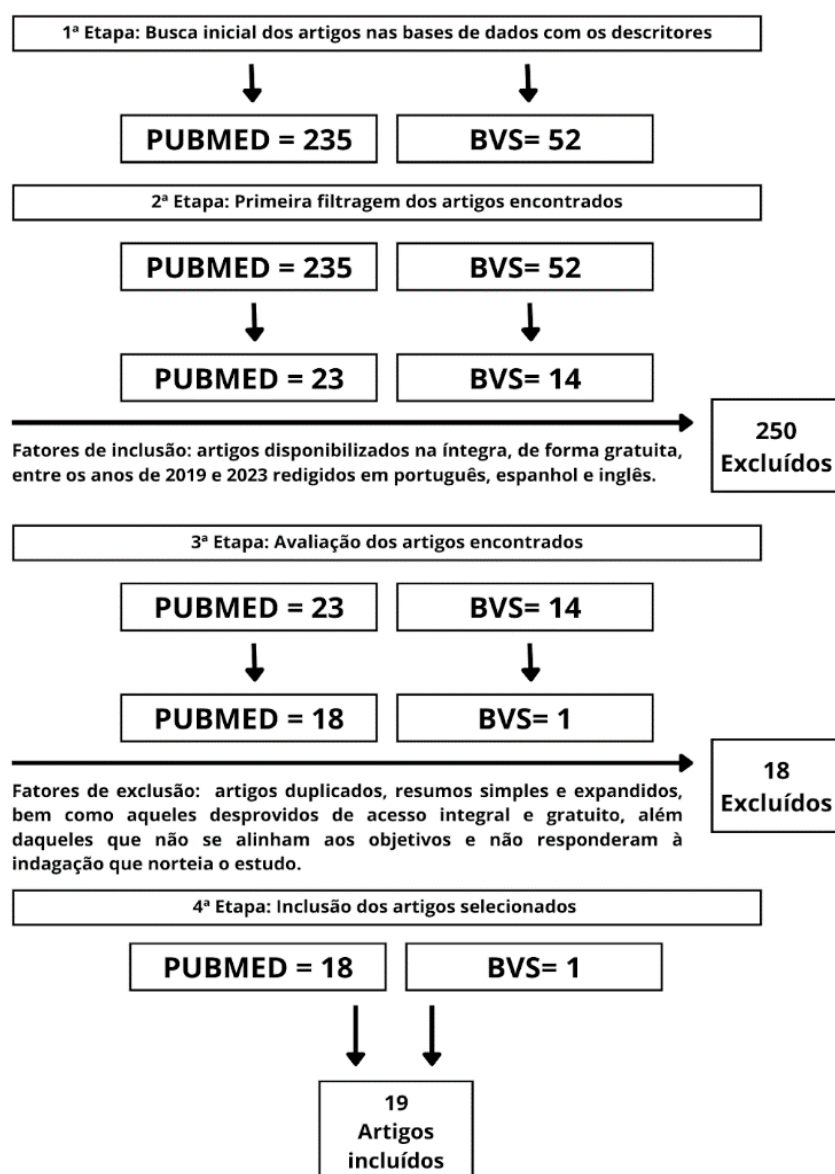
Os critérios de inclusão adotados compreenderam artigos disponibilizados na íntegra, de forma gratuita, entre os anos de 2019 e 2023 redigidos em português, espanhol e inglês, restringindo-se a seres humanos,

de ambos os sexos, crianças, adultos e idosos, que respondessem à questão central do estudo e estivessem alinhados aos objetivos propostos.

Para a seleção e recuperação dos artigos, procedeu-se à busca nas bibliotecas eletrônicas, a saber: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PUBMED, mediante as bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE).

No fluxograma 1 intitulado "Representação Esquemática da Seleção dos Artigos para a Revisão" é detalhado os critérios de inclusão e exclusão aplicados na seleção dos trabalhos científicos. Os critérios de inclusão abordaram aspectos pertinentes à temática do estudo, bem como a relevância e atualidade das publicações. Por outro lado, os critérios de exclusão foram estabelecidos para filtrar artigos que não atendiam aos objetivos da pesquisa ou que apresentavam baixa qualidade metodológica. Após a aplicação rigorosa desses critérios, resultou na seleção de sete trabalhos científicos que foram submetidos à análise final para a consecução dos objetivos propostos neste estudo.

**Figura 1** - Representação esquemática da seleção dos artigos para a revisão.



Fonte: Nery VGCCA, et al., 2024.



## RESULTADOS

Os dezenove artigos selecionados foram cuidadosamente organizados em um quadro, conforme descrito a seguir. No **Quadro 1**, cada artigo foi minuciosamente classificado, destacando o autor de cada estudo, o que oferece uma referência clara, precisa e de fácil identificação. Além disso, os artigos foram organizados com base em critérios fundamentais que abrangem diversas dimensões da pesquisa. Esses critérios incluem o objetivo principal identificado em cada estudo e os resultados obtidos. Dessa forma, a categorização foi realizada de maneira a proporcionar uma visão abrangente e multifacetada das características metodológicas e contextuais de cada artigo.

No que tange aos achados científicos obtidos, observou-se que a maioria dos artigos foram extraídos da base de dados PUBMED, o que se destaca pela sua abrangência e confiabilidade. Notou-se também uma predominância significativa do idioma inglês, que representou aproximadamente 95% dos artigos selecionados. A distribuição temporal dos artigos foi uniforme ao longo do período investigado, compreendendo os anos de 2019 a 2023, com uma quantidade significativamente maior de publicações nos anos de 2019, 2020 e 2023.

Quanto às metodologias empregadas nos estudos, observou-se uma prevalência das revisões da literatura e das revisões sistemáticas. Além disso, foram encontrados relatos de caso, que oferecem insights detalhados sobre situações específicas, contribuindo para a compreensão de contextos particulares. Essa predominância de revisões sugere uma forte ênfase na síntese e análise crítica da evidência existente dentro das respectivas áreas de pesquisa, destacando a importância de consolidar conhecimentos previamente estabelecidos e identificar lacunas na literatura.

**Quadro 1** - Representação dos Artigos em Autor/Ano, Objetivo principal e Principais achados.

Autor(a)/Ano	Objetivo principal	Principais achados
MELE C, et al. (2021)	Resumir as evidências atuais sobre a neuroinflamação pós-TCE e seu potencial papel na determinação das disfunções hipotalâmico-hipofisárias.	Após o TCE, as células imunes, endoteliais e neuronais promovem respostas individuais e sinérgicas que contribuem para o comprometimento da homeostase hipofisária e, mais geralmente, a disfunção neuroendócrina relacionada à função hipotalâmica hipofisária. É indispensável uma análise dos eixos neuro-hormonais durante e após o processo de reabilitação para um bom prognóstico do paciente.
TAN CL e HUTCHINSON PJ (2019)	Descrever a visão, do ponto de vista neurocirúrgico, do atual manejo de pacientes com TCE e revisar a fisiopatologia e os fatores de risco para o desenvolvimento do HPT, bem como dar recomendações para o seu gerenciamento.	O hipopituitarismo é uma condição ímpar que possui um potencial poder de debilitar pacientes e é, por vezes, subnotificado. Desse modo, é indispensável um melhor acompanhamento dos pacientes com maiores chances de desenvolverem PTHP, assim como o encaminhamento ao endocrinologista, para um manejo cauteloso e preventivo com base nos achados clínicos e laboratoriais.
GASCO V, et al. (2021)	Resumir o atual estado do conhecimento no que tange aos sintomas, à etiologia, ao diagnóstico e ao tratamento da deficiência pós-TCE de GH.	O TCE pode levar à insuficiência pituitária transitória ou permanente e seus efeitos podem causar mudanças preocupantes na fisiologia corporal, como alteração da sua composição, uma disfunção metabólica, uma diminuição da densidade óssea, entre outros. dessa forma, mais estudos são necessários para caracterizar ainda mais a síndrome GHD e as outras variantes de deficiência pituitária para o desenvolvimento de um padrão efetivo de atendimento.

Autor(a)/Ano	Objetivo principal	Principais achados
WEXLER T. (2023)	Visa analisar o hipopituitarismo após o TCE, a importância dos hormônios hipofisários e controvérsias relacionadas, além de sugerir uma abordagem ao paciente com HPT.	O hormônio do crescimento é a deficiência mais frequente analisada em 1 ano após TCE. O aumento dos casos indica um crescimento da captação de dados e uma apuração da visão da necessidade de analisar esse eixo homeostático essencial. É de suma importância que haja o reconhecimento do papel das deficiências hormonais hipofisárias após o TCE para o melhor diagnóstico e o melhor prognóstico.
WEST AN, et al. (2020)	Resumir a literatura atual relevante para o estudo das diferenças sexuais no hipopituitarismo pós-traumático pediátrico.	A análise de dados sobre o dimorfismo sexual associado ao hipopituitarismo pós-TCE mostrou-se pouco conclusiva por falta de estudos confiáveis e completos. Idealmente, deve-se haver uma discussão conjunta entre as comunidades pediátricas de TCE e endócrinas de investigadores. Uma junção de dados tornará possível a criação de uma diretriz direcionada para o processo de cuidado e de tratamento dos indivíduos com PTHP.
BENSALAH M, et al. (2020)	Avaliar a prevalência de hipopituitarismo pós-traumático (HPT) e deficiência de hormônio do crescimento (DGH) e determinar sua correlação com a QV.	O estudo foi feito 3 e 12 meses após o TCE, sendo 133 e 116 pacientes. Na primeira análise aos 3 meses pós TCE, o PTHP estava presente em 59 dos 133, devido à GHD em 15, com GHD e mais outra deficiência hormonal em mais 8, e GH normal com alguma outra baixa hormonal em mais 36. Aos 12 meses, 41 dos 116 tinham PTHP com GHD isolada em três, GHD com mais alguma outra deficiência pituitária em 15 e GH normal com outra deficiência pituitária em 23.
AGHA A, et al. (2019)	Esta revisão discutirá a frequência e a fisiopatologia da DGH pós-TCE, suas consequências clínicas e os resultados do tratamento com reposição de GH.	A deficiência de hormônio do crescimento (GHD) é o déficit hormonal hipofisário mais comum em sobreviventes de longo prazo do TCE. Acredita-se que a fisiopatologia da GHD pós-TCE seja multifatorial, incluindo mecanismos primários e secundários. Foi sugerida uma interação de isquemia, citotoxicidade e inflamação pós-TCE, resultando em déficits hormonais hipofisários. Os sinais e sintomas de GHD podem sobrepor-se aos do TCE e podem atrasar a reabilitação/recuperação se não forem reconhecidos e tratados.
CASTELLAN O AK, et al. (2022)	Relacionar as alterações volumétricas da pituitária anterior às alterações de IGF-1 causadas pelo TCE em uma análise progressiva temporal.	Observou-se uma relação linear entre os volumes da glândula pituitária anterior dos indivíduos e as concentrações de IGF-1. Soldados com histórico de TCE tiveram concentrações mais baixas de IGF-1, volumes mais baixos da glândula pituitária anterior e estavam em maiores chances de concentrações séricas de IGF-1 menores do que a mediana da amostra.

Autor(a)/Ano	Objetivo principal	Principais achados
ORTIZ JB, et al. (2019)	Constatar a hipótese de que pacientes pediátricos diagnosticados com TCE apresentam maior risco de serem diagnosticados com endocrinopatia central do que aqueles com diagnóstico prévio de TCE.	Na avaliação epidemiológica realizada, sendo esta entre os anos de 2008 a 2014 inscritos no Sistema de Contenção de Custos e Cuidados de Saúde do Arizona (AHCCCS), acompanhou-se 498 pacientes pediátricos. Aqueles que apresentaram um diagnóstico endócrino central tiveram 3,2 vezes mais presentes no histórico do TCE do que aqueles pacientes sem o referido diagnóstico. Pacientes femininos apresentaram maior propensão de diagnóstico de endócrino central pós-TCE que os masculinos (levantando hipótese de uma fragilidade maior do infundíbulo feminino).
APPELBAUM RD, et al. (2022)	Relatar um caso que ilustra o espectro de disfunção endócrina que pode ocorrer devido a lesões na base do crânio, além de descrever o diagnóstico e o tratamento apropriado para a função hipofisária que devem ser realizados se houver alguma preocupação clínica.	A localização balística foi na sela túrcica com trauma direto na glândula pituitária ou lesão secundária devido ao edema tecidual são as principais hipóteses. A lesão de estruturas cérebro-endócrinas resultou em uma baixa generalizada de hormônios como o TSH, T4 e cortisol. Seu diagnóstico após os achados endócrinos foi de hipopituitarismo, diabetes insípido central, hipotireoidismo central e deficiência do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) secundária à deficiência de cortisol. Além disso, apresentou uma baixa de testosterona com hipopituitarismo.
CARMONA CR, et al. (2020)	Avaliar o hipopituitarismo após traumatismo cranioencefálico (TCE) moderado ou grave, geralmente subdiagnosticado e, portanto, subtratado.	Pesquisas recentes relatam a hipótese de que possa haver uma interação entre a autoimunidade e HTCE (Hipopituitarismo Pós-Traumatismo Cranioencefálico) dada a presença de anticorpos anti-hipofisários e anti-hipotalâmicos que persistem 5 anos após o trauma, o que explicariam os sintomas tardios da lesão. A análise de um HTCE em fase aguda é pouco esclarecedora devido à confusão com outros sintomas do trauma. Na fase crônica, recomenda-se a análise de todos os eixos hormonais. Deve-se sempre levar em consideração o diagnóstico diferencial para a dissidência entre o HTCE e alguma síndrome pós-concussão cerebral. Recomenda-se, em fase crônica, na presença de disfunções como: cortisol matinal ou basal, ACTH, TSH, T4 livre, IGF-1, LH, FSH e Testosterona deficitários, além de problemas miccionais e natremia uma análise endocrinológica para viabilizar uma linha de tratamento efetiva.
LEE J, et al. (2021)	Relatar a experiência em uma clínica hipofisária no rastreamento e no diagnóstico de disfunções hipofisárias.	Fadiga, problemas cognitivos/de memória, insônia e transtorno de estresse pós-traumático foram relatados em pelo menos dois terços dos 58 pacientes avaliados. Vinte e dois (37,9%) foram diagnosticados com pelo menos uma deficiência hormonal hipofisária, incluindo 13 (22,4%) IA, 12 (20,7%) AGHD, 2 (3,4%) hipogonadismo secundário e 5 (8,6%) diagnósticos de hiperprolactinemia; não houve casos de deficiência de tirotropina.

Autor(a)/Ano	Objetivo principal	Principais achados
WEXLER T, et al. (2023)	Examinar a ocorrência e o diagnóstico de TCE, analisar retrospectivamente o hipopituitarismo pós-TCE e as taxas de prevalência de GHD em pacientes pediátricos e adolescentes, e discutir estratégias apropriadas de teste de GHD e recomendações de dosagem de GH para esses paciente.	A ocorrência de GHD pós-TCE em pacientes pediátricos, adolescentes e em idade de transição é subestimada por muitos profissionais de saúde e seu diagnóstico e gerenciamento não foram exaustivos de modo completo até o momento. Há uma falta de consenso quanto aos limites sensíveis e específicos para indicar GHD nessa população. Desta mesma forma, faltam limiares diagnósticos bem definidos para a fase de transição, esta que apresenta uma limitação nas diretrizes formais devido à comunicação mínima entre os prestadores de cuidados de saúde.
BRIET C, et al. (2019)	Avaliar a frequência de hipopituitarismo após TCE em uma coorte de crianças que haviam sido hospitalizadas por TCE leve e identificar os fatores preditivos para essa deficiência	Analisou-se 109 crianças, com mediana de idade de 8,5 anos, os quais foram examinados por 6 meses e 12 meses após o evento do TCE (estas tendo sido hospitalizadas por TCE leve). A deficiência somatotrópica foi confirmada em 2 casos. 1 caso de deficiência gonadotrófica ocorreu 1 ano após TCE entre 13 crianças na puberdade. Não foram registrados casos de puberdade precoce, todavia, tiveram 5 vasos de níveis baixos de prolactina, nenhum de insuficiência corticotrópica e nenhum caso de diabetes insípido. A insuficiência pituitária esteve presente 1 ano após o TCE leve em cerca de 7% das crianças. Sugere-se que os médicos devam monitorar as crianças com TCE leve pelo menos até 1 ano após o evento, com especial atenção para alterações de crescimento e ganho de peso.
YUEN KC, et al. (2022)	Discutir os desafios no que tange ao tratamento e ao diagnóstico de pacientes adultos e pediátricos, assim como fornecer estratégias para a detecção e para o gerenciamento ideal de pacientes com TCE leve e deficiência de GH.	As dificuldades encontradas para o diagnóstico e para o manejo clínico de pacientes que apresentam GHD pós TCE leve foram: baixa taxa de busca de atendimento médico na população, ferramentas de triagem subótimas, custo e complexidade do teste de GHD e falta de consenso sobre quanto testar ou retestar o GHD. Além disso, a falta de conversa e de trabalho conjunto entre endocrinologistas afetam o prognóstico dos pacientes. As recomendações dos painéis para o gerenciamento dos pacientes incluíram diretrizes multidisciplinares sobre o diagnóstico e o manejo de GHD pós-TCE e educação adicional sobre os benefícios metabólicos e prováveis cognitivos a longo prazo da terapia de reposição do GH.



Autor(a)/Ano	Objetivo principal	Principais achados
MCCLOUGHILIN RJ e SWANSON RL (2023)	Descrever um veterano militar dos EUA de 40 anos que apresentou fadiga, disfunção sexual e ganho de peso vários anos após sofrer múltiplos TCEs leves durante um serviço militar.	O paciente em análise foi um veterano militar dos EUA de 40 anos que endossou fadiga, disfunção sexual e ganho de peso vários anos depois de experimentar inúmeros TCEs durante seu serviço militar. Ele relatou que após os eventos ele apresentou episódios de convulsões, desorientação e dores de cabeça. Pouco tempo depois, ele apresentou fotofobia, fadiga, zumbido, irritabilidade e problemas de memória e de concentração. Após exames neuroendócrinos ele apresentou uma baixa de testosterona, déficits neurológicos, hipotireoidismo, Transtorno de Estresse Pós-Traumático e insônia, além de depressão e dispnéia obstrutiva do sono.
RAO A, et al. (2023)	Estimar a carga de anormalidades endócrinas devido ao TCE em crianças na população do Paquistão.	No referido estudo, 15% da coorte total apresentou déficits hormonais hipofisários (2 com baixo IGF-1 e 1 com baixo TSH). Também foram achados altos níveis séricos de IGF-1 e de ACTH em três crianças. Os níveis de IGF-1 de GH foram associados à melhoria na pontuação da Extended Glasgow Outcome Scale (GOS-E). A testosterona foi correlacionada positivamente com um alto percentil de altura e de pontuações GOS-E no acompanhamento. Altos níveis de testosterona foram associados a bons resultados funcionais em pacientes pós-púberes. A descompensação neurocirúrgica foi o único fator de risco para a deficiência hormonal compreendendo 67% do grupo com deficiências hormonais. As dificuldades de aprendizagem foram observadas exclusivamente em crianças com deficiências hormonais (7 pacientes).
SALLEH MN, et al. (2023)	Determinar a incidência crônica da pituitária anterior em pacientes com lesão cerebral traumática. Posteriormente, determinar o fator de risco e o resultado do paciente com disfunção crônica da pituitária anterior.	O estudo transversal em questão envolveu 105 pacientes com TCE em um hospital na Malásia. Observou-se que 33 pacientes apresentaram disfunção da hipófise anterior. 27 pacientes (32,5%) eram do sexo masculino e 6 pacientes (27%) do sexo feminino. A disfunção crônica da hipófise anterior em pacientes com TCE grave referiu 47,1% dos pacientes (23) em comparação com TCE moderado que foi 38,1% (8) e 3 TCEs leves. Todos os pacientes com disfunção hipofisária anterior tiveram achados positivos para TC cerebral., sendo 22 com hemorragia subaracnóidea na cisterna basal e 27 pacientes com fratura de base de crânio, com 52,1% dos pacientes foram submetidos a intervenção cirúrgica, 84,8% envolveram um eixo e outros 5 pacientes tiveram os 2 eixos envolvidos.

Autor(a)/Ano	Objetivo principal	Principais achados
NTALI G e TSAGARAKIS S (2019)	Analisar as alterações hormonais da pituitária anterior no período pós-TCE, juntamente com as sugestões atuais sobre a avaliação e o gerenciamento endócrino desses pacientes	Embora o TCE possa motivar um aumento agudo dos hormônios do estresse, também pode gerar um amplo espectro de deficiências hormonais da hipófise anterior. A frequência do hipopituitarismo anterior pós-traumático (PTHP) varia de acordo com a gravidade, o tipo de trauma, o tempo decorrido desde a lesão, a população do estudo e a metodologia utilizada para diagnosticar a deficiência hormonal hipofisária. Anormalidades neuroendócrinas precoces podem ser transitórias, mas outras anormalidades tardias também podem aparecer durante o curso da reabilitação.

Fonte: Nery VGCCA, et al., 2024

## DISCUSSÃO

De acordo com os estudos de Mele C, et al. (2021) e de Tan e Hutchin S (2019), a lesão e a hipofunção pituitária associada ao TCE, também conhecido como hipopituitarismo pós-traumático (HPT), é um fenômeno intrigante na área médica, visto que possui reverberações prejudiciais ao paciente a curto e a longo prazo a depender do tipo de lesão e que manifestações clínicas são derivadas dessa lesão. Além disso, afirmam a indubitável relevância de métodos clínicos padronizados e concatenados para abarcar de modo assertivo os pacientes acometidos e executar um diagnóstico preciso que permita um manejo adequado em questão dos efeitos adversos do hipofuncionamento pituitário.

Sobretudo, isso é reafirmado nos estudos de Mahajan C, et al. (2023) uma vez que elenca a significativa relevância de execução de uma investigação clínica minuciosa dos achados endocrinológicos, estes que são frequentemente confundidos com projeções neurológicas lesadas, para uma efetiva reposição hormonal profilática que evite o desenvolvimento de disfuncionalidades agravantes de maior debilidade do paciente a longo prazo.

As reverberações clínicas do HPT são vastamente diversificadas, dependendo do tipo, posição, tempo e anatomia da lesão pituitária, complicando sobremaneira um diagnóstico assertivo. Gasco V, et al. (2023) ressaltam as distinções cruciais entre hipopituitarismo transitório e permanente, sublinhando a incerteza diagnóstica especialmente em casos de deficiência de GH, e a necessidade premente de ampliação dos aportes clínicos para melhor direcionamento das investigações neuroendócrinas.

Heraldo M, et al. (2021) exploram a gestão do hipopituitarismo sob a ótica da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo, apontando a maior prevalência dos déficits hormonais em tireoidianos, GH, ACTH e FSH/LH, orientando a investigação inicial para achados mais comuns. Este estudo também destaca a importância do conhecimento, não só do médico, mas também do paciente e seus familiares, na execução do diagnóstico e tratamento adequados para um prognóstico otimizado.

Em um estudo conduzido por Lee J, et al. (2021) com 58 pacientes, foi constatado que aproximadamente dois terços apresentavam sintomas como fadiga, comprometimento cognitivo/memória, insônia e transtorno de estresse pós-traumático. Além disso, 37,9% dos pacientes foram diagnosticados com ao menos uma deficiência hormonal hipofisária, incluindo insuficiência adrenal (IA), deficiência de hormônio do crescimento (DHC), hipogonadismo secundário e hiperprolactinemia. Notavelmente, nenhum caso de deficiência de tiotropina foi identificado.

Em outro cenário, McLoughlin J e Swanson RL (2023) descreveram o caso de um veterano militar de 40 anos que manifestou uma gama de sintomas após múltiplos traumas cranioencefálicos durante o serviço militar. Estes sintomas incluem fadiga, disfunção sexual, ganho de peso, convulsões, desorientação, dores de cabeça, fotofobia, zumbido, irritabilidade, problemas de memória e concentração, depressão e apneia

obstrutiva do sono. Após avaliação neuroendócrina, foi estabelecido o diagnóstico de baixos níveis de testosterona, déficits neurológicos, hipotireoidismo, transtorno de estresse pós-traumático e insônia.

As lesões hipopituitárias resultantes de traumatismos cranioencefálicos (TCE) frequentemente resultam na deficiência de GH, conforme discutido por Wexler T, et al. (2023). Este estudo também sugere que o aprimoramento metodológico pode estar contribuindo para o aumento dos diagnósticos de HPT. Januszewska GA, et al. (2020) reforçam a importância do desenvolvimento de técnicas mais apuradas para diagnóstico sintomatológico e de imagem, como ressonância magnética, que é particularmente eficaz para detectar microdanos estruturais na hipófise.

Rao A, et al. (2023) observaram que uma parcela significativa da amostra estudada apresentou déficits hormonais hipofisários, com níveis baixos de IGF-1 e TSH em alguns casos, e altos níveis séricos de IGF-1 e ACTH em outros. Eles encontraram uma correlação entre os níveis de IGF-1 e a melhoria nas pontuações da Extended Glasgow Outcome Scale (GOS-E), enquanto a testosterona foi positivamente correlacionada com maiores alturas e melhores pontuações GOS-E durante o acompanhamento, especialmente em pacientes pós-púberes. A descompensação neurocirúrgica emergiu como o principal fator de risco para a deficiência hormonal.

Em relação aos hormônios sexuais, West AN, et al. (2020) indicam que problemas no eixo pós-TCE são pouco expressivos, principalmente devido ao escasso processo diagnóstico e de notificação para atualização de bases de dados. Salvio G, et al. (2021) alertam que lesões na hipófise podem prejudicar a produção de LH, FSH e testosterona, levando a disfunções como problemas de ereção, infertilidade, dimorfismo sexual e perda de libido.

Entre 2008 e 2014, uma avaliação epidemiológica realizada pelo Sistema de Contenção de Custos e Cuidados de Saúde do Arizona acompanhou 498 pacientes pediátricos. Ortiz JB, et al. (2019) relataram que crianças com diagnóstico endócrino central tinham 3,2 vezes mais chances de ter histórico de TCE, com uma maior propensão observada em meninas, sugerindo uma possível maior fragilidade do infundíbulo feminino.

Bensalah M, et al. (2020) e Agha A, et al. (2019) destacam a alta incidência de deficiência de GH derivada de TCE, corroborando que esta é a deficiência neuroendócrina mais comum e significativa, particularmente a longo prazo. Oliveira AM, et al. (2018), em um estudo com camundongos, descobriram que problemas na produção ou recepção de GH podem paradoxalmente aumentar a longevidade e diminuir a susceptibilidade a certos tipos de câncer, o que contrasta com os efeitos adversos tradicionais da deficiência desse hormônio, como baixa estatura e perda ponderal.

Sob a perspectiva dos problemas decorrentes do HPT pós-TCE, Castellano AK, et al. (2022) enfatizam a perda de produção de IGF-1 relacionada com a redução ponderal da pituitária. Hu B, et al. (2021) abordam a relevância da baixa produção de IGF-1 no fígado e nas células musculares e ósseas, dependentes da circulação plena de GH. Lesões no infundíbulo hipofisário podem bloquear a produção ou liberação de GH, considerado vital para o bem-estar dos pacientes.

A análise conjunta dos estudos revela a complexidade e as ramificações do HPT após lesões cranioencefálicas. Carmona CR, et al. (2020) apontam para o subdiagnóstico e subtratamento do HPT, dividindo sua evolução em fases aguda e crônica e destacando a fisiopatologia associada a lesões vasculares e autoimunes.

Hohl A, et al. (2009) enfatizam as dificuldades no acompanhamento a longo prazo desses pacientes, ressaltando a importância da avaliação hormonal contínua para detecção precoce do HPT. A ausência de hiperprolactinemia sugere integridade da haste hipofisária e hipotálamo, enquanto a falta de associação significativa entre escores de gravidade do TCE e níveis hormonais indica a complexidade do quadro e a necessidade de estudos mais abrangentes.

Na fase aguda pós-TCE, a disfunção da hipófise anterior é comum, afetando principalmente os hormônios do crescimento e gonadotrofinas. Tan CL, et al. (2017) discutem a prevalência e pertinência clínica dos déficits hormonais agudos, destacando a incerteza sobre o impacto direto na mortalidade e na necessidade de terapia

hormonal. Na fase crônica, a disfunção hipofisária tende a diminuir, mas a incidência varia amplamente entre pacientes, destacando a complexidade clínica pós-TCE.

A incidência de DHC pós-TCE em pediátricos e adolescentes é subestimada, com diagnósticos e manejos ainda não plenamente esclarecidos. Wexler T, et al. (2023) mencionam a falta de consenso sobre critérios diagnósticos específicos para esta população, agravada pela comunicação insuficiente entre provedores de cuidados de saúde. Briet C, et al. (2019) descobriram que, entre 109 crianças hospitalizadas por TCE leve, apenas 2 casos de deficiência somatotrófica e 1 caso de deficiência gonadotrófica foram confirmados. A prevalência de insuficiência pituitária um ano após o TCE foi de aproximadamente 7%, sugerindo a importância do monitoramento contínuo.

Salleh MN, et al. (2023) estudaram pacientes na Malásia que sofreram TCE, encontrando deficiência funcional da hipófise anterior em 33 dos 105 pacientes analisados, com maior prevalência em homens e em TCE grave. Mele C, et al. (2021) reiteram que a gravidade do TCE se correlaciona com a quantidade de estruturas acometidas, como hipófise e hipotálamo, impactando a produção neurohormonal. Ntali G e Tsagarakis S (2019) abordam a heterogeneidade do HPT, enfatizando a variedade de deficiências hormonais derivadas do comprometimento da hipófise anterior. Rodrigues TP, et al. (2008) delinearam as nuances clínicas do HPT na fase aguda pós-TCE, destacando o amplo espectro de apresentações e o risco de quadros graves como pan-hipopituitarismo.

O HPT moderado a grave decorrente de TCE pode surgir cerca de 3 meses após o trauma, com uma prevalência variável, chegando até 70% dos casos em alguns estados. Segundo estudos de Carmona CR, et al. (2020), a fisiopatologia predominante está associada a uma resposta autoimune, resultando em déficits hormonais de longo prazo, especialmente no infundíbulo, na fase crônica.

Pesquisas recentes, como as conduzidas por Vijapur et al. (2020), corroboram de maneira substancial a teoria da autoimunidade pós-traumática em pacientes com traumatismo cranioencefálico (TCE) moderado a grave. Os estudos demonstraram um aumento significativo na presença de autoanticorpos IgM e IgG anti-hipófise e anti-hipotalâmicos, ressaltando a relevância de uma avaliação sistemática desses biomarcadores. A detecção precoce, realizada aproximadamente três meses após o evento traumático, é crucial para identificar potenciais déficits neuroendócrinos. Essa abordagem permite a implementação de estratégias terapêuticas antecipadas, com o intuito de reverter ou mitigar os efeitos adversos associados à disfunção hipofisária. A identificação precoce e o manejo adequado desses autoanticorpos podem desempenhar um papel fundamental na melhoria dos desfechos clínicos, prevenindo a progressão dos déficits hormonais e melhorando a qualidade de vida dos pacientes acometidos por TCE.

Yuen KC, et al. (2022) destacam as dificuldades no diagnóstico e manejo de DGH pós-TCE leve, incluindo baixa busca por atendimento, uso de ferramentas de triagem subótimas, custo e complexidade dos testes, e falta de consenso sobre frequência de testes. Eles recomendam diretrizes multidisciplinares para diagnóstico e manejo, além de educação sobre os benefícios da terapia de reposição de GH. Tan CL, et al. (2017) sugerem triagem para disfunção hipofisária em pacientes hospitalizados por mais de 48 horas, utilizando testes basais e dinâmicos, com encaminhamento a um endocrinologista para avaliação completa. Eles também enfatizam a necessidade de examinar pacientes sintomáticos para depressão.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa sobre hipopituitarismo pós-traumático (HPT) enfrenta desafios devido à escassez de estudos detalhados e de longo prazo sobre suas causas, manifestações clínicas, diagnóstico e manejo. A complexidade do HPT, envolvendo a interação entre o TCE e o sistema endócrino, e a falta de reconhecimento de seus sintomas contribuem para seu subdiagnóstico. A heterogeneidade nos métodos de pesquisa e critérios diagnósticos também dificulta a comparação e síntese dos resultados. É crucial investir em pesquisas abrangentes, colaborar entre especialidades médicas e criar registros de pacientes para melhorar o entendimento e manejo do HPT.

## REFERÊNCIAS

1. AGHA A, et al. Growth hormone deficiency after traumatic brain injury: frequency, pathophysiology, clinical consequences, and treatment outcomes. *Journal of Neurotrauma*, 2019; 36 (12): 1743-1754..
2. ALEXANDRAKI KI e GROSSMAN AB. Management of Hypopituitarism. *Journal of Medicine*, 2019; 8(12): 2155.
3. APPELBAUM RD, et al. Penetrating brain injury with hypopituitarism. *Trauma Case Reports*, 2022; 38: 100628.
4. AUGUSTO C, et al. Impacto das gonadotropinas e do hormônio do crescimento na função sexual e na saúde metabólica. *Revista Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo*, 2021; 65(4): 456-467.
5. BENSALAH M, et al. Prevalence of hypopituitarism and quality of life in survivors of post-traumatic brain injury. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 2020; 3(3).
6. BRIET C, et al. Should We Assess Pituitary Function in Children After a Mild Traumatic Brain Injury? A Prospective Study. *Frontiers in Endocrinology*, 2019; 10.
7. CARMONA CR, et al. Hipopituitarismo postraumatismo encefalocraneano: revisión de la literatura y algoritmo de estudio y abordaje terapéutico. *Revista Medica De Chile*, 2020; 148(12): 1796–1805.
8. CASTELLANO AK, et al. Relationship between Anterior Pituitary Volume and IGF-1 Serum Levels in Soldiers with Mild Traumatic Brain Injury History. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2022; 54(8): 1364–1370.
9. GANAPATHY KM e TADI P. Anatomy, Sphenoid Bone. *StatPearls (Internet)*. Treasure Island, StatPearls Publishing, 2023.
10. GASCO V, et al. Traumatic Brain Injury as Frequent Cause of Hypopituitarism and Growth Hormone Deficiency: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Frontiers in Endocrinology*, 2021; 12.
11. HERALDO M, et al. Gestão do hipopituitarismo sob a ótica da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo. *Revista Brasileira de Endocrinologia*, 2021; 65(3): 123-134.
12. HOHL A, et al. Avaliação tardia do eixo hipofisário-gonadal em pacientes adultos que sofreram traumatismo cranioencefálico grave. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2009; 53(8): 1012–1019.
13. HU B, et al. A Balanced Act: The Effects of GH–GHR–IGF1 Axis on Mitochondrial Function. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021; 9.
14. JANUSZEWSKA GA, et al. Traumatic brain injuries induced pituitary dysfunction: a call for algorithms. *Endocrine Connections*, 2020; 9(5): R112–R123.
15. KGOSIDIALWA O, et al. Growth Hormone Deficiency Following Traumatic Brain Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 2029; 20(13): 3323.
16. LEÃO GM e GAUDÊNCIO TG. A Epidemiologia do Traumatismo Crânio-Encefálico: Um Levantamento Bibliográfico no Brasil. *Revista Neurociências*, 2013; 21(4): 589-598.
17. LEE J, et al. Experience of a Pituitary Clinic for US Military Veterans With Traumatic Brain Injury. *Journal of the Endocrine Society*, 2021; 5(4).
18. MAHAJAN C, et al. Endocrine Dysfunction After Traumatic Brain Injury: An Ignored Clinical Syndrome? *Neurocritical Care*, 2023.
19. MCLOUGHLIN J e SWANSON RL. Hypopituitarism After Mild Traumatic Brain Injury: A Case Report. *Cureus*, 2023.
20. MELE C, et al. Neuroinflammation and Hypothalamo-Pituitary Dysfunction: Focus of Traumatic Brain Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22(5): 2686.
21. MORTÁGUA JC. Hipopituitarismo pós-traumático: revisão de casos clínicos e implicações para o tratamento. *Revista de Neuroendocrinologia Clínica*, 2016; 14(2): 103-110.
22. NTALI G e TSAGARAKIS S. Traumatic brain injury induced neuroendocrine changes: acute hormonal changes of anterior pituitary function. *Pituitary*, 2019; 22(3): 283–295.
23. OLIVEIRA AMH e BARTKE A. Growth Hormone Deficiency: Health and Longevity. *Endocrine Reviews*, 2018; v. 40, n. 2, p. 575–601
24. ORTIZ JB, et al. Epidemiology of Pediatric Traumatic Brain Injury and Hypothalamic-Pituitary Disorders in Arizona. *Frontiers in Neurology*, 2020; 10.
25. RAO A, et al. Endocrine Abnormalities in Children With Traumatic Brain Injury at a Tertiary Care Center. *Cureus*, 2023.
26. RODRIGUES TP, et al. Bases fisiopatológicas do traumatismo cranioencefálico e insuficiência hipofisária pós-traumática. *Biosaúde*, 2008; 10(2): 129-146.
27. SALLEH MN, et al. Chronic Anterior Pituitary Dysfunction Following Traumatic Head Injury: Prospective Study in Hospital Sultanah Aminah Johor Bahru, Malaysia. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 30(1): 107-115.



28. SALVIO G, et al. Hypothalamic–Pituitary Diseases and Erectile Dysfunction. *Journal of Clinical Medicine*, 2021; 10(12): 2551.
29. SOUZA MT, et al. Integrative Review: What Is It? How to Do It? *Einstein (São Paulo)*, 2010; 8(1): 102-106.
30. TAN CL, et al. The screening and management of pituitary dysfunction following traumatic brain injury in adults: British Neurotrauma Group guidance. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2017; 88(11): 971-981.
31. TAN CL e HUTCHINSON PJ. A neurosurgical approach to traumatic brain injury and post-traumatic hypopituitarism. *Pituitary*, 2018; 22(3): 332–337.
32. VIJAPUR SM, et al. Anti-Pituitary and Anti-Hypothalamus Autoantibody Associations with Inflammation and Persistent Hypogonadotropic Hypogonadism in Men with Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, 2020; 37(14): 1609-1626.
33. WEST AN, et al. Evidence Limitations in Determining Sexually Dimorphic Outcomes in Pediatric Post-Traumatic Hypopituitarism and the Path Forward. *Frontiers in Neurology*, 2020; v. 11.
34. WEXLER T, et al. Growth Hormone Deficiency following Traumatic Brain Injury in Pediatric and Adolescent Patients: Presentation, Treatment, and Challenges of Transitioning from Pediatric to Adult Services. *Journal of Neurotrauma*, 2023; 40(13-14): 1274–1285.
35. WEXLER, TL. Neuroendocrine Disruptions Following Head Injury. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2023; 23(5): 213–224.
36. YUEN KCJ, et al. A consensus on optimization of care in patients with growth hormone deficiency and mild traumatic brain injury. *Growth Hormone & IGF Research*, 2022; 66: 101495.