

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

Ana Letícia Mendonça de Oliveira

Débora Ferreira Lima Gonçalves

Mariana Amaral Goulart

Sarah Azevedo Lage de Oliveira

**PAN-HIPOPITUITARISMO APÓS CIRURGIA DE
REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA: relato de caso e
revisão de literatura**

IPATINGA

2020

Ana Letícia Mendonça de Oliveira
Débora Ferreira Lima Gonçalves
Mariana Amaral Goulart
Sarah Azevedo Lage de Oliveira

**PAN-HIPOPITUITARISMO APÓS CIRURGIA DE
REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA: relato de caso e
revisão de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto
Metropolitano de Ensino Superior – Imes/Univaço, como
requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Orientadora: Aiala Xavier Felipe da Cruz
Co-orientadora: Alexandra Mara Ferreira de Souza Mansur

IPATINGA
2020

PAN-HIPOPITUITARISMO APÓS CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA: relato de caso e revisão de literatura

Ana Letícia Mendonça **de Oliveira**¹; Débora Ferreira Lima **Gonçalves**¹, Mariana Amaral **Goulart**¹; Sarah Azevedo Lage **de Oliveira**¹; Alexandra Mara Ferreira de Souza **Mansur**² & Aiala Xavier Felipe **da Cruz**³

-
1. Acadêmicas do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
 2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes– Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientador do TCC.
 3. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: O pan-hipopituitarismo após cirurgia de revascularização miocárdica é uma patologia rara, que envolve a deficiência de dois ou mais hormônios de origem hipofisária. Apresenta diversos fatores causais e manifestações clínicas inespecíficas. Desse modo, observa-se que para o diagnóstico é necessário uma anamnese minuciosa e exame físico associados a propedêuticas diversas, sendo o tratamento individualizado para cada perfil de paciente acometido. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente que desenvolveu deficiência de hormônios hipofisários após cirurgia de revascularização miocárdica, com concomitante revisão bibliográfica sobre o tema. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 65 anos, com história clínica, exames laboratoriais e ressonância magnética atestando sela túrcica vazia, achados compatíveis com pan-hipopituitarismo. Após instituição do tratamento houve boa resposta terapêutica. **Conclusão:** Embora os sinais e sintomas do pan-hipopituitarismo sejam inespecíficos, o diagnóstico e tratamento precoces são de fundamental importância para melhorar o desfecho cardiovascular e reduzir a morbimortalidade dos indivíduos acometidos. Além disso, envolver o paciente e os familiares na escolha da conduta a ser instituída é imprescindível.

Palavras-chave: Pan-hipopituitarismo. Revascularização miocárdica. Endócrino. Sela túrcica.

Introdução

O hipopituitarismo consiste em manifestações clínicas decorrentes da deficiência parcial ou completa da secreção de pelo menos um hormônio de origem hipofisária. As manifestações clínicas ocorrem quando há comprometimento de pelo menos 75 % de seu parênquima (CASTILLO, 2015).

O hipopituitarismo possui diversas causas sendo que o quadro clínico e a gravidade estão relacionadas ao tipo de deficiência hormonal. Dentre elas estão: alterações congênitas, genéticas, lesões invasivas, isquêmicas, infiltrativas, traumáticas, imunológicas, infecciosas, iatrogênicas, idiopáticas, funcionais (JÚNIOR; NUNES; VILAR, 2016; TORRES et al., 2016).

Essa doença pode ser um evento primário decorrente da destruição da hipófise-anterior ou secundário, resultante da deficiência de fatores estimulantes hipotalâmicos que normalmente agem sobre a hipófise. O termo pan-hipopituitarismo é reservado aos casos em que há deficiência de dois ou mais hormônios, independentemente da etiologia ou dos setores acometidos (CASTILLO, 2015; TORRES et al., 2016).

O provável diagnóstico etiológico, do caso clínico em estudo, é a síndrome da sela vazia, secundária à isquemia e necrose da glândula hipofisária, em decorrência da cirurgia de revascularização miocárdica. Essa apresentação, sobretudo em homens, é rara e de grande importância para a literatura científica, visto que, não foram encontrados outros casos semelhantes a esse nas diversas fontes de dados consultadas. Por isso, verifica-se a necessidade de citarmos a doença e sua ampla variedade de manifestações, para que os acadêmicos possam estudar o pan-hipopituitarismo, analisando cada uma de suas abordagens clínicas, e elevando seus conhecimentos acerca do assunto. Quanto aos profissionais de saúde, este estudo servirá como uma ferramenta de pesquisa de suma importância para o diagnóstico e tratamento da doença nos ambientes de prática clínica.

Portanto, o objetivo deste trabalho é relatar o caso de um paciente portador de pan-hipopituitarismo isquêmico, após realizar cirurgia de revascularização do miocárdio, com concomitante revisão bibliográfica sobre o tema, correlacionando com os achados na história do paciente. Além disso, a finalidade deste estudo é promover uma fonte de pesquisa aos acadêmicos de medicina e profissionais de saúde acerca da doença.

Método

Trata-se de uma revisão de literatura com relato de caso que foi obtido através do acesso ao prontuário do paciente após disponibilização do cônjuge conforme previamente explicado e assinado.

Em seguida, foi realizada uma pesquisa bibliográfica da literatura nacional e internacional, abrangendo relatos de caso, estudo de casos, artigos de revisão, artigos originais e metanálise escritos nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Os artigos foram obtidos nas bases de dados: SciELO – Scientific Electronic Library Online(<http://www.scielo.org>), LILACS – Literatura Latino-Americana, PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) e do Caribe em Ciências da Saúde e MEDLINE - Literatura Internacional em Ciências da Saúde.

Para os artigos selecionados foram escolhidos aqueles trabalhos que possuíram relevância, atualidade, publicação em revistas conhecidas e confiáveis. Foram descartados, após a leitura, os artigos que não apresentaram metodologia adequada ou não abordaram a área de interesse.

Um quadro contendo a lista das revistas científicas utilizadas nesse artigo, com as classificações de acordo com a Plataforma Sucupira – Qualis periódicos está presente no Apêndice A.

Relato do caso

Paciente do sexo masculino, 65 anos, nascido em 11 de Setembro de 1950, comparece para consulta ambulatorial em Março de 2015, com quadro de astenia, disartria intermitente, anasarca e dispneia aos pequenos esforços de início há 8 anos, relatando piora progressiva. Coronariopata, com passado de cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extra-corpórea em Julho de 1997, era portador de fibrilação atrial crônica e insuficiência cardíaca sistólica (fração de ejeção estimada em 34%), mantinha controle regular com cardiologista, com medicações otimizadas.

Encontraram-se, nos exames laboratoriais, anemia macrocítica registrada em prontuário eletrônico desde 2011, associado a pancitopenia, sem resposta à reposição de ferro e/ou cianocobalamina. A história pregressa atestada pelo urologista evidencia hiperplasia prostática.

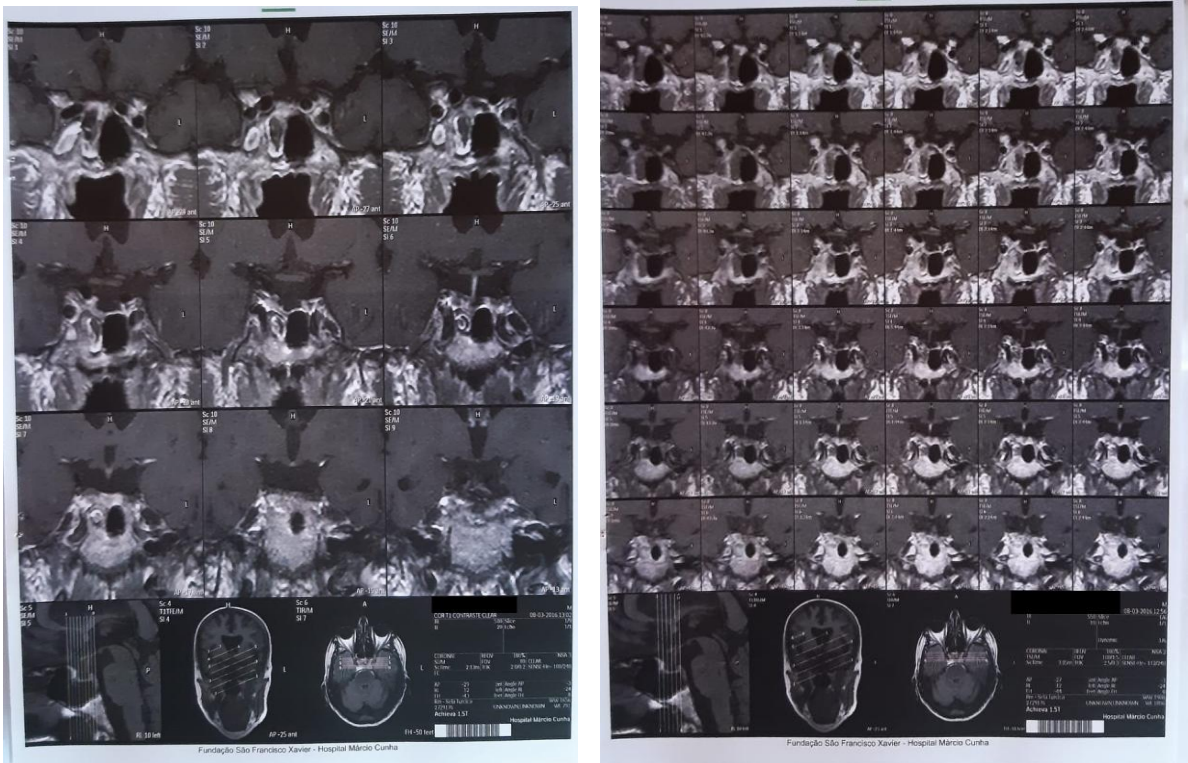
Em Janeiro de 2014 foram realizadas as medidas de vitamina B12 e ácido fólico, sem alterações. Em Maio de 2015 foram realizadas biópsia gástrica e ultrassonografia de abdomen, que demonstrou gastrite oxíntica crônica discreta e hepatopatia crônica associada a ascite acentuada. Função hepática e renal preservadas, em Dezembro de 2014 possui TSH 1,9 microUI/mL (VR 0,27-4,2), T4 livre 0,71 ng/dL (VR 0,93-1,7), além de anticorpos antitireoideanos negativos.

Em uma avaliação direcionada realizada em Janeiro de 2016 identificaram-se IGF1 25 ng/ml (VR: >75), ACTH 41,8 pg/ml (VR: 7,2-63,3), cortisol basal 8,7mcg/dL, coleta realizada 09h28min (VR: 6,2-19,4), FSH 3,01 mUI/ml (VR: 1,5-12,4), LH 0,76 mUI/ml (VR: 1,7-8,6), testosterona total inferior á 12ng/mL (VR: >241), prolactina 44 ng/mL (4-15,2). A ressonância nuclear magnética (RNM) da sela túrcica realizada Março de 2016 encontrou rebaixamento do diafragma selar com afilamento da glândula hipófise e sela túrcica de morfologia e limites preservados evidenciando sela túrcica vazia.

O paciente apresentou melhora clínica e hematimétrica após 2 meses do início da terapêutica com prednisolona 1mg/mL, 2 mL ao dia e levotiroxina 75 mcg, 1 comprimido ao dia. Uma reavaliação realizada em Julho de 2016 foi identificado: cortisol basal 5,1mcg/dL, coleta realizada 13h37min (VR: 6,2-19,4), FSH 2,35 mUI/ml (VR: 1,5-12,4) LH 0,6 mUI/ml (VR: 1,7-8,6), testosterona total inferior á 6,1 ng/mL (VR: >241), prolactina 31,2 ng/mL (4-15,2) T4 total 6,73 mcg/dL (VR: 4,87 a 11,72) e T4 livre 1,04 ng/dL (VR 07-1,48). Além da terapêutica já empregada, foi acrescentada carbegolina 0,5 mg, meio comprimido por semana apresentando melhora satisfatória.

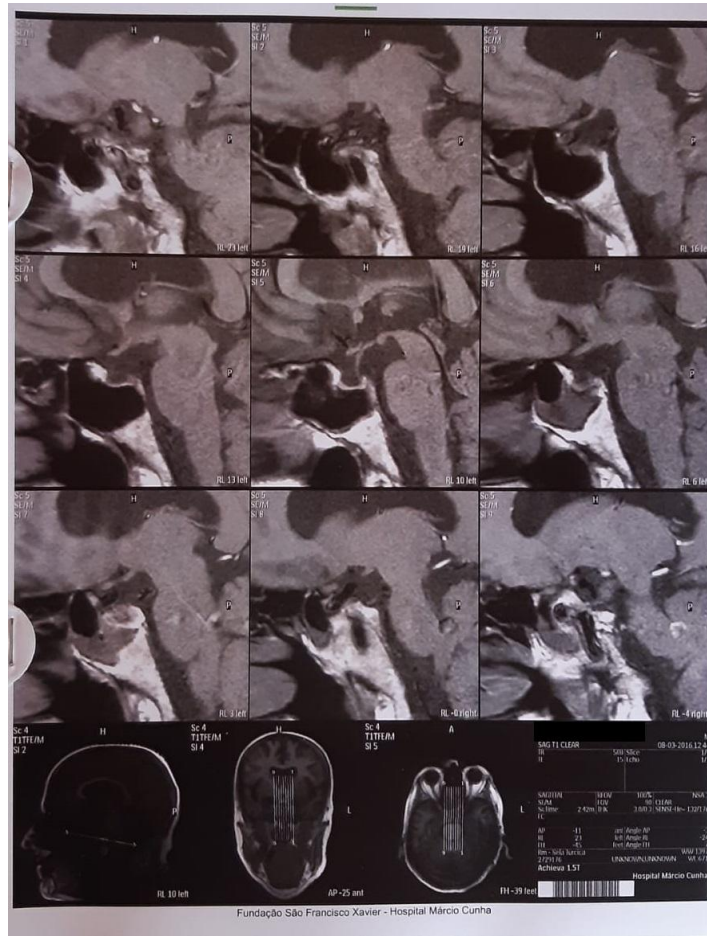
Apesar da etiologia do pan-hipopituitarismo não ter sido definitivamente concluída, diante da história clínica e patológica progressiva, é relevante o passado de necessidade de circulação extra-corpórea e provável necrose da glândula associado ao quadro descrito. O paciente evoluiu para óbito em 2017, devido a complicações da insuficiência cardíaca.

Figura 1: Compilado de imagens de uma Ressonância Magnética em Corte coronal, demonstrando a sela turcica vazia.



Fonte: Diagnóstico por imagem Hospital Márcio Cunha.

(...) continuação



Fonte: Diagnóstico por imagem Hospital Márcio Cunha.

Revisão da literatura

O termo pan-hipopituitarismo é reservado aos casos em que há deficiência de dois ou mais hormônios hipotalâmicos, independentemente da etiologia ou dos setores acometidos. O hipopituitarismo é definido como déficit na secreção parcial ou completa de um ou mais dos seis hormônios da adeno-hipófise, podendo ser resultado de causa hipotalâmica ou hipofisária. A hipófise anterior é formada por cinco diferentes tipos celulares que são classificados conforme os hormônios secretados: corticotrofos (ACTH), somatotrofos (GH), tireotrofos (TSH), gonadotrofos (LH e FSH) e lactrofos (PR). A origem do pan-hipopituitarismo pode estar nas causas congênitas ou, mais comumente, nas adquiridas (JÚNIOR; NUNES; VILAR, 2016; TORRES et al., 2016).

Para que as células e conseqüentemente os hormônios da adeno-hipófise sejam formados é fundamental a participação de diversos genes que codificam

fatores de transcrição, hormônios e receptores. O pan-hipopituitarismo congênito ocorre quando mutações relacionadas a esses genes levam a defeitos estruturais na hipófise ou a síndromes hereditárias que provocam problemas na citodiferenciação e na secreção hormonal de uma ou mais linhagens celulares (TORRES et al., 2016).

As anomalias estruturais congênicas são manifestações raras que podem cursar com formação de tecidos rudimentares ectópicos, aplasia ou hipoplasia parcial hipofisária. Essas anomalias podem vir acompanhadas de outros defeitos craniofaciais e da linha média como: anencefalia, hipoplasia do nervo óptico e palato em ogiva. Quando as alterações cromossômicas e genéticas levam a um conjunto de sinais e sintomas característicos temos as síndromes. Entre as síndromes que envolvem deficiências dos hormônios hipofisários estão a síndrome de Laurence-Moon-Biedl, a síndrome de Prader-Willi e a síndrome de Kallmann (PARKIN et al., 2020). Outras causas de hipopituitarismo hereditário estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Etiologias hereditárias do hipopituitarismo

| Fator de desenvolvimento | Deficiência hormonal |
|---|------------------------------|
| Genético | |
| Síndrome de Kallmann | FSH, LH |
| Síndrome de Prader-Willi | FSH, LH |
| Síndrome de Laurence-Moon-Biedl | FSH, LH |
| Receptor | |
| Receptor do GHRH | GH |
| Receptor do CRH | ACTH |
| Receptor do GnRH | FSH, LH |
| Receptor do TSH | TSH |
| Receptor da leptina | FSH, LH |
| GPR54 | FSH, LH |
| (...)Estrutural | |
| Hipoplasia hipofisária | Qualquer uma |
| Aplasia hipofisária | Qualquer uma |
| Massas no SNC, encefalocele | Qualquer uma |
| Defeitos de fatores de transcrição | |
| Ptx2 | GH |
| PROP1 | GH, PRL, TSH, LH, FSH ± ACTH |
| Pit-1 (POU1F1) | PRL, GH, TSH |
| HESX1 | GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH |
| LHx3/LHx4 | GH, PRL, TSH, LH, FSH |
| NR0BI (DAX1) | Adrenal, LH, FSH |
| TBx19 (TPIT) | ACTH |
| Mutação hormonal | |
| GH bioinativo | GH |
| FSH β | FSH |
| LH β | LH |
| POMC | ACTH |
| Defeito no processamento de POMC | ACTH |
| TSH β | TSH |
| Kisspeptina | LH, FSH |
| Leptina | LH, FSH |

Fonte: JÚNIOR; NUNES; VILAR, 2016.

As causas adquiridas sejam temporárias ou permanentes são mais frequentes que as causas genéticas nos pacientes com hipopituitarismo, especialmente os casos que se iniciam na vida adulta (Quadro 1) (CASTILLO, 2015).

QUADRO 1 - Etiologia do hipopituitarismo adquirido

| |
|---|
| Traumática |
| Cirurgia; radioterapia; traumatismo craniano |
| Infiltrativa ou inflamatória |
| Sarcoidose; histiocitose X; granulomatose de Wegener; doença de Takayasu; hemocromatose |
| Tumoral |
| Adenoma hipofisário; Meningioma; Tumores hipotalâmicos (germinoma, ependimoma, glioma, gangliocitoma, craniofaringioma etc.); Metástases hipofisárias ou hipotalâmicas; Neoplasias hematológicas (leucemia, linfoma) |
| Infecciosa |
| Tuberculose; infecção por <i>Pneumocystis jirovecii</i> ; toxoplasmose; infecções virais (p. ex., citomegalovírus) ou fúngicas (p. ex., histoplasmose, aspergilose); abscesso hipofisário; neurocisticercose; sífilis; meningite aguda (viral ou bacteriana) etc. |
| Vascular |
| Necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan); apoplexia hipofisária; diabetes melito; hipotensão; artrite; aneurismas; anemia falciforme; síndrome do anticorpo antifosfolípido (síndrome de Hughes) etc. |
| Outras patologias do sistema nervoso central |
| Cisto da bolsa de Rathke; cistos dermoide, epidermoide ou aracnóideo; sela túrcica vazia; hamartoma hipotalâmico etc. |
| Funcional |
| Nutricional (restrição calórica, desnutrição, anorexia nervosa) |
| Atividade física excessiva |
| Doenças críticas (doenças agudas, AIDS, insuficiência crônica renal ou hepática) |
| Distúrbios endócrinos (hipotireoidismo, hiperprolactinemia) |
| Substâncias (esteroides anabolizantes, excesso de glicocorticoides, estrogênio terapia, agonistas do GnRH, dopamina, análogos da somatostatina, excesso de hormônios tireoidianos etc. |
| Miscelânea |
| Picada de serpente; terapia com interferon- α ; linfomatose intravascular; edema cerebral (cetoacidose diabética); quimioterapia; choque elétrico; uso de cocaína etc. |
| Hipopituitarismo idiopático |

Fonte: JÚNIOR; NUNES; VILAR, 2016.

Dentre as causas tumorais os adenomas hipofisários representam as neoplasias intracranianas mais comuns do SNC, sendo a principal causa de hipopituitarismo adquirido na idade adulta. O impacto clínico dependerá do tamanho - micro ou macroadenoma, e sua capacidade secretiva - tumores funcionantes ou não funcionantes (THE PITUITARY SOCIETY, 2017; CASTILLO, 2015).

Os craniofaringiomas são os mais comuns dos tumores da região hipotálamo-hipofisária em crianças, frequentemente comprometem a função hipofisária por seus efeitos compressivos. Os tumores primários do SNC, incluindo meningiomas, cordomas, gliomasópticos, tumores epidermóides, e dermóides, podem diminuir a secreção hipotalâmico hipofisária pelos seus efeitos expansivos. Lesões metastáticas são comuns nessa área, especialmente a partir do carcinoma de mama), mas raras vezes resultam em hipopituitarismo clinicamente óbvio (GREENSPAN; GARDER, 2006).

As causas infiltrativas não tão comuns, podemos citar hemocromatose caracterizada pelo depósito de ferro tissular pós transfusional ou idiopático. O hipogonadismo costuma ser a manifestação mais frequente, sendo às vezes revertida pós flebotomia (TORRES et al.; 2016). Já a histiocitose das células de Langenhans é uma doença fibrótica que se caracteriza histologicamente por proliferação de células de Langerhans, associada a infiltrado de polinucleares, histiócitos e linfócitos com infiltração local ou difusa nos órgãos. Esse infiltrado em órgãos pode causar disfunção ou compressão das estruturas levar a manifestações de lesões pulmonares (mais frequentes), ósseas, cutâneas, hepáticas, hematopoiéticas e em sistema nervoso central. O dano hipotalâmico geralmente resulta em deficiência hormonal (COUTINHO; CUNHA; BARROCA, 2009).

A sarcoidose é uma doença inflamatória multissistêmica crônica caracterizada por granulomas epitelióides não caseosos resultante na disfunção de vias imunorregulatórias. Essa patologia é mais comum em adultos jovens e de meia idade sendo que sua etiologia ainda não está bem definida, entretanto, muitos estudos sugerem que fatores ambientais e genéticos estejam envolvidos. A doença pode afetar diversos locais do corpo como pulmões, mediastino, olhos e o sistema nervoso central (neurossarcoidose). As lesões correspondentes a neurossarcoidose são raras e podem afetar o hipotálamo, o infundíbulo e a hipófise. Quando há o envolvimento do hipotálamo, a produção dos seus hormônios também pode ser comprometida levando ao hipopituitarismo e panhipopituitarismo (DELCOURT et al.,

2019; POPOVIC; PEKIC, 2017).

São raras as infecções que acometem a hipófise e o hipotálamo, elas são responsáveis por menos de 1% de todas as lesões hipofisárias e podem ser infecções por causa fúngica, viral, bacteriana (abscesso hipofisário), por tuberculose e por parasitas. O diagnóstico clínico dessas patologias pode ser desafiador devido à natureza inespecífica da doença (PEKIC; MILJIC; POPOVIC, 2018).

As infecções na região hipotalâmica-hipofisária podem resultar em hipopituitarismo ou até panpituitarismo e serem interpretadas erroneamente como um tumor da hipófise ou uma síndrome pós encefálica. As infecções podem acontecer em hipófise normal ou com lesões que já existiam anteriormente como nos casos de craniofaringioma, cisto de Rathke ou em adenomas (PEKIC; MILJIC; POPOVIC, 2018).

Constituem fatores de risco para infecções na região hipotalâmica e hipofisária: neurocirurgia, meningite, sinusite paranasal e pacientes imunocomprometidos - portadores de HIV, síndrome de Cushing, transplantados e diabetes mellitus (PEKIC; MILJIC; POPOVIC, 2018).

Nos últimos anos tem-se observado grande interesse sobre a relação entre os traumas cranioencefálicos e o desenvolvimento de insuficiência hipofisária. A lesão traumática cerebral responsável pelo hipopituitarismo pode ser única como no caso de uma queda, acidente automobilístico ou o resultado de traumatismos cranianos repetitivos crônicos como em esportes de contato - boxe, hóquei e futebol americano (STIEG et al., 2019).

Dois mecanismos distintos têm sido relacionados ao hipopituitarismo pós traumático. Em um deles, no momento do trauma, a hipófise é diretamente lesada, como por exemplo em explosões, fraturas de crânio com envolvimento da sela túrcica, destruição da haste ou dos núcleos da hipófise. O outro está ligado a danos indiretos, secundários ao trauma como: edema cerebral, comprometimento da vascularização devido ao edema ou a vasos espasmos e morte de células da hipófise, o que pode levar ao hipopituitarismo pós traumático (STIEG et al., 2019).

Os eventos vasculares intra-hipofisários agudos podem ocorrer de forma espontânea devido, por exemplo, à adenoma preexistente, aneurisma intracraniano, hemorragia aracnoide, apoplexia pituitária ou síndrome de Sheehan. Pacientes portadores desses eventos vasculares podem manifestar deficiências nos hormônios da hipófise anterior (CHUNG; KOCH; MONSON, 2018).

O hipopituitarismo secundário à apoplexia da hipófise é uma causa vascular relativamente comum, sua incidência é da ordem de 0,6-9,1% dos adenomas da hipófise tratados cirurgicamente e sua faixa etária de ocorrência é ampla - primeira a nona década de vida (CHUNG; KOCH; MONSON, 2018).

Segundo Chung, Koch e Monson (2018) a apoplexia da hipófise anterior denota as consequências clínicas de uma hemorragia ou infarto de um adenoma pré-existente. Sua apresentação é de início súbito, causando intensa cefaleia, distúrbio visual ou oftalmoplegia (paralisia de nervo craniano) e evolução rápida (horas a dois dias). Como fator de risco para a patologia temos: hipertensão arterial, diabetes mellitus, terapia anticoagulante, distúrbios hemorrágicos, traumas cranianos, radioterapia, bromocriptina, cabergolina e hemorragia pós-parto - síndrome de Sheehan.

A síndrome de Sheehan provoca necrose da hipófise decorrente de hemorragia pós-parto e hipovolemia. Pode resultar em hipopituitarismo imediato ou tardiamente, após vários anos, dependendo da quantidade de destruição do tecido hipofisário, atualmente, mostra-se raro devido aos cuidados e técnicas obstétricas modernas (GOUNDEN; JIALAL, 2020; POPOVIC; PEKIC, 2017; SILVA et al., 2019).

A Síndrome da sela vazia, também chamada de aracnoidecele selar é um achado de imagem caracterizado pela presença de herniação aracnóidea para dentro do espaço selar, o que resulta em compressão da hipófise contra o assoalho da sela. Pode resultar em sela vazia primária (SVP), que é caracterizado pela incompetência congênita do diafragma selar, mais comum em mulheres obesas e múltiparas. Sela vazia secundária uma condição que surge após o infarto de adenoma hipofisário, necrose hipofisária pós-parto (Síndrome de Sheehan), dano no assoalho selar induzido por cirurgia ou radioterapia, bem como após terapia com agonistas dopaminérgicos, ou menos frequente com análogos de somatostatina (JÚNIOR; NUNES; VILAR, 2016).

A fisiopatologia do pan-hipopituitarismo por causa isquêmica após cirurgia de revascularização miocárdica é semelhante ao que ocorre na Síndrome de Sheehan, no período periparto. Relaciona-se à isquemia e necrose da hipófise, por baixo fluxo sanguíneo glandular, sendo esta, sensível a procedimentos que envolvem cirurgias de grande porte, como a de revascularização do miocárdio, que inclusive envolve o processo de circulação extracorpórea (TESSNOW; WILSON, 2010).

A vulnerabilidade da glândula hipófise deve-se à sua anatomia vascular, a qual é vascularizada pelas artérias hipofisárias superior e inferior, ramos da artéria carótida interna, e pelo sistema porta hipotálamo-hipofisário. A artéria hipofisária superior penetra no hipotálamo e forma o sistema portal de capilares, que segue em direção à adeno-hipófise. Em contrapartida, o suprimento sanguíneo da neurohipófise é realizado pela artéria hipofisária inferior. Essa estrutura vascular da pituitária torna o tecido suscetível à isquemia (LIMA, 2015; TESSNOW; WILSON, 2010).

Ademais, o emprego da técnica de circulação extracorpórea (CEC), na maioria das vezes, acontece com fluxo não pulsátil no sentido arterial, danificando a microcirculação. Além disso, modifica o fluxo capilar, que deixa de ser intermitente e passa a ser contínuo, promovendo uma elevação na pressão do lado venoso. Essa condição propicia mecanismos de compensação na microcirculação, a fim de desviar o fluxo sanguíneo. O fluxo contínuo, na microcirculação, favorece o desenvolvimento da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), que resulta na ativação de células inflamatórias e da cascata de coagulação, podendo levar à formação de micro êmbolos. O uso da CEC pode favorecer também a formação de microbolhas, que ao circular na corrente sanguínea, obstrui os capilares e promove isquemia. Fenômeno esse que, provavelmente, culminou na redução do fluxo sanguíneo da glândula pituitária (ÉVORA; MOTA; RODRIGUES, 2008; MICHAL; YESHAYAHU, 2005).

De acordo com Júnior, Nunes e Vilar (2016) dentre as causas funcionais podemos destacar as de origem nutricionais como: restrição calórica importante, anorexia nervosa, desnutrição e perdas de peso devido outras etiologias. Além disso, prática de exercícios físicos de forma prolongada e extenuante como as exercidas por atletas de alta performance ou competidores (nadadores, bailarinas, maratonistas e ginastas). O que ocorre é o aumento da produção de β endorfinas cerebrais que modificam o padrão pulsátil de secreção do GnRH levando ao hipogonadismo hipogonadotrófico em homens e em mulheres.

O hipogonadismo funcional também pode ser observado em pacientes obesos e portadores de diabetes melitus tipo 2, nesse caso, o hipopituitarismo é potencialmente reversível com a perda de peso e melhora no controle glicêmico. Ainda, o uso de esteroides com finalidade anabolizante e a terapia com glicocorticoides inibem, respectivamente, os eixos reprodutivos e adrenais. De forma

semelhante, estrogênios e análogos do GnRH suprimem a secreção dos hormônios gonadotróficos (JÚNIOR; NUNES; VILAR, 2016).

A apresentação clínica do pan-hipopituitarismo é bastante diversificada e depende da magnitude da deficiência hormonal presente, da causa, da rapidez de instalação, da idade em que os sintomas se iniciaram e do acometimento de estruturas intracranianas subjacentes (JÚNIOR; NUNES; VILAR, 2016).

Os sintomas geralmente são insidiosos e, em sua maioria, se manifestam de maneira inespecífica, são alguns deles: anorexia, perda de peso, letargia, cansaço, fraqueza e desconforto. Os demais sintomas estão descritos no Quadro 3 e sofrem variação conforme os hormônios deficitários. **Quadro 3** – Sinais e sintomas de insuficiência hipofisária.

| Deficiência hormonal | Manifestações clínicas |
|----------------------------------|--|
| Hormônio do crescimento | <ul style="list-style-type: none"> • Redução da energia e vitalidade • Redução da massa muscular e da força • Aumento de adipócitos central • Diminuição da transpiração e comprometimento da termogênese • Risco cardiovascular aumentado • Densidade mineral óssea reduzida |
| Hormônio adrenocorticotrófico | <ul style="list-style-type: none"> • Fadiga, fraqueza, anorexia, perda de peso, náusea, vômito, dor abdominal, hipoglicemia, colapso circulatório se início agudo; perda de pelos axilares e pubianos em mulheres |
| Hormônios gonadotróficos | <ul style="list-style-type: none"> • Homens: disfunção erétil, testículos moles, redução de massa muscular, eritropoiese, energia e vitalidade diminuídas. • Mulheres: oligomenorreia/amenorreia, dispareunia, atrofia da mama • Ambos: perda de libido, rubor, infertilidade, regressão das características sexuais, redução da densidade mineral óssea. |
| Hormônio estimulador da tireoide | <ul style="list-style-type: none"> • Fadiga, apatia, intolerância ao frio, constipação, ganho de peso, pele seca, retardo psicomotor. |

Fonte: PRABHAKAR; SHALET, 2006.

O pan-hipopituitarismo pode ser permanente e progressivo com deficiências sequenciais de produção hormonal ou transitório com possível recuperação anos depois do evento inicial. O padrão usual de acometimento respeita em geral a seguinte ordem GH, seguido dos hormônios gonadotróficos e posteriormente de TSH, ACTH e prolactina (KIM, 2015; PRABHAKAR; SHALET, 2006; THE PITUITARY SOCIETY, 2017).

A avaliação diagnóstica do paciente com suspeita de hipopituitarismo deve determinar a presença, o tipo e o grau de deficiência hormonal, a etiologia e a presença de alterações visuais. O diagnóstico é realizado por meio da avaliação dos níveis hormonais basais dos hormônios hipofisários e das glândulas alvo, ou, se necessário, por testes de estímulo (geralmente necessários na deficiência de GH e ACTH) (KIM, 2015; PRABHAKAR; SHALET, 2006; SNYDER; COOPER; MARTIN, 2020).

As células secretoras de ACTH são altamente resistentes e por isso normalmente são as últimas células da hipófise a terem sua função comprometida (em casos de tumores, traumas ou radioterapia, por exemplo). Além disso, sua deficiência dificilmente se dá de forma isolada, embora possa ocorrer por alteração no gene liberador de ACTH ou após hipofisite autoimune. Em pacientes com manifestações sugestivas de insuficiência adrenal, um cortisol sérico <3 a $4 \mu\text{g/dL}$ confirma o diagnóstico enquanto um cortisol > 15 a $16 \mu\text{g/dL}$ praticamente exclui a doença, ou seja, não é preciso realizar o teste de estímulo. Entretanto, quando o valor está no intervalo indeterminado ($>4 \mu\text{g/dL}$ e $<15 \mu\text{g/dL}$), para um diagnóstico definitivo é necessária a medição dos níveis de ACTH e/ou cortisol através de testes de estímulo, por meio da administração de metirrapona, de insulina (ITT) ou de cortrosina (KIM, 2015; PORTES et al., 2006; PRABHAKAR; SHALET, 2006).

O diagnóstico de hipotireoidismo central é realizado quando o paciente apresenta níveis baixos ou inapropriadamente altos de TSH associados a níveis baixos de T4 livre (KIM, 2015; PRABHAKAR; SHALET, 2006).

O diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico poderá ser realizado através da dosagem hormonal basal conforme o sexo. Em mulheres o diagnóstico pode ser realizado por meio de níveis basais reduzidos de estradiol e níveis normais ou reduzidos de FSH e LH somados a oligomenorreia ou amenorreia. Já nos homens o diagnóstico é definido por concentrações séricas normais ou reduzidas de FSH e LH combinados a níveis de testosterona sérica diminuídos (KIM, 2015;

PRABHAKAR; SHALET, 2006).

A concentração de GH basal sérica não deve ser medida de maneira isolada e não é considerada valiosa para o diagnóstico de deficiência de GH por ser difícil a distinção entre a secreção normal e subnormal em pacientes adultos. Já as medidas do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) podem apresentar valor diagnóstico, porém deverão estar associadas a outros déficits hormonais. Outra ferramenta que contribui para o diagnóstico é a história patológica do paciente (SNYDER; COOPER; MARTIN, 2020).

Segundo Snyder, Cooper e Martin (2010), o diagnóstico deve ser suspeitado quando houver doença hipotalâmica hipofisária que apresente outras insuficiências hormonais ou quando o paciente apresentar deficiência GH que ocorreu na infância. Portanto, para um diagnóstico definitivo é preciso realizar um teste de estímulo.

Apesar de não haver consenso sobre qual o melhor teste de estimulação de GH para avaliar sua deficiência, o mais difundido é o teste de tolerância à insulina (ITT). Nesse teste níveis de GH menores que 3 µg/L indicam deficiência grave, níveis entre 3,0 e 4,9 µg/L mostram um déficit hormonal parcial e níveis de GH maiores que 5,0 µg/L são considerados normais. Se o ITT for contra-indicado ou inconclusivo para o diagnóstico de DGH, outros testes poderão ser realizados. Pacientes sensíveis à hipoglicemia, idosos, com histórico de convulsões ou insuficiência coronariana ou crianças menores de 2 anos não devem realizar o ITT, mas podem realizar outros testes de estimulação hormonal (KIM, 2015; PORTES et al., 2006; PRABHAKAR; SHALET, 2006; SNYDER; COOPER; MARTIN, 2020).

A hipoprolactinemia é um quadro raro que apesar de causar poucos sintomas clínicos, representa um prognóstico ruim. A deficiência de prolactina está associada a diminuição ou supressão da lactação após o parto, cansaço e perda de pelos axilares e pubianos em mulheres (KIM, 2015).

Nos homens os efeitos da deficiência de prolactina não são conhecidos. As deficiências dos hormônios hipofisários seguem uma ordem de alteração do eixo conforme o grau de comprometimento glandular. A prolactina normalmente é o último desses hormônios a ser afetado sugerindo maior lesão hipofisária (KIM, 2015).

O tratamento do hipopituitarismo costuma ser diversificado e depende de inúmeros fatores, como a causa do distúrbio hormonal, a idade, o sexo do paciente e o tipo de hormônio deficiente. Envolve terapias de reposição endócrina e relacionadas a doença de base. Por esse motivo, os tumores da hipófise, por

exemplo, podem ser manejados utilizando terapia hormonal, cirúrgica, radioterápica ou com a combinação de uma ou mais dessas modalidades (PORTES et al., 2006; ROTHEN, 2015).

Embora os princípios fundamentais de reposição hormonal sejam relativamente claros e simples, os hormônios hipofisários apresentam secreção pulsátil e ritmos que dependem de uma série de variáveis. Além do alto custo da terapia e da dificuldade nas técnicas de aplicação não é possível monitorar e substituir com exatidão os níveis hormonais fisiológicos. Sendo assim, não é possível realizar na prática, a reposição fisiológica das secreções hipotalâmicas ou hipofisárias, sendo feitas por meio da administração de hormônios nos órgãos-alvo. A exceção é a substituição de GH, embora este também não reproduza a fisiologia normal (KIM, 2015; PRABHAKAR; SHALET, 2006).

Por existir uma variedade de causas subjacentes ao hipopituitarismo, bem como graus variados de deficiências hormonais e tipos de hormônios deficientes, é importante individualizar a terapia de reposição hormonal de acordo com as necessidades específicas de um paciente em particular. Os objetivos principais da terapia no hipopituitarismo devem estar centrados na recuperação da saúde, no alívio dos sintomas, na melhoria da qualidade de vida e na normalização ou, pelo menos, redução das comorbidades e da taxa de mortalidade associada à patologia (KIM, 2015; PORTES et al., 2006; PRABHAKAR; SHALET, 2006).

Em pacientes com diminuição ou ausência de produção de ACTH, a reposição de glicocorticóide é indispensável para sua sobrevivência, e a otimização da terapia é fundamental para evitar as consequências a longo prazo. Isso se deve ao fato de o tratamento excessivo implicar em osteoporose, obesidade central etc., e do subtratamento ser potencialmente fatal. Os agentes preferidos para o manejo da deficiência de ACTH são a hidrocortisona e a prednisona / prednisolona. Muitas vezes a hidrocortisona é o fármaco escolhido por ser mais fisiológico e pela prednisolona apresentar mais efeitos colaterais a longo prazo. O tratamento ainda pode ser realizado com acetato de cortisona e dexametasona. Como não existem exames capazes de avaliar adequadamente se a reposição é eficiente, as doses ideais não são conhecidas. Entretanto a maioria dos estudos recomenda a administração de doses entre 15 a 24mg/dia de hidrocortisona, pois essas quantidades são similares às produzidas pelo corpo humano (KIM, 2015; PARAGLIOLA; CORSELLO, 2018; PRABHAKAR; SHALET, 2006).

A deficiência de TSH é tratada com L-tiroxina (T4) uma vez ao dia, começando com 25µg (em pacientes idosos e portadores de doença arterial coronariana) a 50µg e aumentando continuamente a dose, chegando até a 75 a 125µg por dia (0,6µg / kg x peso corporal/dia). O medicamento deve ser administrado em jejum. A resposta ao tratamento deverá ser avaliada por meio dos sintomas clínicos associados aos níveis de T4 livres no plasma. Estes níveis devem ser mantidos dentro da faixa média das concentrações normais (CHAKER et al., 2017; KIM, 2015).

A deficiência de ACTH deve ser identificada e tratada se presente antes de iniciar a substituição da tiroxina a fim de evitarmos um crise adrenal. Em pacientes com doença hipofisária, o monitoramento do TSH não tem valor propedêutico, portanto não deve ser mensurado (CHAKER et al., 2017; KIM, 2015).

A melhora clínica juntamente com o estabelecimento dos níveis normais de tiroxina estão entre os objetivos da terapêutica. Uma dose medicamentosa alta a longo prazo pode implicar em redução da densidade mineral óssea e aumento do risco de fibrilação atrial (CHAKER et al., 2017; KIM, 2015; PRABHAKAR; SHALET, 2006).

O tratamento de reposição de GH visa redução da gordura corporal, aumento da massa muscular e da vitalidade física, aumento da densidade mineral óssea, diminuição do risco cardiovascular (principalmente da dislipidemia) e melhora da saúde mental (CASTILLO, 2019; KIM, 2015; PRABHAKAR; SHALET, 2006).

O tratamento com hormônio do crescimento em crianças é calculado a partir do peso corporal, em adultos essa abordagem terapêutica pode provocar inúmeros efeitos adversos ligados a retenção hídrica como: parestesias, rigidez articular, edema periférico, artralgia, mialgia e síndrome do túnel do carpo. Assim, a terapia com GH em adultos se inicia com doses baixas, sendo que a recomendação inicial é de 0,2 mg para homens jovens, 0,3 mg para mulheres jovens e 0,1 mg para idosos, que devem ser administrados por via subcutânea ao deitar-se. Para pacientes pediátricos em transição para a vida adulta, as doses iniciais normalmente estão entre a transição dessas faixas etárias e podem ser tão altas quanto 0,5 – 0,7 mg. Entre um a dois meses as doses são ajustadas gradativamente e de forma individual. período. O IGF-1 deverá ser utilizado como marcador de tratamento, é aconselhável manter seus níveis entre a faixa média e o limite superior, de acordo com o sexo e a idade do paciente (BOGUSZEWSK, 2017; KIM, 2015; PRABHAKAR;

SHALET, 2006).

Os homens tendem a responder melhor ao tratamento que as mulheres, estas necessitam de uma maior dose de GH quando comparado àqueles. Provavelmente isso ocorre porque os níveis de GH no fígado e do IGF-1 sofrem influência negativa do estrogênio (via oral), por sua vez, a testosterona estimula os níveis de IGF-1. A reposição de GH também pode interferir no metabolismo da hidrocortisona e do T4, sendo que suas doses devem ser reajustadas (DÍEZ; ALVARELLOS; CORDIDO, 2018; KIM, 2015; PRABHAKAR; SHALET, 2006).

O GH não deverá ser indicado para pacientes grávidas, com retinopatia diabética proliferativa, hipertensão intracraniana e tumores malignos. O uso prolongado do GH pode provocar artralgia, diabetes mellitus e cardiomiopatia dilatada, já a curto prazo os principais efeitos colaterais são overdose e retenção hídrica. Entretanto após alguns meses de tratamento e quando a dose é reduzida, os efeitos colaterais tendem a desaparecer. Vale ressaltar que a recuperação completa da força muscular, da massa corporal e da capacidade física pode levar vários anos. Esses pacientes devem receber um acompanhamento integral e observação cuidadosa para que os efeitos colaterais sejam identificados precocemente (CASTILLO, 2019; KIM, 2015; PRABHAKAR; SHALET, 2006).

O uso do GH como tratamento de rotina para pacientes adultos que possuam essa deficiência é controverso e não muitas vezes não recomendado. Como a terapia com GH requer injeções subcutâneas diárias e sua eficácia a longo prazo não é evidente, os pacientes tendem a interromper o tratamento ou não cumpri-lo com a devida frequência. As medicações com GH apresentam um alto custo o que se mostra limitante para o manejo correto da deficiência hormonal (KIM, 2015; PRABHAKAR, SHALET, 2006; SNYDER; COOPER; MARTIN, 2020).

A terapia de reposição androgênica em homens possui efeitos benéficos quanto a composição muscular e óssea, função sexual, humor e comportamento. Possui diversas apresentações de administração em que a escolha deve ser feita em conjunto com o paciente. A injeção intramuscular de ésteres (cipionato e propionato) de testosterona é de fácil posologia, aplicada a cada duas semanas, é amplamente utilizada, porém o limitante é os níveis flutuantes de testosterona. O undecanoato de testosterona deverá ser aplicado a cada 3 meses. A alternativa com níveis mais estáveis de testosterona são os adesivos ou gel transdérmicos e a preparação bucal. Os implantes subcutâneos possuem limitação pois necessitam de

pequenas cirurgias a cada seis meses que podem complicar para infecção local e cicatrizes. A biodisponibilidade da reposição oral de testosterona não é confiável devidos os níveis séricos variáveis e posologia exaustiva, dessa forma tendo o seu uso limitado. O tratamento é orientado pelos níveis séricos de testosterona e sintomático, deve monitorar o seu uso através da hemoglobina, volume celular, perfil lipídico e antígeno específico da próstata (PSA). A contraindicação da terapia citada é câncer de próstata, passado e atual, além do câncer de mama masculino (PRABHAKAR; SHALET, 2006).

A reposição hormonal de estrogênio em mulheres alivia os sintomas da deficiência de gonadotrofinas e oferece proteção óssea. Os esquemas terapêuticos utilizados dependem da faixa etária da paciente, se a finalidade será o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários ou já para a mulher adulta. O uso do estrogênio de forma isolada, normalmente, é indicado para pacientes que não apresentam útero e para pacientes com progesterona cíclica/contínua que possuem útero preservado (JÚNIOR; NUNES; VILAR, 2016).

Esse tratamento é realizado nas pacientes até os 50 anos de idade, quando então deverá ser reavaliado os riscos/benefícios; bem como nas mulheres após menopausa. As vias de administração e o estrogênio utilizado deverão ser individualizados. Em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico, a indução da ovulação pode ser obtida com o uso de GnRH pulsátil ou gonadotrofinas, com taxas de sucesso de até 80% (JÚNIOR; NUNES; VILAR, 2016).

O impacto, a longo prazo, dessa terapêutica no desenvolvimento do câncer de mama e no efeito protetor cardiovascular ainda é desconhecido. Mulheres que apresentam baixas concentrações séricas de andrógenos podem cursar com redução do libido, fadiga inexplicável, redução de massa magra corporal, dentre outros sintomas. Há estudos que recomendam a reposição de baixas doses de testosterona em pacientes com deficiência de gonadotrofinas, desde que excluídas outras causas para os sintomas a cima, porém não há evidências concretas para isso (PRABHAKAR; SHALET, 2006).

Discussão

O pan-hipopituitarismo é uma condição multifatorial em que interferências na glândula hipófise destroem, reduzem ou influenciam na secreção dos diversos

hormônios por ela secretados. De acordo com Hoffman (2020), essa doença pode ser o resultado de vários cenários clínicos e de sinais e sintomas diversos, muitas vezes inespecíficos. Como no caso relatado em que foi levantada hipótese após o paciente apresentar astenia, disartria intermitente, anasarca e dispneia aos pequenos esforços com piora progressiva.

Segundo Kim (2015); Prabhakar e Shalet (2006), a etiologia mais predominante do pan-hipopituitarismo são os tumores adeno-hipofisários, porém neste relato de caso o principal diagnóstico etiológico é a isquemia e posterior necrose da glândula hipofisária, gerando a síndrome da sela vazia.

Diante desse quadro, foram realizados dosagens hormonais, conforme descrição na literatura, dos hormônios hipofisários, gonadotróficos e tireotróficos. Apresentaram-se alterados os hormônios LH, a prolactina e T3 E T4, o que fornece o diagnóstico de pan-hipopituitarismo, pois de acordo com Júnior, Nunes e Vilar (2016) e Torres et al. (2016), o termo pan-hipopituitarismo é reservado aos casos em que há deficiência de dois ou mais hormônios hipofisários, independentemente da etiologia ou dos setores acometidos. Além disso, após o resultado dos exames, foi realizada ressonância magnética de sela túrcica evidenciando rebaixamento de diafragma selar com afilamento da glândula hipófise corroborando para a suspeita diagnóstica já citada (KIM, 2015; PRABHAKAR; SHALET, 2006).

Segundo Kim (2015), em pacientes masculinos o diagnóstico de deficiência de gonadotrofinas é definido por concentrações séricas normais ou reduzidas de FSH e LH combinados a níveis de testosterona sérica diminuídos, sendo que o paciente estudado apresentou LH e testosterona com padrões abaixo da normalidade. Quanto à insuficiência de TSH, seu diagnóstico é realizado dosando a função tireoidiana e T3 ou o T4 livre, para o paciente do caso foi dosado o T4 livre que se apresentou diminuído (KIM, 2015; PRABHAKAR; SHALET, 2006).

O tratamento do pan-hipopituitarismo costuma ser diversificado e depende de inúmeros fatores, como a causa do distúrbio hormonal, a idade, o sexo do paciente e do tipo de hormônio deficiente. Envolve terapias de reposição endócrina e relacionadas à doença de base (ROTHEN, 2015; PORTES et al., 2006).

O paciente em questão foi encaminhado para tratamento endocrinológico, onde inicialmente foi prescrito prednisolona 1mg/mL, 2 mL ao dia, fato que se confirma por Kim (2015); Prabhakar e Shalet (2006). Estes propõem que ao iniciar a reposição dos hormônios hipofisários, em pacientes com pan-hipopituitarismo, deve-se

começar a reposição de glicocorticoides antes da reposição dos demais hormônios.

Em relação à deficiência de gonadotrofinas, foram encontrados no paciente analisado, baixos níveis de LH e testosterona. Não houve reposição de testosterona, provavelmente devido ao quadro de hiperplasia prostática benigna, conforme prontuário fornecido e laudo do urologista. Contudo, segundo Prabhakar e Shalet (2006) as contraindicações da terapia citada são câncer de próstata, passado e atual, além do câncer de mama masculino.

Já em relação à deficiência de hormônios tireotróficos, o manejo nos pacientes idosos e coronariopatas deve ser feito administrando inicialmente 25mcg de levotiroxina e ir aumentando gradativamente esse valor. É importante que a medicação seja iniciada somente depois que uma possível insuficiência adrenal tiver sido excluída ou tratada, pelo risco de piora da insuficiência adrenal no início da reposição de T4 (KIM, 2015; PRABHAKAR; SHALET, 2006).

O paciente do caso encontrava-se em uso de levotiroxina 75 mcg, equivalente a dose terapêutica; porém, não foi informado, no prontuário do mesmo, qual foi a dose inicial do hormônio tireoidiano.

Diante dos achados descritos, percebe-se que a patologia se instalou de forma insidiosa, visto que não houve comprometimento na produção do hormônio ACTH, que nos casos de panhipopituitarismo, é um dos últimos a ser acometido. Logo, a instituição de uma terapia de substituição hormonal adequada é imprescindível, uma vez que o hipopituitarismo não tratado está associado a altas taxas de morbimortalidade, em especial quanto às doenças cardiovasculares.

Conclusão

O pan-hipopituitarismo é uma patologia de etiologias variadas, que pode afetar igualmente indivíduos de ambos os sexos e sem predomínio de faixa etária. Possui incidência rara, apesar de subestimada, acomete 12 a 42 novos indivíduos por milhão/ano e tem prevalência de 300 a 455 casos por milhão.

Apresenta manifestação clínica inespecífica, em vista disso seu diagnóstico é desafiador e tardio, sendo que outras enfermidades podem mascarar e dificultar o diagnóstico definitivo. Por isso é necessário uma anamnese minuciosa e propedêutica extensa para que o diagnóstico e o tratamento não sejam postergados e reproduzam impacto na morbimortalidade dos indivíduos acometidos.

Devido à baixa incidência da doença ilustrada são necessários mais estudos para elucidar as manifestações clínicas e propor novas estratégias propedêuticas, afim de que o diagnóstico se dê de maneira mais precoce e novas opções terapêuticas. Além disso, é imprescindível envolver os pacientes e seus familiares na escolha do tratamento adequado visando uma boa adesão.

Agradecimentos/financiamento

Para a realização deste estudo foram necessários poucos recursos financeiros fornecidos pelos próprios autores. Agradecemos ao paciente *in memoriam*, seu responsável, ao Hospital Márcio Cunha e aos médicos de referência pela colaboração com este trabalho.

PANHYPOPITUITARISM POST MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Abstract

Introduction: Pan-hypopituitarism after coronary artery bypass graft surgery is a rare pathology, which involves the deficiency of two or more pituitary hormones. It has several causal factors and nonspecific clinical manifestations. Thus, it is observed that for the diagnosis it is necessary a thorough anamnesis and physical examination associated with different propaedeutics, being the treatment individualized for each profile of affected patient. **Objective:** To report the case of a patient who developed deficiency of pituitary hormones after coronary artery bypass graft surgery, with a concomitant literature review on the subject. **Case report:** Male patient, 65 years old, with clinical history, laboratory tests and magnetic resonance imaging attesting to an empty turkish saddle, findings compatible with pan-hypopituitarism. After treatment was initiated, there was a good therapeutic response. **Conclusion:** Although the signs and symptoms of pan-hypopituitarism are nonspecific, early diagnosis and treatment are of fundamental importance to improve the cardiovascular outcome and reduce the morbidity and mortality of affected individuals. In addition, involving the patient and family in the choice of the conduct to be instituted is essential.

Keywords: Pan-hypopituitarism. Myocardial revascularization. Endocrine. Turkish saddle.

Referências

BOGUSZEWSKI, C.L. Update on GH therapy in adults. **F1000Research**, Curitiba, v.6, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.12688/f1000research.12057.1>. Acesso em 05 abr 2020.

CASTILLO, A.R. **Síndrome metabólica em pacientes com Pan-hipopituitarismo: caracterização clínico-laboratorial**. 2015. 118f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2015.

CASTILLO, A.R. **Hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento em pacientes adultos: avaliação da sensibilidade à insulina e da composição corporal**. 2019. 117f. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. Campinas, 2019.

CHAKER, L.; BIANCO, A.C.; JONKLAAS, J.; PEETERS, R. Hypothyroidism. **The Lancet**, v.390, n.10101, p.1550-1562, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1). Acesso em 22 mar 2020.

CHUNG, T.T; KOCH, C.A; MONSON, J.P. Hypopituitarism. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278989/>. Acesso em 23 mar 2020.

COUTINHO, H.; CUNHA, A.L.; BARROCA, H. Histiocitose de Células de Langerhans. **Arquivos de Medicina**, Porto, v.23, n.3, p.31-34, 2009. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132009000200001. Acesso em 27 mar 2020.

DÍEZ, J.J.; ALVARELLOS, S.S.; CORDIDO, F. Treatment with Growth Hormone for Adults with Growth Hormone Deficiency Syndrome: Benefits and Risks. **Interational Journal of Molecular Sciences**, v.19, n.3,2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms19030893>. Acesso em 02 abr 2020.

DELCOURT, C.; YILDIZ, H.; CAMBONI, A.; NESTE, E.V.D; ROELANTS, V.; KOZYREFF, A. et al. A sarcoidosis–lymphoma syndrome revealed by hypopituitarism. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports**, Brussels, v. 2019, n.1 , 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1530%2FEDM-19-0091>. Acesso em 04 abr 2020.

ÉVORA, P.R.B.; MOTA, A.L.; RODRIGUES, A.J. Adult cardiopulmonary bypass in the twenty-first century. Science, art or empiricism?. **Brazilian Journal Of Cardiovascular Surgery (Online)**, São Paulo, v.23, n.1, p.78-92, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbccv/v23n1/v23n1a13.pdf>. Acesso em 07 abr 2020.

GOUNDEN, V.; JIALAL, I. Hypopituitarism (Panhypopituitarism). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470414/>. Acesso em 10 abr 2020.

GREENSPAN, F.S.; GARDER, D.G. **Endocrinologia Básica e Clínica**. 7 ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2006.

JÚNIOR, A.R.O.; NUNES, L.A.N.V; VILAR, L. Hipopituitarismo: Etiologia e Diagnóstico. In: VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2016. Capítulo 4, p.81-102.

KIM, S. Y. Diagnosis and treatment of Hypopituitarism. **Endocrinology and Metabolism**, Seoul, v. 30, n.4, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3803/EnM.2015.30.4.443>. Acesso em: 15 abr 2020.

LIMA, N.F.S.O. **Distúrbios da hipófise**. 2015. 71 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2015.

MICHAL, B.; YESHAYAHU, K. Microbubbles: pathophysiology and clinical implications. **Chest Journal**, v.128, n.4, p. 2918-2932, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2918>. Acesso em 17 out 2019.

PARAGLIOLA, R.M.; CORSELLO, S.M. Secondary adrenal insufficiency: from the physiopathology to the possible role of modified-release hydrocortisone treatment. **Minerva Endocrinologica**, Rome, v.43, n.2, p.183-187, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.17.02701-8>. Acesso em 08 mai 2020.

PARKIN, K.; KAPOOR, R.; BHAT, R.; GREENOUGH, A. Genetic causes of hypopituitarism. **Archives of Medical Science**, London, v.16, n.1, p.27-33, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.91285>. Acesso em 22 mar 2020.

PEKIC, S.; MILJIC, D.; POPOVIC, V. Infections of the Hypothalamic-Pituitary Region. Update: 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532083/>. Acesso em 06 ago 2020.

POPOVIC, V.; PEKIC, S. Diagnosis of endocrine disease: Expanding the cause of hypopituitarism. **European Journal of Endocrinology**, Belgrade, v. 176, n.6, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1065>. Acesso em 10 fev 2020.

PORTES, E.S; MACCAGNAN, P.; VIEIRA, T.C.A; RIBEIRO, S.R. Hipopituitarismo: Diagnóstico e Tratamento. **Projeto Diretrizes** (Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina), 2006. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/hipopituitarismo-diagnostico.pdf. Acesso em 09 mai 2020.

PRABHAKAR, V.K.B.; SHALET, S.M. A etiology, diagnosis, and management of hypopituitarism in adult life. **Postgraduate Medical Journal**, Cheshire, v. 82, n.966 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2005.039768>. Acesso em 18 jan 2020.

ROTHEN, R.E **Hipopituitarismo por adenomas hipofisários: intervenção nutricional em pacientes com síndrome metabólica**. 2015. 135 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, 2015.

SILVA, M.F.C.; VIDAL, A.D.L.A.B.; MORLA, F.A.V.; LÉON, I.O.J. Diagnóstico del síndrome de Sheehan. **Reciamuc – Revista científica de investigación actualización del mundo de las ciencias**, Guayaquil, v. 3, n. 3, p. 817-837, 2019.

Disponível em: [https://doi.org/10.26820/reciamuc/3.\(3\).julio.2019.817-837](https://doi.org/10.26820/reciamuc/3.(3).julio.2019.817-837). Acesso em 05 nov 2019.

SNYDER, P.J.; COOPER, D.S; MARTIN, K.M. Diagnostic testing for hypopituitarism. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-testing-for-hypopituitarism>. Acesso em 06 abr 2020.

STIEG, M.R; RENNER, U.; STALLA, G.K; KOPCZAK, A. Advances in understanding hypopituitarism. **F1000Research**, Munich, v. 6, n.178, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.12688/f1000research.9436.1>. Acesso em 05 nov 2020.

TESSNOW, A. H.; WILSON, J. D. The changing face of Sheehan's syndrome. **American Journal of the Medical Sciences**, v.340, n.5 p. 402-406, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181f8c6df>. Acesso em 08 mai 2020.

THE PITUITARY SOCIETY. Hipopituitarism: your questions answered, 2017. Disponível em: <https://pituitarysociety.org/patient-education/pituitary-disorders/hypopituitarism/what-is-hypopituitarism>. Acesso em: 23 mar. 2020.

TORRES, N.P.; TRIFU, D.S.; MONTES, M.P.G.; SANCHEZ, E.A. Hipopituitarismo. Panhipopituitarismo. **Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado**, Madrid, v. 12, n. 15, p. 857-864, 2016. Disponível em: <https://www.medicineonline.es/es-hipopituitarismo-panhipopituitarismo-articulo-S0304541216301172>. Acesso em 04 abr 2020.

APÊNDICE A

| Título Da Revista | Classificação Qualis |
|---|----------------------|
| AMERICAN JOURNAL OF THE MEDICAL SCIENCES | B2 |
| Annales d'Endocrinologie | B2 |
| ARCHIVES OF MEDICAL SCIENCE | B1 |
| ARQUIVOS DE MEDICINA | B3 |
| BRAZILIAN JOURNAL OF CARDIOVASCULAR SURGERY (ONLINE) | B3 |
| CHEST (AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS) | A1 |
| Endocrinology And Metabolism | B4 |
| Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports | B4 |
| European Journal Of Endocrinology | A2 |
| F1000Research | B3 |
| INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES (ONLINE) | A2 |
| LANCET (BRITISH EDITION) | A1 |
| MINERVA ENDOCRINOLOGICA (TESTO STAMPATO) | B2 |
| Postgraduate Medical Journal | B2 |

APENDICE B



INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR

Rua João Patrício Araújo 179, Veneza 1 - Ipatinga-MG
Cep: 35164-251, Telefone: 31 21090900



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RELATO DE CASO

Título da pesquisa:

Pesquisadores Responsáveis

Telefone(s) de contato:

E-mail:

1. A Sra. está sendo convidada a permitir que o caso clínico referente à doença de seu cônjuge seja publicado pelos pesquisadores supra citados, na forma de relato de caso, em encontros científicos e acadêmicos além de possível publicação em revista científica;
2. Sua participação incluirá responder às perguntas feitas pelos pesquisadores para fornecer informações acerca da história clínica da doença, autorizar a coleta dos dados dos resultados de exames realizados e das informações contidas na cópia do prontuário médico bem como permitir o uso de imagens, desde que estas sejam apenas para fins científicos e sem identificação pessoal (no caso de uso de imagens ressaltar o uso de tarjas);
3. Ao participar desta pesquisa a Sra. Poderá não ter nenhum benefício direto. Entretanto, as informações adquiridas poderão proporcionar um maior conhecimento dos aspectos relacionados à condição clínica da doença e com isso contribuir com a literatura médica para que o estudo do caso possa beneficiar outros pacientes;
4. A participação nesta pesquisa não terá complicações legais. Salienta-se que sua identidade será totalmente preservada.
5. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e, portanto, esta pesquisa não oferece riscos à sua dignidade.
6. A Sra. tem liberdade de se recusar a permitir que o caso seja publicado e ainda se recusar a continuar participando até que o trabalho seja publicado, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre este estudo através do telefone dos pesquisadores.
7. A Sra. não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa e também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, esta será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Esclareço que li as informações acima, recebi as explicações sobre a natureza, os riscos e benefícios do projeto. Comprometo-me a colaborar voluntariamente e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.



INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR

Rua João Patrício Araújo 179, Veneza 1 - Ipatinga-MG
Cep: 35164-251, Telefone: 31 21090900



Ao assinar duas vias deste termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma via deste termo me foi dada e a outra arquivada.

Nome do Participante:

Assinatura do participante: _____

CPF: _____ Data __/__/____

Nome do pesquisador responsável:

Assinatura do pesquisador responsável (quando aplicável): _____

CPF: _____ Data __/__/____