

BMJ Best Practice

Hipopituitarismo

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	6
Classificação	6
Prevenção	8
Rastreamento	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	19
Tratamento	20
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	23
Opções de tratamento	25
Acompanhamento	32
Recomendações	32
Complicações	32
Prognóstico	33
Diretrizes	34
Diretrizes de diagnóstico	34
Diretrizes de tratamento	35
Referências	36
Aviso legal	42

Resumo

- ◇ Deficiência de um ou mais hormônios hipofisários.
- ◇ Manifestação variável dependendo da causa.
- ◇ Os sintomas incluem cefaleia, amenorreia, galactorreia e defeitos no campo visual.
- ◇ O tratamento depende da correção da causa subjacente. Onde as causas não são corrigíveis, o tratamento concentra-se na reposição dos hormônios-alvo.
- ◇ Pacientes que precisam de cortisol por deficiência de hormônio adrenocorticotrófico requerem aumento da posologia em períodos de estresse (como infecção, trauma e cirurgia).

Definição

O termo hipopituitarismo se refere à deficiência parcial ou completa de um ou mais hormônios hipofisários. Pode surgir como defeito congênito durante o desenvolvimento da hipófise ou como resultado de doenças adquiridas da hipófise, das estruturas parasselares ou do hipotálamo.

Epidemiologia

O hipopituitarismo é relativamente raro, com uma prevalência de 45 casos por 100,000 e incidência em torno de 4 casos por 100,000 por ano na população normal.[1] Em contraste, a prevalência de adenomas hipofisários/incidentalomas encontrada em autópsias ou estudos de imagem é relativamente alta - até 27% dos estudos post-mortem e 10% das ressonâncias nucleares magnéticas (RNMs).[2] Não há tendências específicas de gênero, étnicas, geográficas nem de faixa etária na incidência nem na prevalência das etiologias mais frequentes do hipopituitarismo. O hipopituitarismo foi associado a uma mortalidade 1.8 vez mais alta em comparação com uma população ajustada conforme idade e sexo.[3] As taxas de mortalidade cardiovascular e cerebrovascular são mais altas em pacientes com hipopituitarismo em comparação à população normal.[4] A deficiência de hormônio do crescimento (GH) é a responsável mais provável por esse aumento da mortalidade por doença cardiovascular.[3] O hipopituitarismo como consequência de lesão cerebral traumática está sendo cada vez mais reconhecido.[5] [6]

Etiologia

1. Neoplásica

- Adenomas hipofisários são a causa mais comum de hipopituitarismo em adultos.[7] Eles podem ser não funcionais ou secretar um ou mais hormônios adeno-hipofisários.[8] São classificados quanto ao tamanho em microadenomas (<10 mm) ou macroadenomas (>10 mm). Ocasionalmente, um adenoma hipofisário pode aparecer como achado incidental em um estudo de imagem e ser chamado de incidentaloma hipofisário. Incidentalomas hipofisários requerem rastreamento bioquímico de hipersecreção hormonal ou hipopituitarismo.[9]
- Craniofaringiomas respondem por 1% de todos os tumores intracranianos em adultos e 6% a 13% dos tumores intracranianos em crianças.[10] Cistos de Rathke manifestam-se mais em adultos, em contraste com os craniofaringiomas, que ocorrem mais em crianças.[11]
- Outros tumores para-hipofisários com efeito de massa associados com o hipopituitarismo incluem meningiomas selares, metástases, plasmacitomas, tumores de células germinativas, astrocitomas do nervo óptico e cordomas.[12]
- As metástases hipofisárias de outros tumores são raras, mas podem manifestar-se como hipopituitarismo anterior e diabetes insípido.[13]

2. Vascular

- Apoplexia hipofisária é o desenvolvimento espontâneo súbito de uma hemorragia ou infarto de um adenoma preexistente. A incidência relatada fica entre 0.6% e 9.1% de todos os adenomas hipofisários tratados cirurgicamente.[14]
- A síndrome de Sheehan é um infarto da hipófise após sangramento significativo com hipotensão durante o parto.[15]

- Aneurismas intrassellares das artérias carótidas podem se manifestar como massas selares ou supraselares e causar hipopituitarismo.[16]

3. Por lesões Inflamatórias e infiltrantes[17]

- A hipofisite linfocítica manifesta-se classicamente como lesões hipofisárias com efeito de massa com hipopituitarismo parcial ou progressivo, particularmente no contexto de gestação ou pós-parto.[18] Acredita-se que ela seja uma doença autoimune com infiltração da hipófise por linfócitos e plasmócitos.[19]
- Hipofisite e hipopituitarismo têm sido relatados como uma complicação da imunoterapia com antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) com ipilimumabe e tremelimumab.[20] [21]
- A hemocromatose é caracterizada por deposição de ferro em células hipofisárias.
- A sarcoidose, a tuberculose e a histiocitose X das células de Langerhans já foram todas associadas com o desenvolvimento de hipopituitarismo.[12] [22] [23]

4. Infecção

- A formação de abscesso hipofisário é rara e pode ocorrer tanto a partir de disseminação hematogênica quanto de extensão do seio cavernoso ou sepse meníngea.
- Tuberculomas hipofisários que se apresentem como massas selares são muito raros.[24]
- As doenças hipofisárias fúngicas podem ocorrer como complicação da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), mas são incomuns.[25]

5. Congênita

- As formas congênitas de hipopituitarismo podem ser de origem hipofisária ou hipotalâmica. As deficiências congênitas podem ser de hormônios isolados ou de múltiplos hormônios hipofisários.
- Os defeitos de fatores de transcrição, incluindo Pit-1, PROP1, HESX1, LHX3 e LHX4, estão associados a múltiplas deficiências hormonais e a graus variados de hipopituitarismo hereditário.[26] [27]
- As mutações no gene PROP1 são a causa mais comum de deficiências hormonais hipofisárias congênitas familiares e esporádicas.
- Mutações no gene TPIT causam deficiência isolada de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).[28]

6. Radioterapia

- A deficiência de 1 ou mais hormônios hipofisários pode se seguir ao tratamento com radiação externa quando o eixo hipotálamo-hipofisário se encontra no campo de radiação.

7. Cirurgia na hipófise

8. Outra

- Lesão cerebral traumática: a deficiência de 1 ou mais hormônios hipofisários pode se seguir a uma lesão cerebral traumática e é especialmente prevalente em populações mais jovens.[5] [29]
- Síndrome da sela vazia.
- Dano hipotalâmico causado por lesões de massa, infecções, radiação no hipotálamo e distúrbios infiltrantes podem causar deficiência de hormônio antidiurético e diabetes insípido.
- O uso crônico de opiáceos pode levar à deficiência de gonadotrofinas, ACTH e hormônio do crescimento; o uso de megestrol tem sido associado à deficiência de ACTH.[30]

Fisiopatologia

A perda sequencial de hormônios adeno-hipofisários secundária a um efeito de massa ocorre inicialmente com a perda dos hormônios menos importantes: hormônio do crescimento e gonadotrofinas (hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulante). Isto é seguido subsequentemente pela perda de hormônios mais importantes: hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e hormônio estimulante da tireoide.[31] Os hormônios menos necessários à sobrevivência são perdidos inicialmente e os fundamentais para a sobrevivência são preservados por mais tempo.[32]

Os adenomas hipofisários podem se manifestar com uma síndrome clínica típica, como acromegalia, síndrome de Cushing, síndrome de prolactinoma e síndromes de tipo tireotrofinoma ou gonadotrofinoma, resultantes da hipersecreção de um ou mais hormônios adeno-hipofisários. Opcionalmente, eles podem se apresentar de modo mais insidioso com efeito de massa ou com a expansão do tumor, causando compressão das estruturas circundantes, incluindo o tecido hipofisário normal, com a destruição das células produtoras de hormônios. Acredita-se que o hipopituitarismo resultante de adenomas hipofisários esteja relacionado com um fluxo sanguíneo deficitário para o tecido hipofisário normal, compressão do tecido normal ou interferência no suprimento de hormônios hipotalâmicos pelo sistema porta hipotálamo-hipofisário.

A apoplexia hipofisária manifesta-se com episódio súbito de cefaleia excruciante, perturbações visuais ou oftalmoplegia por paralisias de nervos cranianos (III, IV, VI).[33] Um início súbito de deficiência de ACTH e da subsequente deficiência de cortisol é grave e pode oferecer risco de vida por hipotensão, hiponatremia e hipoglicemia. O hipopituitarismo causado por infarto hipofisário pode se desenvolver imediatamente ou após intervalo de vários anos, dependendo do grau da destruição tecidual.[15]

Classificação

Causas do hipopituitarismo

Esta é uma classificação informal do hipopituitarismo baseada na etiologia.

Neoplásica

- Tumores adeno-hipofisários: funcional e não funcional
- Tumores hipofisários posteriores: astrocitomas, ganglioneuromas
- Parasselares: craniofaringiomas, cistos da bolsa de Rathke, meningiomas, gliomas, metástases, tumores de células germinativas, cordomas
- Linfoma
- Metástases hipofisárias

Vascular

- Apoplexia hipofisária
- Síndrome de Sheehan
- Anomalias vasculares: aneurismas
- Hemorragia subaracnoide

Distúrbios inflamatórios/infiltrantes

- Hipofisite linfocítica (síndrome de Simmonds)

- Hipofisite relacionada a imunoterapia com anti-CTLA-4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4)
- Hemocromatose, histiocitose X das células de Langerhans
- Doenças de granulomatose: granulomatose com poliangiite (anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener), sarcoidose

Infecções

- Abscessos
- Tuberculose, sífilis, micoses

Congênita

- Deficiência hormonal familiar isolada ou múltipla
- Mutações de fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento da hipófise (Pit-1, PROP-1, HESX1, LHX3, LHX4, TPIT)
- Displasia septo-ótica e outras síndromes da linha média
- Síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl

Pós-irradiação

- Tumores hipofisários, parasselares, nasofaríngeos, cranioespinhais

Pós-cirúrgica

- Após ressecção transfenoidal de adenomas hipofisários, após correção de aneurisma

Diversa

- Lesão cerebral traumática
- Síndrome da sela vazia
- Doenças hipotalâmicas
- Medicação (por exemplo, opioides, megestrol)

Rastreamento

Hipopituitarismo, pós-irradiação

Pacientes com história de exposição da região selar à radiação precisam de rastreamento em série de perda hormonal progressiva, que pode ocorrer ao longo de alguns anos. Pacientes com uma história de lesão cerebral traumática recente necessitam de teste do eixo hipofisário, pois a incidência de disfunção da adeno-hipófise pode chegar perfeitamente a 30%.^[51]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 40 anos tem uma história de 12 meses de cefaleia progressivamente intensa, perda de peso, inapetência, letargia, intolerância ao frio e disfunção erétil. Ele tem dificuldade para ver os arredores quando dirige. No exame físico, são notáveis bradicardia, ginecomastia, pelos corporais esparsos, relaxamento tardio dos reflexos e hemianopsia bitemporal.

Caso clínico #2

Uma mulher de 32 anos apresenta-se a seu médico com uma história de 10 meses de depressão, fogacho, ganho de peso, redução da libido, letargia, intolerância ao frio e amenorreia. Ela deu à luz um menino saudável há 10 meses; porém, o parto foi complicado por significativa hemorragia pós-parto, sendo necessárias múltiplas transfusões de sangue. Ela não conseguiu amamentar o bebê e está amenorreica desde então. No exame físico, são notáveis embotamento do afeto, bradicardia, perda de peso e relaxamento tardio dos reflexos.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O exame clínico pode fornecer pistas importantes sobre a etiologia e a duração do hipopituitarismo. O diagnóstico se baseia na confirmação bioquímica do déficit hormonal. Cada hormônio precisa ser testado separadamente e há um padrão de deficiência hormonal variável entre os pacientes. As manifestações clínicas do hipopituitarismo são variáveis e dependentes da duração e do grau das deficiências hormonais, assim como da idade quando do início da doença.

Aguda

Com uma apoplexia hipofisária pode ocorrer um hipopituitarismo agudo grave. Isso pode se apresentar clinicamente com cefaleia, náuseas, vômitos, fadiga, fraqueza, tontura e colapso circulatório secundário à perda aguda de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e, portanto, subsequente deficiência de cortisol.

Crônica

Crianças

- Retardo do crescimento pândero-estatural, baixa estatura, dentição tardia, puberdade tardia, obesidade e sequelas de hipoglicemia são sinais de hipopituitarismo em crianças.

Adultos

- Tumores hipofisários podem se manifestar com características clínicas relacionadas a lesões com efeito de massa: cefaleias, paralisias dos nervos cranianos, epilepsia do lobo temporal e rinorreia do líquido cefalorraquidiano.[7] Os tumores hipofisários funcionais podem produzir um quadro complexo de excessos e deficiências hormonais combinados, como um prolactinoma resultando em galactorreia ou hormônio do crescimento (GH) em excesso resultando em acromegalia e subsequente hipotireoidismo, hipogonadismo ou hipoadrenalismo, pelo efeito de massa do tumor.

- Uma falha ao lactar no pós-parto pode indicar uma deficiência de prolactina e o possível desenvolvimento da síndrome de Sheehan.
- A deficiência de GH causa obesidade, massas corporal magra e óssea reduzidas, capacidade reduzida para exercícios, fadiga, redução do bem-estar, resistência insulínica de longa duração, risco cardiovascular aumentado e redução da qualidade de vida.[42]
- A deficiência de gonadotrofinas (hormônio folículo-estimulante [FSH] e hormônio luteinizante – [LH]) em homens pode resultar em disfunção erétil, redução da fertilidade, redução das massas óssea e muscular, perda de pelos faciais e corporais, ginecomastia e atrofia testicular.[43]
- Em mulheres, a deficiência de gonadotrofinas pode se apresentar com amenorreia, oligomenorreia, infertilidade, transtorno do desejo sexual hipoativo, atrofia mamária, fogacho, osteoporose e aterosclerose prematura (em longo prazo).[44]
- Uma combinação de sintomas e níveis baixos de testosterona é necessária para se estabelecer um diagnóstico de hipogonadismo de início tardio.[43]
- A deficiência de ACTH causa anorexia, perda de peso, náuseas, mialgias, hipoglicemia, palidez e perda dos pelos axilares e pubianos em mulheres. A deficiência aguda de ACTH pode causar hipotensão significativa; contudo, uma deficiência secundária crônica de ACTH não causa hipotensão nem hiperpigmentação, que podem estar presentes na insuficiência adrenal primária.[45]
- O hipotireoidismo pode se manifestar com ganho de peso, intolerância ao frio, fadiga, ressecamento da pele, rouquidão, constipação, bradicardia e relaxamento tardio dos reflexos.
- A presença de diabetes insípido (DI) com noctúria, poliúria e polidipsia geralmente sugere um distúrbio hipotalâmico ou peduncular hipotálamo-hipofisário. A deficiência de hormônio antidiurético (HAD) é raramente observada como característica primária de doenças hipofisárias, exceto em tumores que se estendam para a região superior, afetando a síntese do HAD, mas é comumente vista como manifestação presente de metástases hipofisárias, doença granulomatosa e tumores de células germinativas. O diabetes insípido pode ser mascarado por uma deficiência coexistente de ACTH e pode ser desmascarado pela reposição de glicocorticoides.
- Uma leve hiperprolactinemia pela desinibição dos lactotrofos de lesões de massa coexiste comumente com o hipopituitarismo e pode se apresentar como galactorreia.

Realizar clinicamente o exame físico dos campos visuais é essencial para descartar deficit de campo visual e deve se apoiar em perimetria de Goldmann ou computadorizada. Quando o quiasma óptico está sendo comprimido por baixo por uma massa selar, o teste clínico mais sensível para deficits visuais é o da perda de distinção de vermelho/branco nos quadrantes superiores externos.

Investigações

Saber que o paciente tem uma lesão que é uma causa conhecida de hipopituitarismo - a saber, uma massa selar ou parasselar - é por si só razão suficiente para realizar exames para detecção de hipopituitarismo mesmo na ausência de sintomas e sinais.

A avaliação do sistema endócrino de um paciente com suspeita de hipopituitarismo geralmente envolve a dosagem de hormônios basais adeno-hipofisários e seus respectivos níveis de hormônio da glândula-alvo (ACTH, cortisol, hormônio estimulante da tireoide [TSH], T4 livre, T3 livre, FSH, LH, estradiol, testosterona e prolactina). Os níveis de hormônio de crescimento não são normalmente medidos, uma vez que a secreção de hormônio de crescimento é pulsátil. O fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) representa uma medida integrada geral melhor da secreção de hormônio de crescimento.

Devem-se realizar dosagem sérica de eletrólitos e osmolaridade sérica e urinária como parte da avaliação inicial.[30] A hiponatremia está presente em deficiências de ACTH e TSH.[45] A hipernatremia sugere DI.

Um baixo nível de cortisol ao despertar no contexto de um nível inadequadamente baixo de ACTH sugere deficiência de ACTH. A avaliação dinâmica com teste de estimulação com cosintropina-sintrofina/tetracosactídeo e testes de tolerância à insulina (TTI) podem ser necessários em pacientes em risco de pan-hipopituitarismo para avaliar de forma abrangente o eixo ACTH-adrenal e as reservas secretórias de GH.

O teste de estimulação com cosintropina/tetracosactídeo deve ser realizado inicialmente. As limitações incluem resultados falsos-negativos em insuficiência hipofisária parcial ou aguda, uma vez que não houve tempo adequado para que a glândula adrenal atrofiasse.

Teste da metirapona do eixo adrenal, em ambientes hospitalares, é uma opção alternativa, porém é limitada devido à dificuldade de adquirir metirapona.

O TTI é o teste definitivo para reserva adrenal. Ele é relativamente contraindicado em crianças, idosos e pacientes com distúrbios cardiovasculares, cerebrovasculares ou convulsivos ou com hipotireoidismo ou hipoadrenalismo não tratados, pois há perigo de hipoglicemia.[46]

Pacientes com sintomas clínicos ou evidência bioquímica de DI devem realizar um teste de privação de água.[30]

Um exame de imagem da fossa hipofisária é indicado quando há evidência bioquímica de hipopituitarismo e evidência clínica de defeitos no campo visual. A ressonância nuclear magnética (RNM) é a técnica de escolha, uma vez que oferece resolução mais alta que uma tomografia computadorizada (TC) e é capaz de demonstrar microadenomas pequenos, de 3 mm de diâmetro.[47] O sinal hipofisário posterior normal de alta intensidade observado em RNMs ponderadas em T1 está ausente em mais de 95% dos pacientes com DI. Uma TC hipofisária será realizada se houver suspeita de craniofaringioma, pois é superior à RNM na detecção de calcificações (classicamente observadas em craniofaringiomas).

Fatores de risco

Fortes

tumor hipofisário

- Síndrome clínica típica, como acromegalia, resultando da hipersecreção de um ou mais hormônios adeno-hipofisários. Opcionalmente, eles podem se apresentar de modo mais insidioso com efeito de massa, com a expansão do tumor causando compressão das estruturas circundantes.[8]
- O hipopituitarismo resultante de adenomas hipofisários está relacionado com um fluxo sanguíneo deficitário para o tecido hipofisário normal, compressão do tecido normal ou interferência no suprimento de hormônios hipotalâmicos pelo sistema porta hipotálamo-hipofisário.
- Os craniofaringiomas surgem na bolsa de Rathke e podem ser císticos ou sólidos, sendo comumente calcificados. Eles apresentam-se comumente com deficiência de hormônio do crescimento e diabetes insípido, com ou sem defeitos no campo visual.[10]

apoplexia hipofisária

- Denota a súbita destruição hemorrágica de um adenoma hipofisário preexistente. Manifesta-se com episódio súbito de cefaleia excruciante, perturbações visuais ou oftalmoplegia devida a paralisias de nervos cranianos (III, IV, VI).[\[33\]](#)
- Um início súbito de deficiência de hormônio adrenocorticotrófico e da subsequente deficiência de cortisol é a complicação mais grave e pode gerar risco de vida por hipotensão, hiponatremia e hipoglicemia.
- O hipopituitarismo causado por infarto hipofisário pode se desenvolver imediatamente ou após intervalo de vários anos, dependendo do grau da destruição tecidual.[\[15\]](#) A apoplexia geralmente poupa a hipófise posterior. Os fatores de risco associados da apoplexia hipofisária incluem trauma cerebral, diabetes mellitus, gestação, anticoagulantes e discrasias sanguíneas.

cirurgia na hipófise

- Uma pronta avaliação pós-operatória da função hipofisária deve ser realizada após cirurgias por adenomas hipofisários.[\[34\]](#) Indicadores prognósticos de uma boa recuperação incluem tamanho menor do tumor e hipopituitarismo menos grave antes da cirurgia. Uma recuperação ao menos parcial da função hipofisária foi relatada após a cirurgia em até 50% dos pacientes.[\[35\]](#)

irradiação craniana

- O grau dos deficits hormonais causados por radioterapia está relacionado com a idade da exposição do paciente, a dose de radiação recebida e o tempo decorrido desde a exposição do eixo hipotálamo-hipofisário à radiação.[\[32\]](#) [\[36\]](#) [\[37\]](#) Uma deficiência isolada de hormônio do crescimento acontece após doses mais baixas, enquanto o pan-hipopituitarismo ocorre após doses mais altas.

lesão cerebral traumática

- Fraturas na base do crânio e lesões cerebrais traumáticas podem causar deficits hormonais hipofisários múltiplos ou isolados.[\[6\]](#) [\[38\]](#)
- O pedúnculo hipofisário pode ser afetado em lesões por desaceleração, como em acidentes com veículos, causando diabetes insípido.

defeitos genéticos

- Podem ser de origem hipofisária ou hipotalâmica. As deficiências congênitas podem ser de hormônios isolados ou de múltiplos hormônios hipofisários. Os defeitos de fatores de transcrição, incluindo Pit-1, PROP1, HESX1, LHX3, LHX4 e TPIT, estão todos associados a múltiplas deficiências hormonais e a graus variados de hipopituitarismo hereditário.[\[26\]](#) [\[27\]](#) Esses fatores de transcrição são responsáveis pela organogênese e diferenciação precoce de pituícitos. Mutações no gene PROP1 são a causa mais comum de deficiências hormonais hipofisárias congênitas familiares e esporádicas.

doença hipotalâmica

- Diferentemente de doenças que afetam diretamente a hipófise, doenças hipotalâmicas também podem diminuir a secreção de vasopressina e causar diabetes insípido (DI). Tipicamente, lesões hipofisárias por si sós não causam DI, pois alguns neurônios produtores de vasopressina terminam na eminência mediana. Lesões de massa como craniofaringiomas, tumores malignos e metástase, irradiação hipotalâmica e lesões infiltrantes como sarcoidose e, mais comumente, histiocitose X das células de Langerhans foram associados ao desenvolvimento de DI.

Fracos

distúrbios inflamatórios

- Podem mimetizar clínica e radiologicamente adenomas hipofisários com efeito de massa, causando cefaleia, deficiência visual e diversos graus de hipopituitarismo.
- A hipofisite linfocítica resulta comumente em deficiência de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e hormônio estimulante da tireoide (TSH); todavia, também foram descritos diabetes insípido (DI) e hiperprolactinemia. A hemocromatose hereditária resulta comumente em deficiência de gonadotrofina.

hemorragia pós-parto grave (síndrome de Sheehan)

- Durante a gestação, a hipófise aumenta de tamanho pela hiperplasia e pela hipertrofia dos lactotrofos, células que produzem prolactina. Durante uma hemorragia pós-parto grave, os vasos hipofisários que abastecem a hipófise constroem-se em resposta ao volume sanguíneo decrescente e ocorre um subsequente vasoespasm, causando necrose da hipófise e hipopituitarismo. O grau de necrose está correlacionado com a gravidade da hemorragia. Os deficits de hormônios adeno-hipofisários podem ser isolados ou múltiplos dependendo do grau de necrose. Classicamente, ela está associada com a incapacidade de lactar após o parto.[39]

síndrome da sela vazia

- Sela vazia refere-se a uma sela túrcica aumentada, que não está inteiramente preenchida com tecido hipofisário. A sela vazia primária é um defeito no diafragma selar que permite que a pressão do líquido cefalorraquidiano (LCR) alargue a sela e tipicamente não está associada ao hipopituitarismo.[22]
- Na sela vazia secundária, uma massa como um adenoma alarga a sela e é posteriormente removida por cirurgia, radiação ou infarto, deixando subsequentemente um vácuo preenchido pelo LCR. A maioria dos pacientes não apresenta disfunção hormonal hipofisária; contudo, hipopituitarismo pode resultar do efeito de massa do adenoma, de cirurgia, radiação ou infarto do tumor.[40] [41]

meningite tuberculosa

- Pode causar hipopituitarismo anos depois da infecção original.

sífilis

- Pode causar hipopituitarismo na sífilis congênita e na infecção em adultos.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem tumores hipofisários, apoplexia hipofisária, cirurgia na hipófise, lesão craniana, lesão cerebral traumática, distúrbios hereditários e doença hipotalâmica.

cefaleias (comum)

- Frequentemente se desenvolve devido à pressão intracraniana elevada por uma lesão com efeito de massa na região selar ou parasselar.
- Em pacientes que desenvolvem cefaleia intensa súbita, a possibilidade de apoplexia hipofisária precisa ser considerada.

retardo do crescimento pândero-estatural ou baixa estatura (comum)

- Deficiência de hormônio do crescimento em crianças

infertilidade (comum)

- Deficiência de gonadotrofina.

hipoglicemia (comum)

- Insuficiência adrenal.

amenorreia/oligomenorreia (comum)

- Sugere deficiência de gonadotrofina e ocorre no início da sequência da perda de hormônios hipofisários. Os pacientes também podem se apresentar com excesso de prolactina, causando a supressão funcional do eixo hipófise-gônadas.

galactorreia (comum)

- Observada em pacientes com níveis elevados de prolactina por efeito de compressão do pedúnculo hipofisário ou prolactinoma.
- Pode ser espontânea ou à expressão mamilar.

puberdade tardia (comum)

- Ausência de pelos faciais e corporais, ginecomastia e testículos pequenos não desenvolvidos em função de deficiência de gonadotrofina na infância.

história familiar de deficiências hormonais hipofisárias (incomum)

- Membros da família podem ter necessitado de múltiplas terapias de reposição hormonal desde a infância.

hipotensão (incomum)

- Insuficiência adrenal aguda.

defeitos de campo visual (incomum)

- Os pacientes terão queixa de dificuldade de ver periféricamente, às vezes descrita como visão em túnel.

oftalmoplegia (incomum)

- Associada com invasão de nervo craniano ou pinçamento por processo selar ou parasselar. Caracteristicamente os pacientes queixam-se de diplopia.

Outros fatores de diagnóstico**eventos cardiovasculares (comum)**

- Atribuíveis à resistência insulínica relativa e deficiência crônica de hormônio do crescimento (causando obesidade, hiperlipidemia e hipertensão).[4]

intolerância ao frio (comum)

- Deficiência de hormônio tireoidiano.

ganho de peso (comum)

- Deficiência de hormônio tireoidiano.

disfunção erétil e redução da libido (comum)

- Observada em homens com baixa testosterona por hipogonadismo hipogonadotrófico.

náuseas (comum)

- Insuficiência adrenal.

vômitos (comum)

- Insuficiência adrenal.

fadiga (comum)

- Insuficiência adrenal.

fraqueza (comum)

- Insuficiência adrenal.

tontura (comum)

- Insuficiência adrenal.

constipação (comum)

- A deficiência de hormônio tireoidiano resulta em redução da motilidade gastrointestinal.

pele ressecada (comum)

- Deficiência de hormônio tireoidiano.

relaxamento tardio dos reflexos (comum)

- Deficiência de hormônio tireoidiano.

desejo sexual hipoativo (incomum)

- Deficiência de gonadotrofina.

fogacho (incomum)

- Deficiência de gonadotrofina.

noctúria e poliúria (incomum)

- Insuficiência de hormônio antidiurético (HAD) causando diabetes insípido.

atrofia da mama (incomum)

- Deficiência de gonadotrofina.

massas óssea e muscular reduzidas (incomum)

- Por deficiência de gonadotrofina em ambos os gêneros. A osteoporose pode se apresentar como fratura traumática ou como achado incidental em exames radiológicos.

perda de pelos axilares e pubianos (incomum)

- Casos crônicos de insuficiência adrenal.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
eletrólitos séricos <ul style="list-style-type: none"> Anormalidades eletrolíticas são úteis para direcionar as suspeitas para distúrbios hormonais. 	baixa de sódio (na deficiência de hormônio adrenocorticotrófico e TSH); sódio elevado (no diabetes insípido)
osmolaridade sérica e urinária <ul style="list-style-type: none"> Necessário para o diagnóstico de diabetes insípido (DI) central.[30] Uma baixa osmolaridade urinária juntamente com alta osmolaridade sérica sugere diabetes insípido (DI). 	com alta osmolaridade sérica (>295 mOsm/L), a resposta normal é a alta osmolaridade urinária (>600 mOsm/L); no DI, a osmolaridade urinária é baixa (<300 mOsm/L)
08:00 cortisol e hormônio adrenocorticotrófico <ul style="list-style-type: none"> A referência normal varia dependendo do laboratório, da hora da coleta e do ensaio. Cortisol maior ou igual a 414 nmol/L (15 microgramas/dL) sugere que a secreção basal de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é suficiente. Um nível de cortisol às 8:00 entre 83 nanomol/L (3 microgramas/dL) e 414 nanomol/L (15 microgramas/dL) necessita de um teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico.[30] 	cortisol ≤83 nmol/L (3 microgramas/dL) e ACTH inadequadamente baixo
testes da função tireoidiana <ul style="list-style-type: none"> O hipotireoidismo secundário está associado com hormônio estimulante da tireoide (TSH) de baixa bioatividade (níveis normais de TSH, mas atividade reduzida na estimulação da liberação de hormônio tireoidiano). Portanto, o TSH não deve ser usado isoladamente no rastreamento de hipotireoidismo em pacientes que tenham doença hipotalâmica ou hipofisária. 	tiroxina livre (T4) e tri-iodotironina livre (T3) baixos; hormônio estimulante da tireoide (TSH) normal ou baixo
08:00 testosterona, hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante (LH) em homens <ul style="list-style-type: none"> Todos são baixos no hipogonadismo secundário. O teste de estimulação por hormônio liberador de gonadotrofina ([GnRH] raramente usado) pode não fornecer qualquer informação adicional em adultos.[48] A medição dos níveis de testosterona livre ou biodisponível é útil em pacientes com níveis totais de testosterona próximos do limite inferior da normalidade ou se houver suspeita de anormalidades na globulina de ligação do hormônio sexual.[43] Uma combinação de sintomas e níveis baixos de testosterona é necessária para se estabelecer um diagnóstico de hipogonadismo de início tardio.[43] O teste pode ser feito na ausência de afecção aguda/subaguda.[30] 	baixa

Exame	Resultado
estradiol, hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante em mulheres <ul style="list-style-type: none"> O hormônio folículo-estimulante (FSH) e o LH podem estar baixos ou inadequadamente normais no hipogonadismo secundário. Um ciclo menstrual normal é um indicador mais sensível de função hipofisária intacta e função gonadal normal que qualquer exame bioquímico. O teste de estimulação por hormônio liberador de gonadotrofina ([GnRH] raramente usado) pode não fornecer qualquer informação adicional em adultos.[30] [48] Nas mulheres menopausadas que não recebem terapia de reposição hormonal, a ausência de FSH e LH séricos elevados é suficiente para um diagnóstico de eficiência de gonadotrofinas. 	baixa
prolactina <ul style="list-style-type: none"> É importante eliminar o efeito gancho de altas doses (uma limitação do exame laboratorial que pode resultar em nível artificialmente baixo de prolactina) em pacientes com macroadenomas com uma diluição de 1:10 ou pela diluição serial da amostra de prolactina, uma vez que esta limitação do ensaio pode gerar um nível falsamente baixo de prolactina.[49] É importante considerar uma macroprolactinemia causada por um anticorpo circulante que produza uma elevação artificial da prolactina que pode ser removida por precipitação de polietilenoglicol (PEG) antes do ensaio, uma vez que isso também pode causar uma falsa elevação dos níveis de prolactina. 	levemente elevada (por compressão do pedúnculo hipofisário); mais alta em caso de prolactinoma (macroadenoma) causando hipopituitarismo
fator de crescimento semelhante à insulina-1 <ul style="list-style-type: none"> Também conhecido como somatomedina C. Fator de crescimento semelhante à insulina-1(IGF-1) reflete os níveis de hormônio do crescimento ao longo do tempo. As faixas de referência são específicas por idade e gênero. O nível pode estar baixo em caso de desnutrição e doença crônica. A Endocrine Society contraindica a investigação bioquímica para deficiência de hormônio do crescimento em pacientes com características óbvias de deficiência e três outras deficiências hormonais hipofisárias documentadas.[30] 	baixa
teste de estimulação com cosintropina/tetracosactídeo <ul style="list-style-type: none"> 250 microgramas de cosintropina (hormônio adrenocorticotrópico [ACTH] sintético 1-24) podem ser administrados por via intramuscular ou intravenosa; os níveis séricos de cortisol são medidos em 30 e 60 minutos. Um pico de concentração de cortisol menor que 500 nanomol/L (18.1 microgramas/dL) a 30 ou 60 minutos indica insuficiência adrenal. 	resposta do cortisol inadequada

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste de tolerância à insulina <ul style="list-style-type: none"> 0.05 a 0.15 unidade de insulina/kg é administrada por via intravenosa e a glicose sérica, o cortisol e o hormônio do crescimento (GH) são medidos antes da administração e 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a injeção. Em pessoas normais, o cortisol sérico aumentará para ≥ 498 nmol/L (18 microgramas/dL) se a glicose sérica cair a < 2.78 mmol/L (50 mg/dL). Uma resposta normal do GH é um pico de > 5 microgramas/L em situação de hipoglicemia (glicose < 2.78 mmol/L [50 mg/dL]). A deficiência de GH está presente quando o pico da resposta do GH é < 3 microgramas/L. 	resposta inadequada do cortisol ou do hormônio do crescimento (GH) ao estresse agudo da hipoglicemia
teste de privação de água e resposta à desmopressina <ul style="list-style-type: none"> Os pacientes são privados de líquidos por 8 horas ou até atingir uma perda de 5% do peso corporal. A osmolaridade plasmática é medida a cada 4 horas, e o volume e a osmolaridade urinários, a cada 2 horas. Os pacientes, então, recebem 2 microgramas de desmopressina por via intramuscular, e são medidos a osmolaridade sérica, assim como a osmolaridade e o volume urinários ao longo das 4 horas seguintes. Em pacientes com diabetes insípido (DI) central, os rins respondem à desmopressina e, subsequentemente, desenvolvem urina concentrada. Resultados falsos-negativos podem ser observados em pacientes com DI central parcial que tenham hiper-responsividade à elevação submáxima do hormônio antidiurético (HAD) induzida pela privação de água. Opcionalmente, pode ser realizado um teste de infusão salina. 	osmolalidades baixas combinadas de urina e plasma; sódio urinário baixo; baixa gravidade específica da urina (< 1.005); grande volume de urina produzido (> 3 L/24h)
ressonância nuclear magnética (RNM) hipofisária <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizada apenas após uma investigação bioquímica completa, pois há alta prevalência de incidentalomas hipofisários.^[50] 	lesão em regiões selar ou parasselar
tomografia computadorizada (TC) da hipófise <ul style="list-style-type: none"> Deverá ser realizada apenas após uma investigação bioquímica completa e se houver suspeita de craniofaringioma. 	calcificação em caso de presença de craniofaringioma
teste de metirapona do eixo adrenal <ul style="list-style-type: none"> Uma alternativa para o teste de estimulação com cosintropina/tetracosactídeo em ambientes hospitalares. Entretanto, seu uso é limitado pela dificuldade em obter metirapona. 	resposta do cortisol inadequada

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença de Addison	<ul style="list-style-type: none"> Hiperpigmentação em decorrência de altos níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) que estimulam a produção de melanina pelos melanócitos. Hipotensão postural conforme a zona glomerulosa é destruída; em contraste, a zona glomerulosa é preservada na insuficiência adrenal secundária, pois ainda é mantida sob a regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. 	<ul style="list-style-type: none"> O nível de ACTH está notavelmente elevado. Anormalidades eletrolíticas (hiponatremia e hipocalemia) são mais comuns.
Hipotireoidismo primário	<ul style="list-style-type: none"> Não há diferenças clássicas de sintomatologia entre pacientes com hipotireoidismo primário ou secundário. No exame físico, os pacientes com hipotireoidismo primário têm maior probabilidade de apresentar bócio. 	<ul style="list-style-type: none"> Hormônio estimulante da tireoide elevado.
Choque (cardiogênico ou séptico)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes em choque cardiogênico podem relatar uma história de problemas cardíacos prévios. Pacientes em choque séptico estarão febris e com contagem de leucócitos elevada. 	<ul style="list-style-type: none"> O choque cardiogênico responde à ressuscitação fluídica, e o choque séptico, à ressuscitação fluídica e a antibióticos; em contraste, pacientes com hipopituitarismo não têm resposta clínica à ressuscitação fluídica, e o estado hemodinâmico só melhora depois de iniciados os corticosteroides.

Abordagem passo a passo do tratamento

Onde for possível, a causa subjacente deverá ser abordada. Algumas causas, como cirurgia ou radioterapia prévias, não são corrigíveis, e assim o tratamento concentra-se na reposição dos hormônios-alvo.

A terapia de reposição endocrinológica deve objetivar mimetizar tanto quanto possível o meio hormonal normal, gerando melhora nos sintomas enquanto evita um tratamento excessivo. Com exceção das reposições de hormônio do crescimento (GH) e hormônio antidiurético (HAD), os hormônios-alvo (os estimulados pelo hormônio produzido na hipófise) são repostos em vez dos hormônios hipofisários deficientes: por exemplo, repor com corticosteroide em vez de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). A educação do paciente quanto ao hipopituitarismo e à necessidade de modificação do tratamento durante a doença intercorrente é vital.

Deficiência de hormônio adrenocorticotrófico

O cortisol é essencial à vida e, portanto, a reposição é de importância crítica.

Um hipopituitarismo agudo grave pode ocorrer em seguida a uma apoplexia hipofisária (desenvolvimento espontâneo súbito de hemorragia ou infarto de um adenoma preexistente). Isso pode se apresentar com náuseas, vômitos, fadiga, fraqueza, tontura e colapso circulatório secundário a perda aguda de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Tais pacientes devem ser tratados presuntivamente com hidrocortisona pela suspeita de deficiência aguda de cortisol.

A reposição vitalícia de glicocorticoides deverá ter em consideração um equilíbrio entre evitar complicações de tratamento excessivo em longo prazo e evitar uma reposição insuficiente, que pode incorrer em risco de vida.^[52] A eficácia da reposição de glicocorticoide é avaliada clinicamente. A reposição excessiva em longo prazo foi associada ao desenvolvimento de síndrome de Cushing iatrogênica.

Não há consenso universal sobre a dosagem nem sobre a calendarização adequada da reposição de glicocorticoides. A taxa de produção diária normal de cortisol é equivalente à administração por via oral de 15-20 mg/dia de hidrocortisona, feita em 2 ou 3 doses fracionadas. O esquema ideal de dosagem da hidrocortisona é de 10 mg ao levantar, 5 mg na hora do almoço e 5 mg no início da noite.^[53] A Endocrine Society apoia as doses de 15-20 mg/dia.^[30]

Uma dosagem de estresse com hidrocortisona por via intravenosa ou intramuscular é obrigatória durante cirurgia de grande porte, trauma ou doença grave. Todos os pacientes devem portar um cartão com instruções para um caso de emergência relacionada a esteroides ou uma pulseira com instruções sobre ajustes de dose relacionados a estresse. É necessário um aumento de 2 a 3 vezes na reposição de corticosteroides durante a dosagem dos 'dias de doença'. Se houver suspeita de crise adrenal (também conhecida como insuficiência aguda de cortisol ou crise addisoniana), os pacientes devem receber uma injeção parenteral imediata de hidrocortisona.^[30]

Ocasionalmente, a reposição de glicocorticoide pode desmascarar um diabetes insípido central subjacente, causando poliúria e noctúria notáveis.^[54]

Deficiência tireoidiana

O hipotireoidismo secundário é tratado com a reposição de hormônio tireoidiano. É vital que a deficiência de ACTH seja diagnosticada e tratada adequadamente antes do início do hormônio tireoidiano para não provocar uma crise addisoniana pelo aumento da depuração do cortisol.

O objetivo do tratamento é um valor sérico normal de tiroxina livre (T4). A medição do hormônio estimulante da tireoide (TSH) sérico não pode ser usada como guia para a adequação da terapia de reposição de levotiroxina.

Uma titulação cuidadosa em idosos é importante para evitar precipitar uma isquemia miocárdica.

Reposição excessiva de glicocorticoide em longo prazo foi associada ao aumento do risco de fibrilação atrial e baixa densidade mineral óssea (DMO).^[55]

Deficiência de prolactina

Atualmente, não há terapia disponível.

Deficiência de gonadotrofina

O tratamento das deficiências de hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) depende do gênero do paciente e de se a fertilidade é ou não desejada.

Mulheres

- A terapia de estrogênio alivia os sintomas - a saber, fogacho - e previne a osteoporose em mulheres.^[56] A maioria dos endocrinologistas trata as pacientes até os 50 anos de idade.^[7] Em mulheres menopausadas, os riscos e benefícios da terapia precisam ser avaliados e discutidos com a paciente.
- A progesterona deve ser administrada com o estrogênio em mulheres com útero para evitar a ausência de oposição à estimulação estrogênica do endométrio. Os efeitos de longo prazo da terapia de estrogênio na morbidade cardiovascular ou no desenvolvimento de malignidades mamárias em mulheres com hipopituitarismo são desconhecidos.^[57] A terapia de estrogênio geralmente é administrada pelas vias oral ou transdérmica. O estrogênio transdérmico é a via ideal em pacientes com hipopituitarismo, uma vez que evita os efeitos dos estrogênios orais em outras proteínas de ligação hormonal, sendo necessária uma administração mais leve da terapia de GH em comparação com a via oral. Isso se deve ao fato de que o estrogênio estimula a produção de proteínas de ligação pelo fígado. Se há níveis altos de proteínas de ligação, há menos hormônio livre disponível. Portanto, quando o GH é repostado em contexto de terapia de estrogênio, é necessário mais GH, que é muito caro.
- Em mulheres com hipogonadismo secundário que desejem a fertilidade, recomenda-se o tratamento com gonadotrofinas.
- Os níveis séricos de androgênios em mulheres com hipopituitarismo são significativamente mais baixos que os das mulheres normais de referência; porém, a terapia de reposição de testosterona não é rotineira.^[58]

Homens

- A terapia de reposição de androgênios é recomendada em homens com hipogonadismo, pois tem efeitos benéficos no humor, na composição corporal, na função sexual e na densidade mineral óssea (DMO), se não houver contraindicações.^{[30] [43] [59]}

- A reposição de testosterona não é recomendada em pacientes que planejam fertilidade ou naqueles com níveis elevados de antígeno prostático específico (PSA), hematócrito elevado, apneia obstrutiva do sono grave não tratada, sintoma do trato urinário inferior graves, trombofilia, insuficiência cardíaca não controlada ou infarto do miocárdio ou AVC nos últimos 6 meses.[43]
- A terapia de reposição de testosterona foi associada a efeitos benéficos em homens hipogonadais com síndrome metabólica.[60] Ela é especialmente benéfica em homens que não iniciaram a puberdade até os 14 anos de idade e em homens com níveis baixos de testosterona por doença hipotálamo-hipofisária.[61] Deve-se ter cautela na administração de testosterona exógena em homens hipogonadais >65 anos com múltiplos fatores de risco cardiovasculares, pois já se demonstrou que ela aumenta a taxa de eventos cardiovasculares adversos em comparação ao placebo.[62]
- A terapia de reposição de androgênios para homens está disponível em injeções por via intramuscular de ésteres de 17 alfa-hidroxi-testosterona a cada 2 a 3 semanas. Contudo, ela está associada a flutuações maiores dos níveis de testosterona. Adesivos transdérmicos, géis e preparados orais de testosterona também estão disponíveis. Essas preparações oferecem níveis de testosterona mais estáveis comparados à via intramuscular. Vias alternativas e menos eficazes de reposição incluem dosagem oral alta e implantes subcutâneos de testosterona. A adequação do tratamento é avaliada pela resposta clínica do paciente e por níveis de testosterona sérica, almejando a faixa média normal.[43]
- Antígeno prostático específico (PSA), hematócrito, testes da função hepática (TFHs) e níveis de lipídios devem ser monitorados periodicamente. A terapia de reposição de androgênios está contraindicada em pacientes com câncer de próstata e câncer de mama.[43]
- Homens com hipogonadismo secundário que desejem se tornar férteis pode ser tratados com gonadotrofinas.

Deficiência de hormônio do crescimento

O tratamento com hormônio do crescimento (GH) deve ser encorajado em pacientes com manifestações clínicas graves de deficiência de GH, como fadiga, má qualidade de vida, obesidade aumentada do tronco, perfil lipídico desfavorável, pouca massa muscular ou força e baixa DMO. Foi demonstrado que a terapia com GH em adultos com deficiência de GH melhora a qualidade de vida e a composição corporal.[63] A reposição do GH em longo prazo tem efeitos favoráveis nos parâmetros de densidade óssea e colesterol.[64]

Em adultos, o GH humano recombinante é administrado por injeção subcutânea uma vez por dia, geralmente no fim do dia.[65] A dose é elevada gradualmente para minimizar os efeitos adversos, até uma dose-alvo que mantenha os níveis do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) no meio da faixa normal ajustada por idade e sexo. Se o IGF-1 sérico não atingir o alvo em 2 meses, a dose deverá ser ajustada em incrementos paulatinos com intervalos de 2 meses. A dose deverá ser diminuída se ocorrerem efeitos adversos ou os níveis de IGF-1 aumentarem para acima do normal. Mulheres que façam uso de estrogênio por via oral precisam de doses mais altas que as que façam uso de estrogênio por via transdérmica e de doses mais altas que as dos homens.

Crianças com deficiência de hormônio do crescimento adquirida ou hereditária também se beneficiam em grande medida com a terapia de hormônio do crescimento.[66] [67]

Os efeitos adversos incluem edema periférico, hipertensão, erupções cutâneas, ginecomastia, artralgias, síndrome do túnel do carpo, parestesias, hiperlipidemia e agravamento da tolerância à glicose, todas as quais respondem a uma redução da dose.

Pacientes em terapia de hormônio de crescimento de manutenção devem realizar avaliações de perfil de IGF-1 sérico, glicose sanguínea em jejum e lipídios, hemoglobina glicada (HbA1c), T4 livre sérico e índice de massa corporal (IMC) em intervalos de 6 a 12 meses.[67]

Deficiência de hormônio antidiurético

A desmopressina é um análogo sintético ao HAD e é o medicamento de primeira escolha para a reposição de HAD. Ela está disponível em preparações orais, intranasais e intravenosas/subcutâneas. As dosagens variam largamente sem relação com a idade, com o sexo ou com o peso. A reposição excessiva causa hiponatremia e intoxicação hídrica; assim, os níveis séricos de sódio devem ser verificados após o início da terapia e nas alterações de dose. Os pacientes devem ser informados sobre os riscos de reposição exagerada.

Recomenda-se no diabetes insípido (DI) pós-cirurgia hipofisária que os médicos tentem descontinuar a desmopressina ao menos uma vez durante as semanas/meses após a cirurgia para determinar se a função hipofisária posterior se recuperou.[30]

Recomenda-se que os pacientes de DI usem uma pulseira ou colar de emergência documentando seu status de DI.[30]

Hipofisite associada a terapia com anti-CTLA-4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4)

Para pacientes com hipofisite associada à imunoterapia com anti-CTLA-4 (por exemplo, ipilimumabe, tremelimumabe), o tratamento com glicocorticoide em altas doses resulta em evidente melhora da cefaleia, com resolução de sintomas locais e do diabetes insípido.[20] Corticosteroides em altas doses são necessários em curto prazo e posteriormente ajustados para doses de manutenção, pois estes pacientes correm risco de insuficiência adrenal secundária em longo prazo.[68]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial (resumo)		
apoplexia hipofisária		
	1a	hidrocortisona intravenosa

Em curso (resumo)		
hipopituitarismo		
	1a	tratamento de qualquer causa subjacente corrigível
■ com deficiência de hormônio adrenocorticotrófico	mais	tratamento de manutenção com corticosteroides orais

Em curso		(resumo)	
		adjunto	corticosteroides intravenosos ou intramusculares para eventos de estresse
■ com deficiência de hormônio tireoidiano	mais		levotiroxina após reposição adrenal completa
■ mulheres com deficiência de hormônio liberador de gonadotrofina: fertilidade não desejada	mais		estrogênio
		adjunto	progesterona
■ mulheres com deficiência de hormônio liberador de gonadotrofina: fertilidade desejada	mais		gonadotrofinas
■ homens com deficiência de hormônio liberador de gonadotrofina: fertilidade não desejada	mais		testosterona
■ homens com deficiência de hormônio liberador de gonadotrofina: fertilidade desejada	mais		gonadotrofinas
■ com deficiência de hormônio do crescimento	mais		hormônio do crescimento humano recombinante
■ com deficiência de hormônio antidiurético	mais		desmopressina
■ com hipofisite associada a terapia com o anticorpo antiantígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4)	mais		alta dose de glicocorticoides

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

apoplexia hipofisária

1a hidrocortisona intravenosa

Opções primárias

» **hidrocortisona**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 50-100 mg por via intravenosa a cada 6-8 horas ou 0.18 mg/kg/hora de infusão intravenosa ao longo de 24 horas

» Um hipopituitarismo agudo grave pode ocorrer em caso de apoplexia hipofisária (desenvolvimento espontâneo súbito de hemorragia ou infarto de um adenoma preexistente). Isso pode se apresentar com náuseas, vômitos, fadiga, fraqueza, tontura e colapso circulatório secundário à perda aguda de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Tais pacientes devem ser tratados presuntivamente com hidrocortisona pela suspeita de deficiência aguda de cortisol.

Em curso

hipopituitarismo

hipopituitarismo

1a tratamento de qualquer causa subjacente corrigível

» Onde for possível, a causa subjacente deverá ser abordada. Algumas causas, como cirurgia ou radioterapia prévias, não são corrigíveis, e assim o tratamento concentra-se na reposição dos hormônios-alvo.

■ com deficiência de hormônio adrenocorticotrófico

mais tratamento de manutenção com corticosteroides orais

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidrocortisona**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 15-20 mg/dia por via oral, administrados em 2-3 doses fracionadas (por exemplo, 10 mg de manhã, 5mg ao meio-dia e 5 mg à noite; ou 10 mg de manhã e 5 mg no início da tarde)

Em curso

OU

» **prednisolona**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 5 mg por via oral pela manhã e 2.5 mg à tarde

» A reposição vitalícia de glicocorticoides deverá ter em consideração um equilíbrio entre evitar complicações de tratamento excessivo em longo prazo (síndrome de Cushing) e evitar uma reposição insuficiente, que pode incorrer em risco de vida.[52] A eficácia da reposição de glicocorticoide é avaliada clinicamente.

» Não há consenso universal sobre a dosagem nem sobre a calendarização adequada da reposição de glicocorticoides. A taxa de produção diária normal de cortisol é equivalente à administração por via oral de 15-20 mg/dia de hidrocortisona, feita em 2 ou 3 doses fracionadas. O esquema ideal de dosagem da hidrocortisona é de 10 mg ao levantar, 5 mg na hora do almoço e 5 mg no início da noite, mas a maioria das pessoas se dá bem com 10 mg ao acordar e 5 mg ao entardecer.[30] [53]

adjunto

corticosteroides intravenosos ou intramusculares para eventos de estresse

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidrocortisona**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 50-100 mg por via intravenosa/intramuscular a cada 6-8 horas ou 0.18 mg/kg/hora de infusão intravenosa ao longo de 24 horas

» Uma dosagem de estresse com hidrocortisona por via intravenosa ou intramuscular é obrigatória durante cirurgia de grande porte, trauma ou doença grave. Todos os pacientes devem portar um cartão com instruções para um caso de emergência relacionada a esteroides ou uma pulseira com instruções sobre ajustes de dose relacionados a estresse. É necessário um aumento de 2 a 3 vezes na reposição de corticosteroides orais durante episódios de estresse menor; isso também é conhecido como dosagem para 'dias de doença'.

» Se houver suspeita de crise adrenal, os pacientes devem receber uma injeção parenteral imediata de hidrocortisona.

Em curso

■ com deficiência de hormônio tireoidiano

mais

levotiroxina após reposição adrenal completa

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **levotiroxina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos (sem doença arterial coronariana): 1.6 microgramas/kg/dia por via oral, ajustar a dose de acordo com os níveis de T4; adultos (idosos ou doença arterial coronariana): 25 microgramas por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 12.5 microgramas/dia a cada 4-6 semanas, de acordo com os níveis de T4

» O hipotireoidismo secundário é tratado com a reposição de hormônio tireoidiano. É vital que a deficiência de hormônio adrenocorticotrófico seja diagnosticada e tratada adequadamente antes do início do hormônio tireoidiano para não provocar uma crise addisoniana pelo aumento da depuração do cortisol.

» O objetivo do tratamento é um valor sérico normal de tiroxina livre (T4). A medição do hormônio estimulante da tireoide (TSH) sérico não pode ser usada como guia para a adequação da terapia de reposição de levotiroxina.

» Uma titulação cuidadosa em idosos é importante para evitar precipitar uma isquemia miocárdica.

» A reposição do hormônio do crescimento (GH) em um paciente eutireoideo pode revelar o hipotireoidismo central. Além disso, os pacientes que estão sob reposição de hormônio tireoidiano e começam a reposição de GH podem necessitar de doses mais altas de hormônio tireoidiano. É importante conferir o T4 livre quando se considera a terapia de GH.[30]

» Reposição excessiva de glicocorticoide em longo prazo foi associada ao aumento do risco de fibrilação atrial e baixa densidade mineral óssea (DMO).[55]

■ mulheres com deficiência de hormônio liberador de gonadotrofina: fertilidade não desejada

mais

estrogênio

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Em curso

» **estradiol transdérmico**: adultos: adesivo de 0.025 a 0.05 mg/dia uma vez por semana

Opções secundárias

» **estrogênios conjugados**: adultos: 0.625 a 1.25 mg por via oral uma vez ao dia por 25 dias do ciclo

» A terapia de estrogênio alivia os sintomas - a saber, fogacho - e previne a osteoporose em mulheres.[56] A maioria dos endocrinologistas trata as pacientes até os 50 anos de idade.[7] Em mulheres menopausadas, os riscos e benefícios da terapia precisam ser avaliados e discutidos com a paciente.

adjunto**progesterona**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **medroxiprogesterona**: adultos: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 16-25 do ciclo

» A progesterona deve ser administrada com o estrogênio em mulheres com útero para evitar a ausência de oposição à estimulação estrogênica do endométrio.

■ **mulheres com deficiência de hormônio liberador de gonadotrofina: fertilidade desejada**

mais**gonadotrofinas**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Em mulheres com hipogonadismo secundário que desejem a fertilidade, recomenda-se o tratamento com gonadotrofinas.

» Esses medicamentos devem ser utilizados apenas por médicos experientes e deve-se buscar o conselho de um endocrinologista reprodutivo.

■ **homens com deficiência de hormônio liberador de gonadotrofina: fertilidade não desejada**

mais**testosterona**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **testosterona por via tópica**: adultos: (gel 1%) 5-10 g uma vez ao dia pela manhã

OU

» **testosterona por via transdérmica**: adultos: adesivo de 5 mg/dia uma vez ao dia

Em curso

OU

» **testosterona bucal**: adultos: 30 mg por via bucal duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **cipionato de testosterona**: adultos: 100-200 mg por via intramuscular a cada 2 semanas

OU

» **enantato de testosterona**: adultos: 100-200 mg por via intramuscular a cada 2 semanas

» A terapia de reposição de androgênios é recomendada em homens com hipogonadismo, pois tem efeitos benéficos no humor, na composição corporal, na função sexual e na densidade mineral óssea (DMO), se não houver contraindicações.[30] [43] [59] A reposição de testosterona não é recomendada em pacientes que planejam fertilidade ou naqueles com níveis elevados de antígeno prostático específico (PSA), hematócrito elevado, apneia obstrutiva do sono grave não tratada, sintoma do trato urinário inferior graves, trombofilia, insuficiência cardíaca não controlada ou infarto do miocárdio ou AVC nos últimos 6 meses.[43]

» A terapia de reposição da testosterona é especialmente benéfica em homens que não iniciaram a puberdade até os 14 anos de idade e em homens com níveis baixos de testosterona por doença hipotálamo-hipofisária.[61] Deve-se ter cautela na administração de testosterona exógena em homens hipogonadais com mais de 65 anos com múltiplos fatores de risco cardiovasculares, pois já se demonstrou que ela aumenta a taxa de eventos cardiovasculares adversos em comparação ao placebo.[62]

» A adequação do tratamento é avaliada pela resposta clínica do paciente e por níveis de testosterona sérica.

» Antígeno prostático específico (PSA), hematócrito, testes da função hepática (TFHs) e níveis de lipídios devem ser monitorados periodicamente. A terapia de reposição de androgênios está contraindicada em pacientes com câncer de próstata e câncer de mama.

■ **homens com deficiência de hormônio liberador de gonadotrofina: fertilidade desejada**

mais

gonadotrofinas

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

■ com deficiência de hormônio do crescimento

mais

» Em homens com hipogonadismo secundário que desejem a fertilidade, recomenda-se o tratamento com gonadotrofinas.

» Esses medicamentos devem ser utilizados apenas por médicos experientes e deve-se buscar o conselho de um especialista.

hormônio do crescimento humano recombinante

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **somatotrofina (recombinante)**: crianças e adultos: a dose depende da marca usada; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O tratamento com hormônio do crescimento (GH) deve ser encorajado em pacientes com manifestações clínicas graves de deficiência de GH, como fadiga, má qualidade de vida, obesidade troncular, perfil lipídico desfavorável, pouca massa muscular ou força e baixa densidade mineral óssea (DMO). É recomendado que a dosagem de GH seja individualizada independentemente do peso corporal, começando inicialmente com uma dose baixa e ajustando lentamente para cima até a dose mínima que normalize os níveis séricos do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) sem causar efeitos colaterais adversos.[30] [67]

■ com deficiência de hormônio antidiurético

mais

desmopressina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **desmopressina nasal**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 10 microgramas uma vez ao dia à noite inicialmente, aumentar em incrementos de 2.5 microgramas/dia, máximo de 40 microgramas/dia administrados em doses fracionadas

OU

» **desmopressina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 0.05 mg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 1.2 mg/dia administrado em doses fracionadas; 1-2

Em curso

- com hipofisite associada a terapia com o anticorpo antiantígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4)

mais

microgramas por via subcutânea/intravenosa duas vezes ao dia

» A desmopressina é um análogo sintético do hormônio antidiurético (HAD) e é o medicamento de primeira escolha para a reposição de HAD. Ela está disponível em preparações orais, intranasais e subcutâneas/intravenosas. As dosagens variam largamente sem relação com a idade, com o sexo ou com o peso.

» A reposição excessiva causa hiponatremia e intoxicação hídrica; assim, os níveis séricos de sódio devem ser verificados após o início da terapia e nas alterações de dose.

alta dose de glicocorticoides

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **succinato sódico de metilprednisolona:** consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **prednisolona:** consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Para pacientes com hipofisite associada a imunoterapia com antiantígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4; por exemplo, ipilimumabe, tremelimumab), o tratamento com glicocorticoide em alta dose resulta em evidente melhora da cefaleia, com resolução de sintomas locais e do diabetes insípido.^[20] Corticosteroides em altas doses são necessários em curto prazo e posteriormente ajustados para doses de manutenção, pois estes pacientes correm risco de insuficiência renal em longo prazo.^[68]

Recomendações

Monitoramento

A recuperação da linha basal da função hipofisária será improvável se o tecido hipofisário ou hipotalâmico tiver sido destruído por radiação, cirurgia (hipofisectomia total) ou hemorragia. Na maioria dos pacientes, espera-se que seja necessária terapia de reposição hormonal vitalícia.

Os pacientes precisam de acompanhamento frequente e de longo prazo com um endocrinologista para monitorar a reposição hormonal, a resposta à terapia e o manejo da etiologia subjacente do hipopituitarismo.

Instruções ao paciente

Os pacientes precisam de extensa educação a respeito do hipopituitarismo e das consequências que os põem em risco de vida caso os esquemas medicamentosos não sejam seguidos à risca. Eles precisam ser instruídos quanto à importância dos ajustes de dose da reposição de hidrocortisona nos dias em que estiverem doentes.

Os pacientes devem usar uma pulseira ou colar de identificação médica documentando seu diagnóstico de insuficiência adrenal, hipopituitarismo ou diabetes insípido.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
infertilidade masculina	variável	alta
Em homens com hipogonadismo secundário que desejem a fertilidade, recomenda-se o tratamento com gonadotrofinas.		
Esses medicamentos devem ser utilizados apenas por médicos experientes e deve-se buscar o conselho de um especialista.		
infertilidade em mulheres	variável	alta
Em mulheres com hipogonadismo secundário que desejem a fertilidade, recomenda-se o tratamento com gonadotrofinas.		
Esses medicamentos devem ser utilizados apenas por médicos experientes e deve-se buscar o conselho de um endocrinologista reprodutivo.		
reposição excessiva de corticosteroide	variável	média
Pode resultar em síndrome de Cushing, hipertensão, hiperlipidemia e diabetes.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
reposição excessiva de tiroxina	variável	média
Pode resultar em osteoporose e arritmias.		
reposição excessiva com desmopressina	variável	média
Pode resultar em intoxicação hídrica e hiponatremia com risco de vida.		
reposição excessiva de hormônio do crescimento	variável	média
Pode resultar em edema periférico, hipertensão, parestesias, hiperlipidemia e intolerância à glicose.		
reposição excessiva de testosterona	variável	média
Pode resultar em hipertrofia prostática, hiperlipidemia e hematócritos altos.		

Prognóstico

Expectativa de vida

O hipopituitarismo foi associado a uma mortalidade 1.8 vez mais alta em comparação com uma população ajustada conforme idade e sexo.^[3] As taxas de mortalidade cardiovascular e cerebrovascular são mais altas em pacientes com hipopituitarismo em comparação à população normal.^[4] A deficiência de hormônio do crescimento (GH) é potencialmente responsável por esse aumento de mortalidade por doença cardiovascular, uma vez que está associada a um perfil lipídico aterogênico e ao aumento da gordura corporal, ambos por sua vez associados à incidência aumentada de doenças vasculares.^{[3] [67]} No entanto, é provável que haja uma etiologia multifatorial para o excesso de mortalidade destes pacientes.^[69] A idade quando do diagnóstico, o gênero feminino e os craniofaringiomas foram todos fatores de risco significativos independentes para o excesso de mortalidade em 1 estudo.^[70]

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2018

Testosterone therapy in men with hypogonadism

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2018

Hormonal replacement in hypopituitarism in adults

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2016

Pituitary incidentaloma

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2011

Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2011

Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2011

América do Norte

A neuroendocrine approach to patients with traumatic brain injury

Publicado por: American Association of Clinical Endocrinologists;
American College of Endocrinology Disease

Última publicação em:
2015

ACR appropriateness criteria: neuroendocrine imaging

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2012

Diretrizes de tratamento

Europa

Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2010

Internacional

Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2018

Testosterone therapy in men with hypogonadism

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2018

Hormonal replacement in hypopituitarism in adults

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2016

Treatment of symptoms of the menopause

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2015

Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2011

Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2011

Artigos principais

- Prabhakar VK, Shalet SM. Aetiology, diagnosis and management of hypopituitarism in adult life. *Postgrad Med J.* 2006 Apr;82(966):259-66.
- Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;96(4):894-904. [Texto completo](#)
- Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Oct 13;101(11):3888-921. [Texto completo](#)
- Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 May 1;103(5):1715-44. [Texto completo](#)
- Van Aken MO, Lamberts SWJ. Diagnosis and treatment of hypopituitarism: an update. *Pituitary.* 2005;8(3-4):183-91.
- Cook DM, Yuen KC, Biller BM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients: 2009 update. *Endocr Pract.* 2009 Sep-Oct;15 Suppl 2:1-29.

Referências

1. Regal M, Páramo C, Sierra SM, et al. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Dec;55(6):735-40.
2. Molitch ME, Russell EJ. The pituitary "incidentaloma". *Ann Intern Med.* 1990 Jun 15;112(12):925-31.
3. Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet.* 1990 Aug 4;336(8710):285-8.
4. Nilsson B, Gustavasson-Kadaka E, Bengtsson BA, et al. Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Apr;85(4):1420-5.
5. Leal-Cerro A, Rincón MD, Domingo MP, et al. Neuroendocrine dysfunction and brain damage: a consensus statement [in Spanish]. *Endocrinol Nutr.* 2009 Jun-Jul;56(6):293-302.
6. Blair JC. Prevalence, natural history and consequences of posttraumatic hypopituitarism: a case for endocrine surveillance. *Br J Neurosurg.* 2010 Feb;24(1):10-7.
7. Prabhakar VK, Shalet SM. Aetiology, diagnosis and management of hypopituitarism in adult life. *Postgrad Med J.* 2006 Apr;82(966):259-66.

8. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;23(5):625-38.
9. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;96(4):894-904. [Texto completo](#)
10. DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD, et al. Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch Dis Child.* 1996 Aug;75(2):108-14.
11. Ross DA, Norman D, Wilson CB. Radiologic characteristics and results of surgical management of Rathke's cysts in 43 patients. *Neurosurgery.* 1992 Feb;30(2):173-8.
12. Sinnott B, Hatipoglu B, Sarne D. Intracellular plasmacytoma presenting as a non-functional pituitary adenoma: case report & literature review. *Pituitary.* 2006;9(1):65-72.
13. He W, Chen F, Dalm B, et al. Metastatic involvement of the pituitary gland: a systematic review with pooled individual patient data analysis. *Pituitary.* 2015 Feb;18(1):159-68.
14. Wakai S, Fukushima T, Teramoto A, et al. Pituitary apoplexy: its incidence and clinical significance. *J Neurosurg.* 1981 Aug;55(2):187-93.
15. Barkan AL. Pituitary atrophy in patients with Sheehan's syndrome. *Am J Med Sci.* 1989 Jul;298(1):38-40.
16. Post KD, McCormick PC, Bello JA. Differential diagnosis of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1987 Sep;16(3):609-45.
17. Carpinteri R, Patelli I, Casanueva FF, et al. Pituitary tumours: inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;23(5):639-50.
18. Jenkins PJ, Chew SL, Lowe DG, et al. Lymphocytic hypophysitis: unusual features of a rare disorder. *Clin Endocrinol.* 1995 May;42(5):529-34.
19. Thodou E, Asa SL, Kontogeorgos G, et al. Clinical case seminar: lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Aug;80(8):2302-11.
20. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, et al. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary.* 2010;13(1):29-38.
21. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):4078-85.
22. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, et al. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol.* 1985 Sep;42(9):909-17.

23. Kaltsas TB, Powles TB, Evanson J, et al. Hypothalamopituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Apr;85(4):1370-6.
24. Basaria S, Ayala AR, Guerin C, et al. A rare pituitary lesion. *J Endocrinol Invest.* 2000 Mar;23(3):189-92.
25. Ferreiro J, Vinters HV. Pathology of the pituitary gland in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Pathology.* 1988 Jul;20(3):211-5.
26. Carvalho LR, Woods KS, Mendonca BB, et al. A homozygous mutation in HESX1 is associated with evolving hypopituitarism due to impaired repressor-corepressor interaction. *J Clin Invest.* 2003 Oct;112(8):1192-201.
27. Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 1998 Feb;18(2):147-9.
28. Vallette-Kasic S, Brue T, Pulichino AM, et al. Congenital isolated adrenocorticotropin deficiency: an underestimated cause of neonatal death, explained by TPIT gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1323-31.
29. Edwards OM, Clark JD. Post-traumatic hypopituitarism: six cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1986 Sep;65(5):281-90.
30. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Oct 13;101(11):3888-921.
[Texto completo](#)
31. Thomer MO, Vance ML, Laws ER Jr, et al. The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology.* 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:249-340.
32. Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumors in adults. *Q J Med.* 1989 Feb;70(262):145-60.
33. Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, et al. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Aug;51(2):181-8.
34. Arafah BM, Kailani SH, Neke KE, et al. Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Aug;79(2):348-54.
35. Webb SM, Rigla M, Wagner A, et al. Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Oct;84(10):3696-700.
36. Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989 Sep;31(3):363-73.

37. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug 1;103(8):2761-84. [Texto completo](#)
38. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):6085-92. [Texto completo](#)
39. Sert M, Tetiker T, Kırım S. Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. *Endocr J.* 2003 Jun;50(3):297-301.
40. Weiss RE. Empty sella following spontaneous resolution of a pituitary macroadenoma. *Horm Res.* 2003;60(1):49-52.
41. Bjerre P. The empty sella: a reappraisal of etiology and pathogenesis. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1990;130:1-25.
42. de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev.* 1995 Feb;16(1):63-86.
43. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 May 1;103(5):1715-44. [Texto completo](#)
44. Cameron DR, Braunstein GD. Androgen replacement therapy in women. *Fertil Steril.* 2004 Aug;82(2):273-89.
45. Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med.* 1989 Aug 24;321(8):492-6.
46. Jones SL, Trainer PJ, Perry L, et al. An audit of the insulin tolerance testing adult subjects in an acute investigation unit over one year. *Clin Endocrinol.* 1994 Jul;41(1):123-8.
47. Van Aken MO, Lamberts SWJ. Diagnosis and treatment of hypopituitarism: an update. *Pituitary.* 2005;8(3-4):183-91.
48. Pavord SR, Girach A, Price DE, et al. A retrospective audit of the combined pituitary function test using the insulin stress test, TRH and GnRH in a district laboratory. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992 Feb;36(2):135-9.
49. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):273-88. [Texto completo](#)
50. Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;23(5):667-75.
51. Scranton RA, Baskin DS. Impaired pituitary axes following traumatic brain injury. *J Clin Med.* 2015 Jul 13;4(7):1463-79. [Texto completo](#)

52. Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? Clin Endocrinol (Oxf). 1997 Mar;46(3):255-61.
53. Howlett TA. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy. Clin Endocrinol (Oxf). 1997 Mar;46(3):263-8.
54. Martin MM. Coexisting anterior pituitary and neurohypophyseal insufficiency. A syndrome with diagnostic implication. Arch Intern Med. 1969 Apr;123(4):409-16.
55. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet. 2004 Mar 6;363(9411):793-803.
56. Torgerson DJ, Bell-Seyer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2001 Jun 13;285(22):2891-7.
57. Armitage M, Nooney J, Evans S. Recent concerns surrounding HRT. Clin Endocrinol (Oxf). 2003 Aug;59(2):145-55.
58. Miller KK, Sesmilo G, Schiller A, et al. Androgen deficiency in women with hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Feb;86(2):561-7.
59. Matsumoto AM. Hormonal therapy of male hypogonadism. Endocrinol Metab Clin North Am. 1994 Dec;23(4):857-75.
60. Jones TH, Arver S, Behre HM, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). Diabetes Care. 2011 Apr;34(4):828-37. [Texto completo](#)
61. Cunningham GR, Toma SM. Clinical review: why is androgen replacement in males controversial? J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jan;96(1):38-52.
62. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med. 2010 Jul 8;363(2):109-22. [Texto completo](#)
63. Hazem A, Elamin MB, Bancos I, et al. Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2012 Jan;166(1):13-20. [Texto completo](#)
64. Jørgensen AP, Fougner KJ, Ueland T, et al. Favorable long-term effects of growth hormone replacement therapy on quality of life, bone metabolism, body composition and lipid levels in patients with adult-onset growth hormone deficiency. Growth Horm IGF Res. 2011 Apr;21(2):69-75.
65. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Feb;83(2):382-95. [Texto completo](#)
66. National Institute for Health and Care Excellence. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. May 2010 [internet publication]. [Texto completo](#)

67. Cook DM, Yuen KC, Biller BM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients: 2009 update. *Endocr Pract.* 2009 Sep-Oct;15 Suppl 2:1-29.
68. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol.* 2015 Feb;172(2):195-204. [Texto completo](#)
69. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, et al. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Mar;81(3):1169-72.
70. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet.* 2001 Feb 10;357(9254):425-31.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Bridget Sinnott, MD

Associate Professor of Medicine

Medical College of Georgia, Augusta, GA

DIVULGAÇÕES: BS declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Bridget Sinnott would like to gratefully acknowledge Dr Vidhi Shah, the previous contributor to this monograph.

DIVULGAÇÕES: VS declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Amir Hamrahian, MD

Associate Program Director

Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: AH declares that he has no competing interests.

Andrew James, BSc, MB BCh, MD, MRCP, FRCP

Consultant Endocrinologist

Newcastle Hospitals NHS Foundation Trust, Royal Victoria Infirmary, Newcastle, UK

DIVULGAÇÕES: AJ declares that he has no competing interests.