

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À
CIRURGIA E OFTALMOLOGIA

PREVALÊNCIA DE DEFICIÊNCIA
HIPOFISÁRIA NA HEMORRAGIA
SUBARACNÓIDEA ANEURISMÁTICA

Gerival Vieira Júnior

Belo Horizonte, MG

2016

Gerival Vieira Júnior

**PREVALÊNCIA DE DEFICIÊNCIA
HIPOFISÁRIA NA HEMORRAGIA
SUBARACNÓIDEA ANEURISMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Área de concentração: Anátomofisiopatogenia Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Nataniel Silva Gusmão

Linha de Pesquisa: Correlação entre Imagem e Anatomia Tridimensional das Estruturas Cranioencefálicas

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2016

V658p Vieira Júnior, Gerival.
Prevalência de deficiência hipofisária na hemorragia subaracnóidea aneurismática [manuscrito]. / Gerival Vieira Júnior. - - Belo Horizonte: 2016.
69f.: il.
Orientador: Sebastião Nataniel Silva Gusmão.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hemorragia Subaracnóidea. 2. Aneurisma Intracraniano. 3. Hormônios Adeno-Hipofisários. 4. Hipopituitarismo/epidemiologia. 5. Estudos Prospectivos. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Gusmão, Sebastião Nataniel Silva. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WG 580

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À
OFTALMOLOGIA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

PREVALÊNCIA DE DEFICIÊNCIA HIPOFISÁRIA TARDIA NA HEMORRAGIA
SUBARACNÓIDEA ANEURISMÁTICA: COORTE PROSPECTIVA

GERIVAL VIEIRA JÚNIOR

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, área de concentração ANATOMOFISIOPATOGENIA CIRÚRGICA,

Aprovada em 08 de Abril de 2016, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Sebastiao Nataniel Silva Gusmão - Orientador
UFMG

Prof(a). Aluizio Augusto Arantes Junior
UFMG

Prof(a). Cassius Vinicius dos Reis Veloso
UFMG

Belo Horizonte, 8 de abril de 2016.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitor

Prof^a Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice Diretor

Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof^a Sandhi Maria Barreto

Chefe do Departamento de Cirurgia

Prof. Renato Santiago Gomez

Coordenador do Centro de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Prof. José Renan da Cunha Melo

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

Prof. Dr. José Renan da Cunha Melo (coordenador)

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Profa Dra. Ivana Duval de Araújo (subcoordenadora)

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Profa. Dra. Maria Isabel T. D. Correa

Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto

Representante Discente: José Carlos Souza Vilela

A minha família, Gerival, Diva, Andresa e
Guilherme; e a minha esposa Cíntia,
meus mais preciosos bens.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Gerival Vieira, grande encorajador dos meus estudos, professor, amigo e pai exemplar. Sempre disponível, prestativo e incentivador em cada etapa da minha vida pessoal, profissional e acadêmica. Mestre inspirador, cada vez mais raro nos dias atuais. A ele e a minha família sou eternamente grato.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Sebastião Nataniel Silva Gusmão, pela colaboração fundamental, agradeço por ter compartilhado comigo seu conhecimento gerando grande admiração profissional e pessoal.

Ao Prof. Dr. Atos Alves de Sousa (*in memoriam*), um gênio da neurocirurgia, pelos ensinamentos, pela inspiração e pelo convívio durante minha formação em neurocirurgia.

À Santa Casa de Belo Horizonte e aos amigos da Clínica Neurológica e Neurocirúrgica, por me acolherem e ensinar tanto.

À Universidade Federal de Minas Gerais e à Faculdade de Medicina por, mais uma vez, abrirem suas portas para mim.

Ao Dr. Julio Leonardo Barbosa Pereira, Dr. Lucas Alverne Freitas de Albuquerque, Dra. Ariane Bernardes Camilo de Avellar, pela amizade, incentivo e ajuda na elaboração deste trabalho e fora dele.

Aos acadêmicos de medicina Rodrigo Alvares Paiva Macedo, Laura Amaral Quintino da Silva, pela enorme ajuda na realização deste trabalho.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho. Espero que nossos esforços hoje possam de alguma forma trazer benefícios e melhorar a qualidade do atendimento dos nossos pacientes no futuro.

A Deus, por cada minuto da minha vida.

SUMÁRIO

| | Página |
|--|------------|
| LISTA DE QUADROS | x |
| LISTA DE TABELAS | x |
| LISTA DE FIGURAS | x |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS | xi |
| RESUMO | xii |
| SUMMARY | 13 |
| 1. INTRODUÇÃO | 14 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 17 |
| 3. OBJETIVOS | 22 |
| 3.1. Objetivo geral | 22 |
| 3.2. Objetivos específicos..... | 22 |
| 4. CASUÍSTICA E MÉTODOS | 23 |
| 4.1. Local de execução do estudo | 23 |
| 4.2. Casuística | 23 |
| 4.3. Critérios de inclusão | 23 |
| 4.4. Critérios de exclusão | 24 |
| 4.5. Métodos | 25 |
| 4.5.1. Plano de trabalho..... | 25 |
| 4.5.2 Variáveis..... | 27 |
| 4.5.3. Testes de função endócrina..... | 32 |
| 4.6. Análise estatística | 33 |
| 4.7. Análise descritiva | 33 |
| 4.8. Comparação da disfunção fases aguda e crônica | 34 |
| 4.9. Fatores associados à disfunção | 34 |
| 4.9.1. Análise univariada..... | 34 |
| 4.10. Aspectos éticos da pesquisa | 34 |
| 5. RESULTADOS | 36 |
| 5.1. População avaliada | 36 |
| 5.2. Descrição dos dados clínicos | 37 |
| 5.3. Distúrbios endocrinológicos..... | 40 |
| 5.4. Eixo corticotrófico | 43 |
| 5.5. Eixo somatotrófico..... | 43 |
| 5.6. Eixo TSH – T4 livre | 44 |
| 5.7. Eixo gonadotrófico..... | 44 |
| 5.8. Prolactina | 45 |
| 5.9. Distúrbios endocrinológicos <i>versus</i> avaliação clínica e dos resultados..... | 45 |
| 6. DISCUSSÃO | 48 |
| 6.1. Limitações do estudo..... | 51 |

| | |
|---|-----------|
| 7. CONCLUSÕES | 52 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 53 |
| ANEXOS | 57 |
| ANEXO A | 58 |
| PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE BELO HORIZONTE | 58 |
| ANEXO B | 59 |
| FORMULÁRIO DE ORIENTAÇÃO DE RETORNO DOS PACIENTES | 59 |
| ANEXO C | 60 |
| INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS | 60 |
| ANEXO D | 64 |
| PARECER PLATAFORMA BRASIL..... | 64 |
| ANEXO E | 66 |
| PARECER PLATAFORMA BRASIL..... | 66 |
| ANEXO F..... | 68 |
| TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | 68 |
| ANEXO G | 69 |
| FOLHA DE APROVAÇÃO | 69 |
| ANEXO H | 70 |
| ATA DE DEFESA | 70 |

LISTA DE QUADROS

| | Página |
|--|--------|
| Quadro 1 - Escala de Coma de Glasgow | 27 |
| Quadro 2 – Escala da <i>World Federation of Neurosurgical Societies</i> | 28 |
| Quadro 3 – Escala de Rankin modificada | 28 |
| Quadro 4 – Escala de resultados de Glasgow..... | 28 |
| Quadro 5 – Escala de Fischer..... | 29 |
| Quadro 6 – Escala de Hunt & Hess..... | 29 |

LISTA DE TABELAS

| | Página |
|---|--------|
| Tabela 1 – Sumário das características dos estudos avaliados e frequência de disfunção hipofisária após HSAE..... | 20 |
| Tabela 2 – Avaliações hormonais, com os seus respectivos métodos e valores de referência | 31 |
| Tabela 3 – Análise descritiva de variáveis clínicas | 38 |
| Tabela 4 – Análise descritiva das variáveis clínicas no momento da alta | 39 |
| Tabela 5 – Variáveis clínicas no seguimento (n = 68)..... | 40 |
| Tabela 6 – Comparação das variáveis sociodemográficas e clínicas entre pacientes com e sem disfunção hipofisária na fase aguda e no seguimento | 47 |

LISTA DE FIGURAS

| | Página |
|--|--------|
| Figura 1 – Fluxograma de pacientes. | 36 |
| Figura 2 – Porcentagem de pacientes que apresentaram disfunção pituitária por eixo após hemorragia subaracnóidea na fase aguda e no seguimento..... | 41 |
| Figura 3A e 3B – Resultados da distribuição porcentual para estratificação do GOS dos pacientes pós HSAE, de acordo com os eixos hipofisários avaliados na fase aguda e no seguimento. | 42 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------|--|
| HSAEa | Hemorragia subaracnóidea espontânea aneurismática |
| HSAE | Hemorragia subaracnóidea espontânea |
| H&H | Escala de Hunt & Hess |
| ECG | Escala de Coma de Glasgow |
| JAMA | <i>Journal of the American Medical Association</i> |
| CEM | Centro Metropolitano de Especialidades Médicas |
| CEP | Comitê de Ética e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| mRs | Escala de Rankin Modificada |
| GOS | Escala de Resultados de Glasgow |
| ACTH | Hormônio adrenocorticotrófico |
| GH | Hormônio somatotrófico |
| IGF 1 | Somatomedina C |
| FSH | Hormônio folículo-estimulante |
| LH | Hormônio luteinizante |
| TSH | Hormônio tireotrófico |
| T4 livre | Tiroxina livre |
| T3 | Triiodotironina total |
| SHBG | Globulinas ligadoras de hormônios sexuais |
| WFNS | <i>World Federation of Neurosurgical Societies</i> |
| ACI | Artéria carótida interna |
| AcoA | Artéria comunicante anterior |
| ACM | Artéria cerebral média |
| AICA | Artéria cerebelar inferior anterior |
| PICA | Artéria cerebelar inferior posterior |
| TC | Tomografia computadorizada |
| AVE | Acidente vascular encefálico |

RESUMO

Introdução: A disfunção hipofisária é uma condição observada com certa frequência em pacientes vítimas de hemorragia subaracnóidea espontânea aneurismática (HSAEa) e sua prevalência foi pouco estudada. *Objetivo:* O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de hipopituitarismo na fase aguda, após HSAEa, e na fase crônica, no mínimo um ano depois do sangramento, bem como avaliar suas correlações com as características clínicas da população estudada. *Pacientes e Métodos:* Trata-se de um estudo prospectivo de coorte que avaliou pacientes internados na Santa Casa de Belo Horizonte, Minas Gerais, entre junho de 2009 e outubro de 2011, com diagnóstico de HSAEa. As avaliações clínica e endócrina foram realizadas durante a fase aguda, após admissão hospitalar e antes do tratamento, em média 7,5 (\pm 3,8 DP) dias após o ictus, e também na reavaliação de seguimento, em média 25,5 meses (intervalo: 12-55 meses) após a hemorragia. *Resultados:* Dos 92 doentes analisados, 68 (73,9%) foram seguidos tanto na fase aguda como na crônica. Constatou-se que as médias de idade e mediana foram menores nos pacientes com disfunção na fase aguda, quando comparados com os sem disfunção ($p < 0,05$). A prevalência de disfunção na fase aguda foi maior entre aqueles com hidrocefalia na TC da admissão (57,9%) do que entre aqueles sem essa alteração ($p < 0,05$). Na fase crônica houve associação entre a disfunção pituitária e a pontuação na escala de Hunt & Hess > 2 ($p < 0,05$). *Conclusões:* Não há provas suficientes para incorporar a avaliação endocrinológica de rotina nos pacientes vítimas de HSAEa, mas devemos sempre manter esse diagnóstico diferencial em mente quando da realização de seguimento de longo prazo dessa população.

Palavras-chave: Hemorragia Subaracnóidea; Aneurisma Intracraniano; Hormônios Adeno-Hipofisários; Hipopituitarismo.

SUMMARY

Introduction: Pituitary dysfunction is a condition that has been observed frequently in patients victims of aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) and its prevalence has been little studied in the literature. *Objective:* The aim of this study was to determine the prevalence of hypopituitarism at the acute stage of aSAH as well as the chronic stage, at least 1 year after bleeding, to assess its correlation with clinical features of the studied population. *Patients Methods:* The prospective cohort study that evaluated patients admitted between June 2009 and October 2011 with a diagnosis of aSAH. Clinical and endocrine assessment was performed at the acute stage after hospital admission and before treatment at a mean of 7.5 (SD \pm 3.8) days following aSAH. Another follow up was performed at a mean of 25.5 months (range: 12 – 55 months) after the bleeding. *Results:* A total of 92 patients were analyzed and 68 (73.9%) were followed in both acute and chronic phases. Dysfunction in the acute phase was lower among younger compared to those without dysfunction ($p < 0.05$). The prevalence of dysfunction in the acute phase was higher among those with hydrocephalus on admission CT (57.9%) than among those without it ($p < 0.05$). At the chronic phase there was an association between pituitary dysfunction and Hunt & Hess scale > 2 ($p < 0.05$). *Conclusions:* There is not enough evidence to incorporate routine endocrinological evaluation to patients victims of SAH, but we should always keep this differential diagnosis in mind when conducting long-term assessments of this population.

Key words: Subarachnoid Hemorrhage; Intracranial Aneurysms; Pituitary Hormones, Anterior; Hypopituitarism.

1. INTRODUÇÃO

A hemorragia subaracnóidea espontânea (HSAE) é caracterizada por sangramento no espaço subaracnóideo, podendo se estender aos ventrículos e, em alguns casos, ao parênquima cerebral. Geralmente ela ocorre por ruptura de aneurismas ou devido a malformação arteriovenosa. Estima-se que sua incidência varie entre 2 e 49 casos por 100.000 habitantes/ano (INAGAWA, 1997).

A HSAEa tem grande relevância por se tratar de uma doença com alto índice de morbimortalidade e por acometer a população economicamente ativa (DIMOPOULOU *et al.*, 2004; KREITSCHMANN-ANDERMAHR *et al.*, 2004; SUAREZ; TARR; SELMAN, 2006). Sua taxa de letalidade é elevada, variando entre 40 e 50% em seis meses. Entre os fatores associados ao mau prognóstico destacam-se o volume do hematoma, a pontuação na escala de Fisher, Hunt & Hess (H&H), a idade do paciente e a pontuação baixa na Escala de Coma de Glasgow (ECG) à admissão (NOBLE; SCHENK, 2010).

Apesar dos progressos no tratamento clínico e cirúrgico observados nas últimas décadas, a HSAEa continua sendo uma doença com alta taxa de morbimortalidade. As vítimas desta doença frequentemente apresentam deficiências que se assemelham às de pacientes com insuficiência pituitária.

Nos últimos anos têm-se estudado outros fatores relacionados à redução de qualidade de vida em pacientes vítimas de hemorragia subaracnóidea com boa recuperação neurológica (KREITSCHMANN-ANDERMAHR *et al.*, 2007; SRINIVASAN *et al.*, 2009; AL-KHINDI; MACDONALD; SCHWEIZER, 2010). Um

dos fatores que têm merecido destaque são as disfunções neuroendócrinas (TOMLINSON *et al.*, 2001; SCHNEIDER *et al.*, 2007a; MORAES; CZEPIELEWSKI; FRIEDMAN *et al.*, 2011; SHARSHAR *et al.*, 2011). Sintomas frequentes como fadiga, cefaleia, alterações no humor, depressão, alterações cognitivas e redução da independência para atividades diárias podem estar relacionados com hipopituitarismo (MANGIERI *et al.*, 2003; KREITSCHMANN-ANDERMAHR *et al.*, 2004).

Apesar de alguns estudos terem sido realizados recentemente, pouco se tem pesquisado sobre a relação de longo prazo entre disfunção hipofisária e HSAEa (BENDEL *et al.*, 2008). Em uma revisão sistemática da literatura publicada no periódico *JAMA* em 2007, foram encontrados apenas cinco trabalhos que relacionavam hipopituitarismo e HSAE. Os estudos envolveram um total de 122 pacientes, e foi constatada a prevalência de hipopituitarismo em 47% dos casos (SCHNEIDER *et al.*, 2007b). Em 2014, outra revisão sistemática da literatura foi publicada no periódico *BMC Neurology*, incluindo um total de 16 trabalhos, o que evidencia o interesse crescente pelo tema (KHAJEH *et al.*, 2014).

A longa discussão a respeito do aumento da morbimortalidade em pacientes com hipopituitarismo após HSAEa pode ser mais pertinente se não ficar restrita apenas à fase aguda, mas se ela abranger também a reavaliação na fase crônica. Determinar a prevalência de hipopituitarismo em pacientes pós-HSAEa é fundamental, pois permite o estudo de medidas mais eficazes para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com essa grave doença (KELLY *et al.*, 2000; KELLY *et al.*, 2006; KREITSCHMANN-ANDERMAHR *et al.*, 2007; SHARSHAR *et al.*, 2011).

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de hipopituitarismo na fase aguda pós-HSAEa, como também na fase crônica, com a reavaliação realizada no mínimo um ano após a hemorragia, bem como avaliar suas correlações com as características clínicas da população estudada.

No Brasil existem poucos trabalhos que descrevem o hipopituitarismo na fase aguda em acometidos por HSAEa (MANGIERI *et al.*, 2003) e não há trabalhos de seguimento com avaliação em fase tardia.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Na maioria das vezes a HSAEa apresenta-se como evento devastador, estando associada à alta morbimortalidade. Taxas elevadas de mortalidade precoce são observadas mesmo entre os pacientes que chegam vivos aos hospitais, tendo como causas comuns complicações relacionadas à hemorragia. Dentre estas podem ser citados ressangramento, vasoespasma, isquemia cerebral tardia, hidrocefalia, aumento da pressão intracraniana, convulsões e complicações cardíacas (INAGAWA, 1997; AL-KHINDI *et al.*, 2010; HANNON; SHERLOCK; THOMPSON, 2011).

Evidências da relação entre disfunção hipofisária e HSAE (RINKEL; ALGRA, 2011) têm sido encontradas na literatura. Alguns autores sugerem que os distúrbios endocrinológicos são provocados por compressão do complexo hipotálamo-hipofisário pelo aneurisma, alteração de perfusão, toxinas do sangue extravasado, isquemia por vasoespasma, aumento da pressão intracraniana, hidrocefalia ou por lesão no procedimento cirúrgico (KELLY *et al.*, 2000; DIMOPOULOU *et al.*, 2004).

Entre os sobreviventes, as questões relacionadas à boa recuperação neurológica e à qualidade de vida têm ganhado importância. Neste grupo de pacientes a literatura tem acumulado estudos relacionados à ocorrência de disfunção hipofisária pós-HSAE e suas implicações na morbimortalidade de curto e longo prazo (SCHNEIDER *et al.*, 2007b).

A porção anterior da hipófise produz diversos hormônios peptídeos que agem em órgãos-alvo, periféricamente: hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio tireoestimulante (TSH), hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), prolactina e hormônio do crescimento (GH). A secreção de

hormônios pituitários é regulada por hormônios de liberação hipotalâmicos e fatores inibidores (liberados na haste hipofisária), além do *feedback* negativo pelos hormônios periféricos. A disfunção hipofisária pode, portanto, ocorrer em nível do hipotálamo, da haste e da hipófise (SCHNEIDER *et al.*, 2007b).

Em um estudo neuropatológico avaliando especificamente lesões do hipotálamo após HSAE em 102 pacientes, foram observadas necrose isquêmica, macro-hemorragias e micro-hemorragias hipotalâmicas em 68% dos casos. Nos aneurismas próximos da linha média, lesões do hipotálamo bilaterais foram frequentemente observadas. Segundo esses autores, uma possível explicação para essas hemorragias seletivas seria a obstrução temporária na drenagem venosa dessa região densamente vascularizada, devido ao aumento da pressão na cisterna quiasmática após ocorrência do sangramento. Outros mecanismos possíveis de lesão hipotalâmica após HSAE incluem dano direto das finas artérias hipotalâmicas perfurantes no espaço subaracnóideo devido à hemorragia e vasoconstrição, resultando em dano isquêmico. Cita-se também a presença de sangue no espaço subaracnóide, comprimindo e levando à ruptura das artérias perfurantes no parênquima cerebral (CROMPTON, 1963)

A sintomatologia clínica do hipopituitarismo é bastante variada, podendo-se citar: fadiga, diminuição da concentração, infertilidade, ganho de peso e perda de cabelo. Os sintomas não são específicos e não indicam a presença ou o tipo de disfunção endócrina com precisão. Em um estudo em que os pacientes foram selecionados para avaliação endócrina com base em sintomas clínicos de hipopituitarismo (BRANDT *et al.*, 2004), a prevalência de disfunção pituitária foi de aproximadamente 30%. Outros estudos em que os pacientes não foram selecionados com base em sintomas apresentaram porcentagem semelhante

(BENDEL *et al.*, 2008; DIMOPOULOU *et al.*, 2004; KHAJEH *et al.*, 2014b).

Encontrou-se na literatura consultada que de 0% a 55% dos pacientes apresentam disfunção pituitária após HSAE. Nesses estudos a deficiência de GH variou de 0 a 29%, de ACTH de 0 a 40%, de gonadotrofinas de 0 a 40% e de TSH de 0 a 20%. A deficiência hormonal isolada, principalmente de GH, foi encontrada mais frequentemente do que a deficiência hormonal múltipla. Klose *et al.* (2010) avaliaram 62 pacientes entre 11 e 26 meses (média de 14 meses) após HSAE e encontraram evidência de hipopituitarismo na avaliação inicial, no entanto essas alterações não foram constatadas quando foram utilizados testes laboratoriais confirmatórios. Esses autores também não encontraram evidência de hipopituitarismo no seguimento tardio após HSAE (KLOSE *et al.*, 2010). Gardner *et al.* (2013), utilizando dois testes confirmatórios diferentes para pesquisa de deficiência de GH, mostraram que após 12 meses 12% dos pacientes apresentam disfunção. (GARDNER *et al.*, 2013). A **Tabela 1** sumariza os estudos avaliados com os tipos e as frequências de disfunção encontradas.

Observa-se uma grande variabilidade nas frequências de déficits hormonais nos trabalhos publicados. A confiabilidade da metodologia utilizada para avaliar a função hipofisária pode ser um fator limitante importante. Em geral, a avaliação do hormônio do crescimento e do eixo adrenocorticotrófico exige testes de estimulação dinâmica para separar a resposta normal das deficientes, portanto valores de referência adequados precisam ser definidos, devendo ser consideradas as potenciais influências de confusão dos mecanismos utilizados; os testes laboratoriais; a idade; o índice de massa corporal; e o gênero do paciente. (SCHNEIDER *et al.*, 2007a)

Tabela 1 – Sumário das características dos estudos avaliados e frequência de disfunção hipofisária após HSAE

| Referência Bibliográfica | Tipo de Estudo | Tempo após HSAE (meses) | Pacientes (n) | GH (%) | ACTH (%) | TSH (%) | LH/FSH (%) | Testosterona (%) | Disfunção Múltipla (%) | Total (%) |
|---|----------------------|-------------------------|---------------|--------|----------|---------|------------|------------------|------------------------|-----------|
| Aimaretti <i>et al.</i> (2004) | Coorte Prospectiva | 3 | 40 | 25 | 2,5 | 7,5 | 12,5 | * | 10 | 37,5 |
| Brandt <i>et al.</i> (2004) | Série de Casos | 12 | 10 | 10 | 0 | 20 | 10 | 30 | 30 | 30 |
| Dimopoulou <i>et al.</i> (2004) | Coorte Retrospectiva | 12 - 24 | 30 | 37 | 10 | 7 | 13 | * | 13 | 47 |
| Kreitschmann-Andermahr <i>et al.</i> (2004) | Coorte Retrospectiva | 12 - 66 | 40 | 20 | 40 | 4 | 0 | 0 | 12 | 55 |
| Aimaretti <i>et al.</i> (2005) | Coorte Prospectiva | 12 | 32 | 21,8 | 6,25 | 9 | 3 | 3 | 6 | 37,5 |
| Jovanovic <i>et al.</i> (2010) | Série de Casos | 12 - 120 | 93 | 29 | 22 | 2,5 | 7,5 | * | 7,5 | 49,5 |
| Lammert <i>et al.</i> (2011) | Coorte Prospectiva | 6 | 26 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Tanriverdi <i>et al.</i> (2007) | Coorte Prospectiva | 12 | 22 | 36 | 14 | 0 | 0 | 0 | 4 | 50 |
| Klose <i>et al.</i> (2010) | Coorte Prospectiva | 12 - 24 | 62 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gardner <i>et al.</i> (2013) | Coorte Prospectiva | 12 | 50 | 10 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| Kronvall <i>et al.</i> (2014) | Coorte Prospectiva | 3 - 6 | 45 | 7 | 18 | 2 | 4 | * | - | 27 |
| Khursheed <i>et al.</i> (2013) | Coorte Prospectiva | 9 | 73 | - | - | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Karaca <i>et al.</i> (2013) | Coorte Prospectiva | 36 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 |
| Blijdorp <i>et al.</i> (2013) | Coorte Prospectiva | 6 | 43 | 14 | 0 | 0 | 28 | * | 7 | 30 |

* LH, FSH e testosterona agrupadas como deficiência de gonadotrofina.

Não há resultados consistentes sobre preditores de hipopituitarismo após HSAE. Jovanovic *et al.* (2010), avaliando 93 pacientes, descreveram como fatores de risco para disfunção pituitária o vasoespamo cerebral e a hidrocefalia. Kreitschmann-Andermahr *et al.* (2004) encontraram associação significativa entre o gênero feminino e a deficiência de corticotrofina. Na série de Kronvall *et al.* (2014), pacientes mais jovens foram associados à disfunção pituitária no seguimento, o que contradiz Tanriverdi *et al.* (2007), que ressaltaram que pacientes com idade mais avançada estariam associados à deficiência de GH na fase aguda da hemorragia (TANRIVERDI *et al.*, 2007; KRONVALL *et al.*, 2014). Estes resultados não foram encontrados em outros trabalhos que abordaram o tema (DIMOPOULOU *et al.*, 2004; AIMARETTI *et al.*, 2005; KLOSE *et al.*, 2010).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Determinar a incidência e prevalência de disfunção hipofisária aguda e tardia nos pacientes atendidos com HSAE, de causa aneurismática, no Serviço de Neurocirurgia da Santa Casa de Belo Horizonte, entre junho de 2009 e outubro de 2011.

3.2. Objetivos específicos

Avaliar a influência da disfunção hipofisária aguda e tardia no desfecho clínico e neurológico de pacientes com HSAEa.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. Local de execução do estudo

Todas as etapas relacionadas à pesquisa foram realizadas na Santa Casa de Belo Horizonte e no Ambulatório de Neurocirurgia do Centro Metropolitano de Especialidades Médicas (CEM), da Santa Casa de Belo Horizonte.

4.2. Casuística

A amostra do estudo teve como população os pacientes já incluídos em outro projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Santa Casa de Belo Horizonte, sob o número 054/2009: “Análise de Aspectos Clínicos e Fatores Prognósticos na Hemorragia Subaracnóidea Espontânea” (ANEXO A). Este estudo avaliou a fase aguda e foi realizado entre 1º de junho de 2009 e 31 de outubro de 2011. Realizamos, portanto, o seguimento tardio dessa população, por meio da reavaliação dos pacientes dessa amostra que estavam aptos à coleta de sangue para dosagem hormonal e coleta das variáveis clínicas.

Foram avaliados os pacientes que tinham a HSAE citada como a causa do internação, e incluídos conforme os critérios a seguir.

4.3. Critérios de inclusão

- Atendimento no Serviço de Neurologia e Neurocirurgia da Santa Casa de Belo Horizonte durante o período de 1º de junho de 2009 a 31 de outubro de 2011.

- Diagnóstico confirmado de HSAE por exame radiológico (tomografia computadorizada ou ressonância magnética de encéfalo), e/ou punção lombar.
- Todos os casos com confirmação diagnóstica por angiografia cerebral.
- Permanência hospitalar mínima de 24 horas.
- Aceitar participar da pesquisa e assinar termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).
- Paciente com idade igual ou superior a 18 anos.

4.4 Critérios de exclusão

- Inexistência de número de registro em prontuário.
- Paciente que não aceitasse participar da pesquisa.
- Paciente com idade menor de 18 anos.
- Em caso de dúvida no preenchimento do instrumento de coleta de dados como: letra ilegível, falta de informações, informações conflitantes.
- Pacientes com aneurisma dissecante ou fusiforme, evidenciado no estudo angiográfico cerebral.
- Pacientes com malformação arteriovenosa associada, evidenciada no estudo angiográfico cerebral.

4.5. Métodos

4.5.1. Plano de trabalho

Após a admissão, os pacientes receberam suporte clínico na unidade de cuidados intensivos da neurocirurgia, e a definição da modalidade de tratamento entre microcirurgia ou embolização ocorreu após discussão da equipe neurocirúrgica. A fase aguda foi definida como coleta hormonal realizada até o 15º dia após o ictus.

Para a fase tardia, iniciamos o contato com os pacientes, para agendamento de retorno a partir de fevereiro de 2012, por meio do Formulário de Orientação de Retorno dos Pacientes (ANEXO B). Foram feitas cinco tentativas de contato telefônico com cada paciente, em dias alternados. As orientações sobre o projeto científico que estava sendo realizado foram passadas e explicamos a necessidade de um retorno para avaliação clínica e coleta de sangue para estudo hormonal. A fase tardia foi definida como coleta hormonal realizada após 12 meses do ictus.

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão/exclusão foram então recrutados na fase tardia após agendamento do retorno ambulatorial. Os que aceitaram participar da pesquisa assinaram o TCLE em duas vias, sendo uma para o pesquisador e a outra entregue ao voluntário. A partir desse momento, foram aplicados os protocolos previstos no projeto.

Os dados dos voluntários, como suas iniciais, a data de nascimento e um número de código, foram registrados em um formulário. Esses dados foram utilizados apenas para o estudo proposto, sendo mantido o anonimato dos participantes.

Com base no Instrumento de Coleta de Dados previamente elaborado, foi realizado o treinamento dos investigadores participantes no projeto, com o objetivo de uniformizar a coleta dos dados e do sangue, para diminuir possíveis vieses (ANEXO C).

Antes do início da coleta dos dados foram realizadas reuniões periódicas com todos os participantes da pesquisa, para orientar sobre o projeto e a coleta de dados.

Em seguida, organizou-se a coleta de dados para reavaliação da fase tardia dos pacientes com data de internação entre o período de 1º de junho de 2009 e 31 de outubro de 2011, por meio de preenchimento do questionário (ANEXO C) e do estudo hormonal, durante consulta médica. A coleta da amostra de sangue foi realizada conforme rotina preestabelecida pelo Laboratório de Análises Clínicas da Santa Casa de Belo Horizonte.

Também foram coletados os dados necessários para o preenchimento do Anexo C, a partir de fichas e do banco de dados de pacientes gerados pelo projeto “Análise de Aspectos Clínicos e Fatores Prognósticos na Hemorragia Subaracnóidea Espontânea”, acompanhados desde 1º de junho de 2009 até a presente data.

Foi criado, então, um banco de dados com base no Instrumento de Coleta de Dados (ANEXO C). Em caso de dúvida no preenchimento, como letra ilegível, falta de informações e informações conflitantes, estas foram avaliadas por todo o grupo, sendo considerada como a avaliação mais completa aquela que trouxe mais detalhes sobre o quadro clínico do paciente.

4.5.2 Variáveis

Foram avaliadas as variáveis a seguir.

4.5.2.1 Variáveis primárias

A avaliação clínica do paciente foi realizada na fase aguda e na consulta de retorno, após um mínimo de 12 meses do ictus, por meio da ECG (**Quadro 1**), Escala da *World Federation of Neurosurgical Societies* (WFNS) (**Quadro 2**), Escala de Rankin Modificada (mRs) (**Quadro 3**) e Escala de Resultados de Glasgow (GOS) (**Quadro 4**) (VISSER-MEILY *et al.*, 2009; WONG *et al.*, 2011).

Quadro 1 - Escala de Coma de Glasgow

| Comando | Resposta | Pontuação |
|-------------------------------|--------------------------------|-----------|
| Abertura Ocular | Nenhuma | 1 |
| | À dor | 2 |
| | Ao comando verbal | 3 |
| | Espontânea | 4 |
| Melhor Resposta Motora | Nenhuma | 1 |
| | Extensão (descerebração) | 2 |
| | Flexão (decorticação) | 3 |
| | Retirada (flexão inespecífica) | 4 |
| | Localiza a dor | 5 |
| | Obedece a comandos | 6 |
| Melhor Resposta Verbal | Nenhuma | 1 |
| | Sons incompreensíveis | 2 |
| | Palavras inapropriadas | 3 |
| | Confuso | 4 |
| Total | Pontuação | 3 a 15 |

Fonte: Teasdale e Jennett (1974).

Quadro 2 – Escala da *World Federation of Neurosurgical Societies*

| Grau | GCS | Déficit Motor |
|-------------|------------|----------------------|
| I | 15 | Ausente |
| II | 14 – 13 | Ausente |
| III | 14 – 13 | Presente |
| IV | 12 – 7 | Ausente ou Presente |
| V | 6 – 3 | Ausente ou Presente |

Fonte: Teasdale *et al.* (1988).

Quadro 3 – Escala de Rankin modificada

| Grau | Descrição | Observação |
|-------------|--|--|
| 0 | Sem sintomas | - |
| 1 | Nenhuma deficiência significativa, a despeito dos sintomas | Capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais |
| 2 | Leve deficiência | Incapaz conduzir todas as atividades de antes, mas é capaz de cuidar dos próprios interesses sem assistência |
| 3 | Deficiência moderada | Requer alguma ajuda mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador) |
| 4 | Deficiência moderadamente grave | Incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência |
| 5 | Deficiência grave | Confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e próprias necessidades fisiológicas sem assistência |
| 6 | Óbito | - |

Fonte: Wilson *et al.* (2002).

Quadro 4 – Escala de resultados de Glasgow

| Pontuação | Descrição |
|------------------|--|
| 5 | Boa recuperação |
| 4 | Incapacidade moderada (deficiente mas dependente) |
| 3 | Incapacidade severa (consciente mas deficiente e dependente) |
| 2 | Estado vegetativo persistente |
| 1 | Morte |

Fonte: Jennett e Bond (1975).

Os fatores prognósticos avaliados foram: tamanho e local do aneurisma, escala de Fisher (**Quadro 5**), H&H (**Quadro 6**), tempo de início dos sintomas, uso prévio de medicamentos e comorbidades (NOBLE; SCHENK, 2010).

Quadro 5 – Escala de Fischer

| Grupo | Sangue na Tomografia Computadorizada de Crânio |
|--------------|---|
| 1 | Não detectado |
| 2 | Presença de sangue espessura < 1 mm |
| 3 | Presença de sangue espessura ≥ 1 mm |
| 4 | Presença de coágulo intraparenquimatoso ou intraventricular, com ou sem HSA |

Fonte: Hunt & Hess (1968).

Quadro 6 – Escala de Hunt & Hess

| Grau | Descrição |
|-------------|--|
| 1 | Assintomático, cefaleia leve, leve rigidez de nuca |
| 2 | Cefaleia moderada a severa, rigidez nucal, sem déficit neurológico, exceto paresia de NC |
| 3 | Sonolência, confusão, déficit neurológico focal leve |
| 4 | Torpor, hemiparesia moderada a severa |
| 5 | Coma, postura de decerebração |

Fonte: Hunt & Hess (1968).

A avaliação hormonal foi realizada na internação (fase aguda) e no retorno (fase tardia), dosando-se os seguintes hormônios: cortisol e hormônio adreno-corticotrófico (ACTH), hormônio somatotrófico (GH), somatomedina C (IGF-1), hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), prolactina, hormônio tireotrófico (TSH), tiroxina livre (T4 livre), triiodotironina total (T3), testosterona total e livre (para homens) e estradiol (para mulheres) (KELLY *et al.*, 2000; TOMLINSON *et al.*, 2001; MANGIERI *et al.*, 2003; DIMOPOULOU *et al.*, 2004; KREITSCHMANN-ANDERMAHR *et al.*, 2004; SCHNEIDER *et al.*, 2007a; KLOSE *et al.*, 2010; WONG *et al.*, 2011). Foram utilizados kits disponíveis

comercialmente para determinar os níveis de hormônio, conforme descritos na **Tabela 2**. Cortisol matinal, ACTH, GH, IGF-1, TSH, T4 livre, T3, FSH, LH, estradiol (para mulheres), testosterona (para os homens) e prolactina foram medidos usando métodos de quimiluminescência ou de imunoensaio. Os valores de referência foram apropriados para a idade e o gênero do paciente, de acordo com as recomendações do fabricante.

Os seguintes critérios foram utilizados para diagnosticar distúrbios hormonais:

- A deficiência de ACTH foi diagnosticada com base em baixo cortisol associado com ACTH baixo ou inadequadamente normal.

- A deficiência de GH foi diagnosticada com base em baixo IGF-1.

- A deficiência de TSH foi definida como diminuição T4 livre na presença de TSH basal inadequadamente baixo.

- A deficiência de gonadotrofina foi diagnosticada com base em LH e FSH basal, nos níveis de testosterona em homens, e nos níveis de estradiol e na presença de alterações menstruais em mulheres.

- Os distúrbios da prolactina foram diagnosticados com base na prolactina elevada.

4.5.2.2 Variáveis secundárias

Os dados epidemiológicos coletados foram: gênero, idade, procedência, etnia do paciente.

Tabela 2 – Avaliações hormonais, com os seus respectivos métodos e valores de referência

| Hormônio | Método | Valor de Referência | Kit |
|--------------------|---------------------|--|------------------|
| Cortisol (manhã) | Quimioluminescência | 4,3 a 22,4 mg/dL | Beckman Coulter® |
| ACTH (manhã) | Quimioluminescência | 0 a 46 pg/mL | Siemens® |
| GH | Quimioluminescência | 0 a 0,5 ng/mL | Siemens® |
| IGF-1 | Quimioluminescência | 91 a 246 ng/mL | Siemens® |
| TSH | Quimioluminescência | 0,35 a 5,5 mIU/mL | Beckman Coulter® |
| T4 livre | Quimioluminescência | 0,7 to 2,0 ng/dL | Beckman Coulter® |
| T3 | Quimioluminescência | 0,6 to 1,81 ng/mL | Beckman Coulter® |
| FSH | Quimioluminescência | Women: Fase folicular: 2,5 a 10,2 mIU/mL Meio do ciclo: 3,4 a 33,4 mIU/mL Fase lútea: 1,5 a 9,1 mIU/mL Pós-menopausa: 23,0 a 116,3 mIU/mL Homem: 1,4 a 18,1 mIU/mL Mulher: Fase folicular: 1,9 a 12,5 mIU/mL Meio do ciclo: 8,7 a 76,3 mIU/mL Fase lútea: 0,5 a 16,9 mIU/mL | Beckman Coulter® |
| LH | Quimioluminescência | Pós-menopausa: 15,9 a 54,0 mIU/mL Homem: De 20 a 70 anos: 1,5 a 9,3 mIU/mL Acima de 70 anos: 3,1 a 34,6 mIU/mL. Mulher: Não grávida: 2,8 a 29,2 ng/mL Grávida: 9,7 a 208,5 ng/mL Pós-menopausa: 1,8 a 20,3 ng/mL Homem: 2,1 a 17,7 ng/mL | Beckman Coulter® |
| Prolactina | Quimioluminescência | Não grávida: 2,8 a 29,2 ng/mL Grávida: 9,7 a 208,5 ng/mL Pós-menopausa: 1,8 a 20,3 ng/mL Homem: 2,1 a 17,7 ng/mL | Beckman Coulter® |
| Testosterona total | Imunoensaio | Homem (18 a 60 anos): 241 a 827 ng/dL | Beckman Coulter® |
| Testosterona livre | Imunoensaio | Homem (18 a 60 anos): 6,2 a 28,1 pg/mL | Beckman Coulter® |
| Estradiol | Quimioluminescência | Women: Fase folicular: 18,9 a 246,7 pg/mL Meio do ciclo: 35,5 a 570,8 pg/mL Fase lútea: 22,4 a 256 pg/mL pós-menopausa: < 30 pg/mL | Beckman Coulter® |

4.5.3. Testes de função endócrina

As amostras de sangue para avaliação hormonal foram coletadas na primeira manhã após a internação e com o paciente em jejum durante pelo menos 8 horas, quando essa prática não comprometeria a decisão cirúrgica. A avaliação endócrina foi realizada durante a fase aguda após admissão hospitalar e antes do tratamento, em média 7,5 (\pm 3,8 DP) dias seguintes ao ictus, e também na visita de acompanhamento, em média 25,5 meses (intervalo: 12-55 meses) após o sangramento.

Uma vez que não há consenso sobre a avaliação endócrina e o tratamento após HSAE, a terapia de reposição hormonal não foi realizada em nossa série. Também não foi avaliada a deficiência pituitária posterior.

4.5.3.1. Seguimento

Os pacientes foram avaliados em dois intervalos: na alta e no retorno ambulatorial, agendado pelo menos um ano após o episódio de HSAEa. Os resultados clínicos foram avaliados por meio da GOS e da mRs. GOS com pontuação de 4 ou 5 foi considerado um resultado favorável, e de 1 a 3 foi considerado um resultado desfavorável. Na avaliação pela mRs, os pacientes com pontuação 0 e 1 foram classificados como independentes, 2 e 3 como parcialmente dependentes, 4 e 5 como dependentes, e a evolução para óbito foi classificada com pontuação 6. As amostras de sangue para avaliação no seguimento hormonal também foram coletadas no mesmo dia da consulta de retorno, após jejum de 8 horas e antes das 9 horas. A avaliação endócrina no seguimento foi realizada na fase crônica, com uma média de 25,5 meses (DP \pm 10,3) após ictus.

4.6. Análise estatística

A criação do banco de dados e a análise estatística foram realizadas por meio de utilização do *software* SPSS Inc.18.0 (Statistical Package for the Social Sciences Base 9.0 for Windows. SPSS Inc. 2009, Chicago - IL).

A análise das variáveis primárias ocorreu por meio de testes estatísticos, para verificação da associação entre o desfecho clínico e os fatores prognósticos em nossa população. A natureza da variável (categórica, contínua) e o seu comportamento (se compõe ou não uma população gaussiana) indicaram o uso de testes paramétricos ou não paramétricos específicos. A correlação linear foi utilizada para melhor evidenciar o comportamento de uma possível variável dependente em relação a uma variável independente. Os fatores que apresentaram significância menor que 10% foram analisados conjuntamente em um modelo de regressão linear, sendo o valor $p \leq 0,05$ considerado significativo.

A descrição das variáveis secundárias foi feita por meio do cálculo de medidas de frequência, prevalência, tendência central, dispersão, localização (percentil) ou outras medidas que foram julgadas importantes e apropriadas para a descrição de cada variável. Quando houve necessidade, foram construídas tabelas de contingência e utilizados testes analíticos apropriados.

4.7. Análise descritiva

A análise descritiva de todas as variáveis investigadas foi realizada por meio de tabelas de distribuição de frequências e medidas de tendência central e variabilidade.

4.8. Comparação da disfunção fases aguda e crônica

Para comparação da ocorrência de disfunção nas fases aguda e crônica foi utilizado o teste de McNemar, apropriado para comparação de variáveis categóricas pareadas, isto é, o mesmo paciente em dois momentos diferentes. Também foi utilizado o teste de Wilcoxon para comparação do número de eixos afetados em cada fase.

4.9. Fatores associados à disfunção

4.9.1. Análise univariada

Para comparar os grupos de pacientes com e sem disfunção, na análise das variáveis categóricas foram utilizados os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. Na comparação das variáveis numéricas foram utilizados os testes t-Student para variáveis com distribuição normal, ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney para variáveis com distribuição assimétrica. Para testar a normalidade foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov.

4.10. Aspectos éticos da pesquisa

O presente estudo foi previamente avaliado pela CEP da Santa Casa de Belo Horizonte, sendo sua execução deferida por meio da Plataforma Brasil do Ministério da Saúde (ANEXOS A; D e E).

Termo de consentimento (ANEXO F): Todos os pacientes ou seus responsáveis legais receberam e preencheram o TCLE, mediante explicação detalhada por um dos membros da pesquisa.

Suspensão da Pesquisa: Por se tratar de coleta de dados, não houve motivos para a suspensão da pesquisa. A suspensão poderia ocorrer a qualquer momento se fosse solicitada pelo paciente.

Responsabilidade e sigilo: O pesquisador responsabilizou-se pelo sigilo das informações obtidas, assim como pela não identificação dos pacientes envolvidos, respeitando os aspectos éticos da pesquisa em seres humanos.

5. RESULTADOS

5.1. População avaliada

Dos 119 pacientes inicialmente avaliados, 27 foram excluídos: um devido à idade menor que 18 anos, três devido à disfunção endócrina prévia, cinco por uso prévio de corticosteroides e 18 devido a dados hormonais incompletos ou ao tempo decorrido após o ictus. Entre os últimos, alguns necessitaram de cirurgia de urgência, conseqüentemente a avaliação endócrina completa não foi possível, e outros foram admitidos após 15 dias do ictus. Portanto, a população inscrita para avaliação da fase aguda foi composta por 92 pacientes. Nenhum deles apresentava doença hepática grave, doença cardíaca ou coronariana, doença renal, depressão grave ou diabetes mellitus não controlada (**Figura 1**).

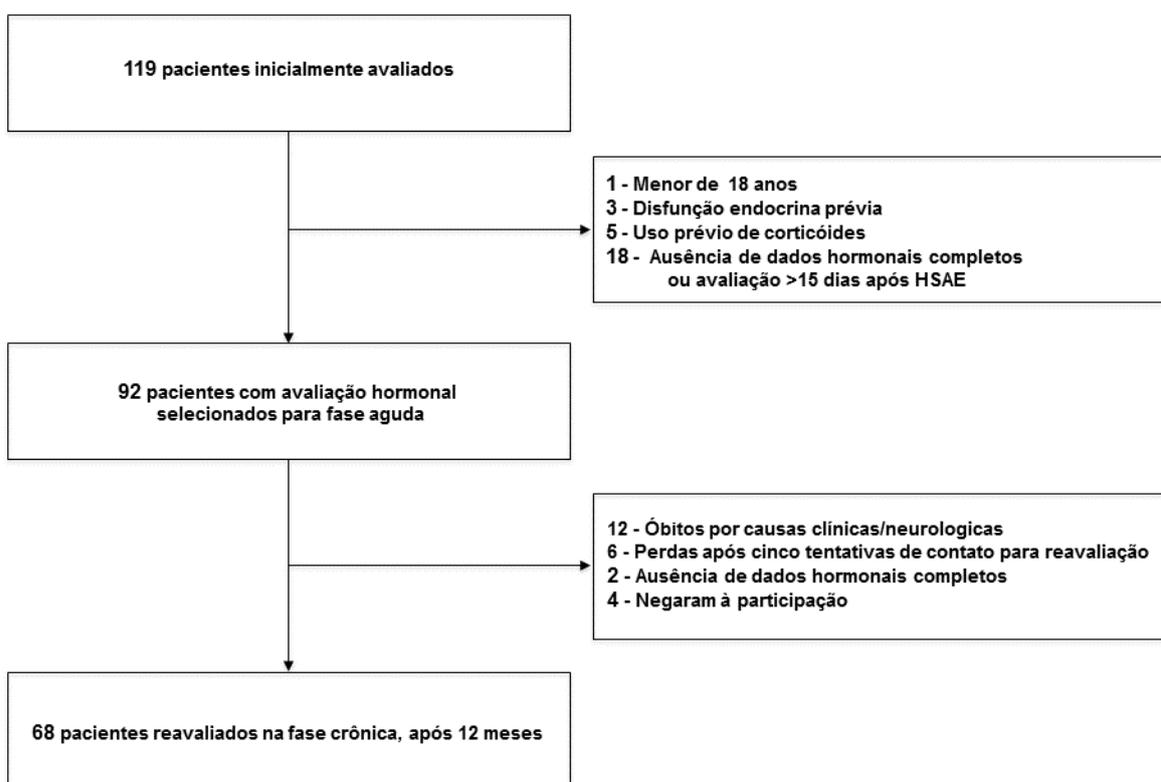


Figura 1 – Fluxograma de pacientes.

5.2. Descrição dos dados clínicos

Do total de 92 doentes analisados na fase aguda, 68 (73,9%) foram reavaliados na fase crônica. No seguimento, 12 (13%) pacientes haviam falecido por causas clínicas ou neurológicas: dez óbitos ocorreram antes e dois após alta hospitalar. Outros seis (6,5%) pacientes foram perdidos após cinco tentativas de contato para agendar a reavaliação. Quatro (4,3%) se negaram a continuar participando do estudo e dois (2,1%) foram excluídos em virtude da falta de dados hormonais completos.

A maioria dos pacientes era do gênero feminino (64,1%), sendo a idade média geral de 48,5 anos, com um mínimo de 25 anos e máximo de 83 anos (**Tabela 3**). Vinte e cinco pacientes (27,5%) apresentavam história familiar de aneurisma cerebral.

Conforme os dados apresentados na **Tabela 3**, 86,9% dos pacientes estudados apresentaram ECG de 13 a 15 na admissão, sendo 61% ECG igual a 15, e 42,9% tinham H&H igual a 1. Na avaliação pela escala de Fischer, 41,8% dos casos apresentavam pontuação 3 e na avaliação de gravidade pela escala clínica da WFNS 62,6% foram pontuados como 1.

A abordagem neurocirúrgica através de microcirurgia foi o método mais utilizado, correspondendo a 81,5% da modalidade de tratamento realizado. Trinta e cinco aneurismas (38%) estavam localizados na ACI, seguidos por 29 (31,5%) na AcoA. A prevalência de hidrocefalia nos casos avaliados foi de 27,5%, sendo necessário o implante de derivação liquórica em 10% destes.

Tabela 3 – Análise descritiva de variáveis clínicas

| Idade | n |
|-------------------------------------|------------|
| Média ± DP, anos | 48,5 |
| Mediana, anos (intervalo) | 47 (25-83) |
| Gênero | |
| Feminino | 59 (64,1%) |
| Masculino | 33 (35,9%) |
| ECG admissão | |
| 3 - 8 | 2 (2,1%) |
| 9 - 12 | 10 (11%) |
| 13 - 15 | 80 (86,9%) |
| Mediana | 15 |
| Hunt & Hess | |
| 1 | 39 (42,9%) |
| 2 | 28 (30,8%) |
| 3 | 21 (23,1%) |
| 4 | 2 (2,2%) |
| 5 | 1 (1,1%) |
| Mediana | 2 |
| Escala de Fischer | |
| 1 | 11 (12,1%) |
| 2 | 23 (25,3%) |
| 3 | 38 (41,8%) |
| 4 | 19 (20,9%) |
| Mediana | 3 |
| Escala WFNS | |
| 1 | 57 (62,6%) |
| 2 | 13 (14,3%) |
| 3 | 10 (11%) |
| 4 | 11 (12,1%) |
| Mediana | 1 |
| Hidrocefalia | |
| Sim | 25 (27,5%) |
| Não | 66 (72,5%) |
| História familiar | |
| Sim | 25 (27,5%) |
| Não | 66 (72,5%) |
| Implante de DVE | |
| Sim | 9 (10%) |
| Não | 81 (90%) |
| Modalidade de tratamento | |
| Microcirurgia (clipagem) | 75 (81,5%) |
| Endovascular (embolização) | 17 (18,5%) |
| Localização do aneurisma | |
| Artéria carótida interna | 35 (38%) |
| Artéria comunicante anterior | 29 (31,5%) |
| Artéria cerebral média | 16 (17,4%) |
| Pericalosa | 3 (3,3%) |
| Topo da basilar | 3 (3,3%) |
| Vertebral | 3 (3,3%) |
| Artéria cerebral posterior | 1 (1,1%) |
| Artéria cerebelar ântero-inferior | 1 (1,1%) |
| Artéria cerebelar pósterio-inferior | 1 (1,1%) |

A mediana para o tempo de internação foi de 19 dias e o intervalo do ictus ao tratamento foi de 7 dias. Na avaliação pela mRs no momento da alta a mediana foi de 2, com 11,2% dos pacientes evoluindo para óbito durante a internação. A pontuação de 5 na GOS ocorreu em 40,4% dos pacientes com uma mediana de 4 (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Análise descritiva das variáveis clínicas no momento da alta

| Tempo de Internação (dias) | |
|-------------------------------------|------------|
| Média | 24,6 |
| Mediana | 19 (DP±17) |
| Tempo para Tratamento (dias) | |
| Média | 7,5 |
| Mediana | 7 (DP±3.8) |
| Avaliação na Alta (mRs) | |
| 0 | 11 (12,4%) |
| 1 | 23 (25,8%) |
| 2 | 15 (16,9%) |
| 3 | 10 (11,2%) |
| 4 | 15 (16,9%) |
| 5 | 5 (5,6%) |
| 6 | 10 (11,2%) |
| Mediana | 2 |
| GOS na Alta | |
| 1 | 16 (18%) |
| 2 | 3 (3,4%) |
| 3 | 20 (22,5%) |
| 4 | 14 (15,7%) |
| 5 | 36 (40,4%) |
| Mediana | 4 |

Com relação às variáveis clínicas de seguimento, o tempo médio entre a alta e a reavaliação foi de 26 meses (12-54 meses), com 70,6% dos pacientes apresentando GOS de 5 e 61,8% mRs de 0 ou 1 (**Tabela 5**).

Tabela 5 – Variáveis clínicas no seguimento (n = 68)

| Reavaliação (meses) | |
|----------------------------|--------------|
| Mediana (intervalo) | 26 (12 – 54) |
| GOS reavaliação | |
| 1 | 0 (0%) |
| 2 | 1 (1.5%) |
| 3 | 8 (11.8%) |
| 4 | 11 (16.2%) |
| 5 | 48 (70.6%) |
| Mediana | 5 |
| mRs reavaliação | |
| 0 | 21 (30,9%) |
| 1 | 21 (30.9%) |
| 2 | 11 (16.2%) |
| 3 | 8 (11.8%) |
| 4 | 4 (5.9%) |
| 5 | 3 (4.4%) |
| Mediana | 1 |

5.3. Distúrbios endocrinológicos

A incidência de algum grau de hipopituitarismo após HSAEa foi de 48,8% (40 pacientes) na fase aguda e 25% (17 pacientes) na fase tardia. Durante a fase aguda, a deficiência de FSH/LH foi a alteração mais frequente (29,5%), seguida de GH / IGF-1 (25,3%), ACTH (11,4%) e TSH (6%). Por sua vez, na fase crônica a deficiência de GH foi a alteração mais frequente (16,2%), seguida de FSH/LH (11,9%), ACTH (1,5%), enquanto nenhum dos pacientes apresentou a deficiência de TSH.

Onze (13,9%) pacientes apresentaram prolactina acima do valor máximo de referência durante a fase aguda, e na fase crônica somente um (1,5%) paciente. Houve diferença estatisticamente significativa na proporção de disfunção quando as fases aguda e crônica ($p = 0,012$) foram comparadas, constatando-se, assim,

que houve redução da prevalência da disfunção na fase crônica, comparada à fase aguda (**Figura 2**).

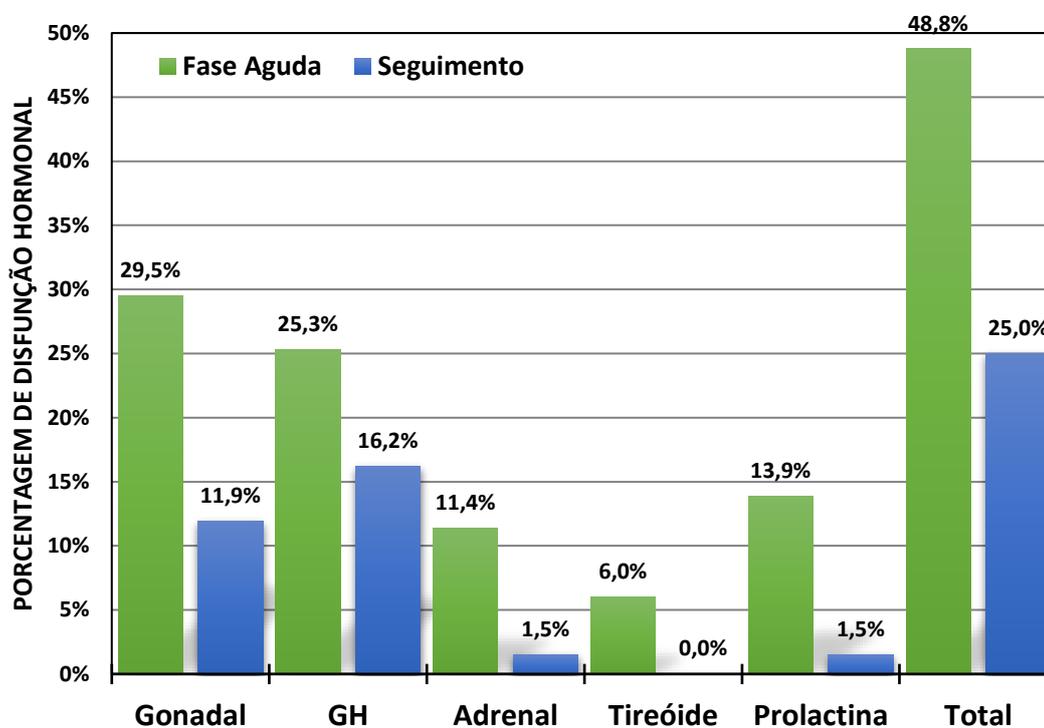


Figura 2 – Porcentagem de pacientes que apresentaram disfunção pituitária por eixo após hemorragia subaracnóidea na fase aguda e no seguimento.

No que se refere à estratificação dos resultados do GOS e mRs, as **Figuras 3A e 3B** resumem os resultados da prevalência da disfunção que observamos nos eixos avaliados na fase aguda e crônica.

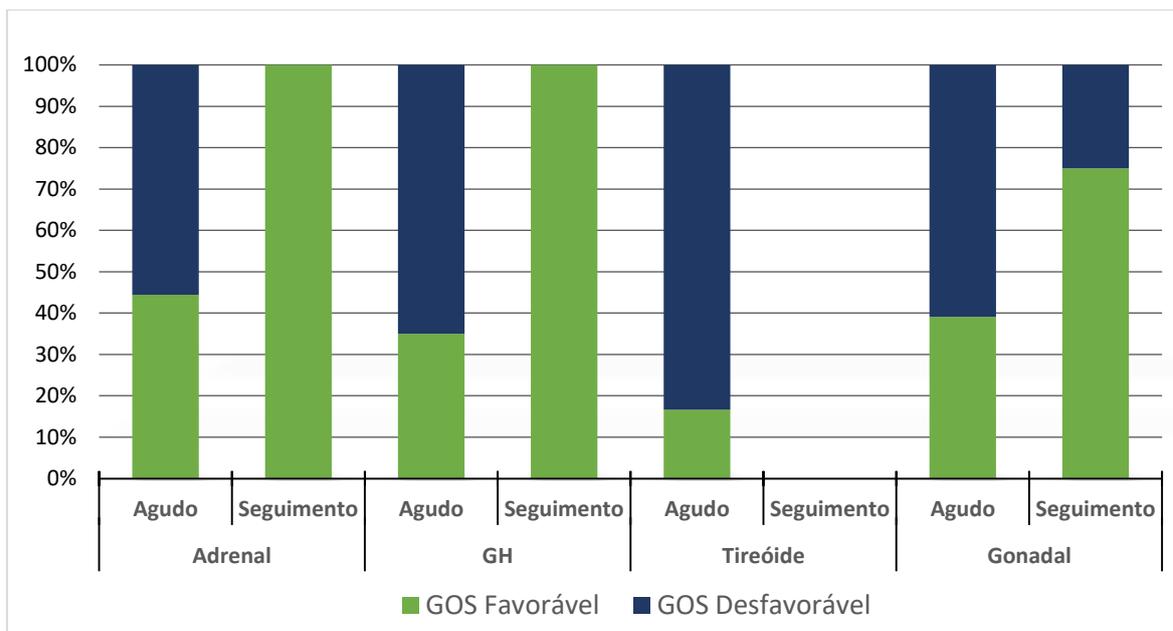


Figura 3A – Resultados da distribuição percentual para estratificação do GOS dos pacientes pós HSAE, de acordo com os eixos hipofisários avaliados na fase aguda e no seguimento.

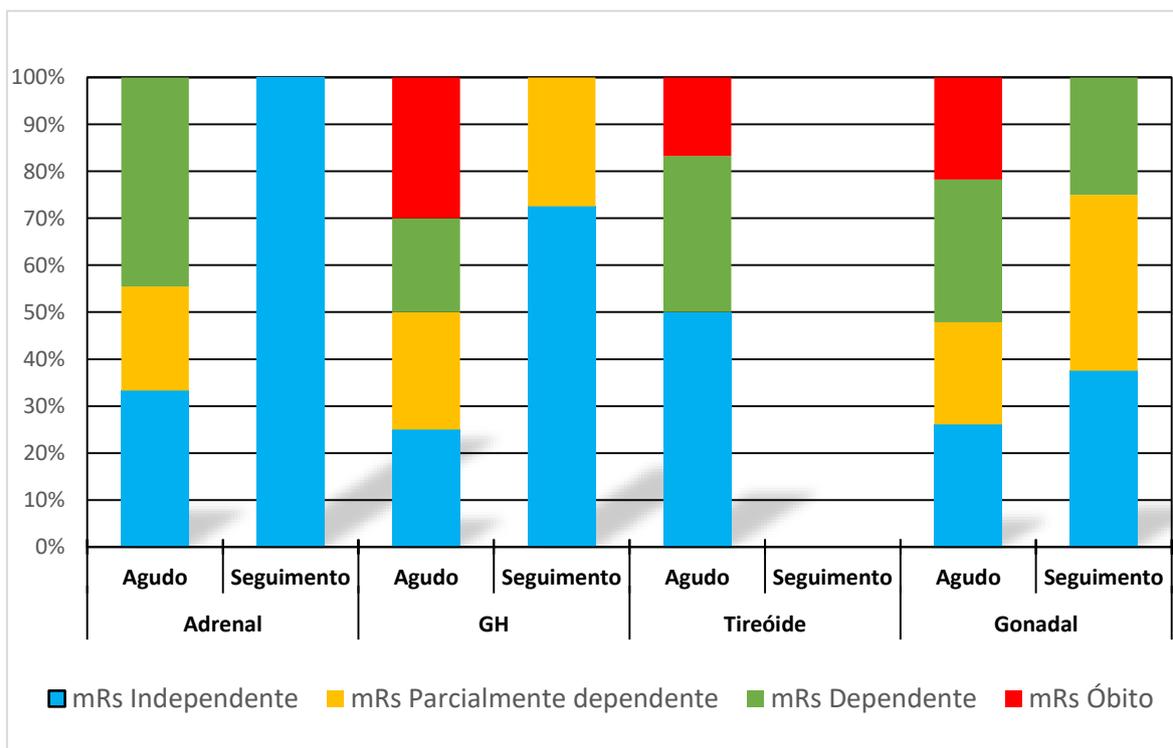


Figura 3B – Resultados da distribuição percentual para estratificação mRs dos pacientes pós HSAE, de acordo com os eixos hipofisários avaliados na fase aguda e no seguimento.

5.4. Eixo corticotrófico

Níveis de cortisol abaixo de 4mg/dl associados com ACTH baixo ou inapropriadamente normal, que são compatíveis com deficiência adrenal secundária, foram detectados na fase aguda em nove pacientes (11,4%), sendo cinco destes (55,6%) do gênero feminino. Na fase crônica, apenas uma (1,5%) mulher apresentou deficiência. Em nossa avaliação utilizando o GOS, a evolução foi favorável em quatro (44,4%) e desfavorável em cinco (55,6%) dos casos para a fase aguda e favorável para um (100%) caso na fase crônica. Utilizando a mRs na fase aguda, constatou-se que três (33,3%) pacientes eram independentes, dois (22,2%) eram parcialmente dependentes e quatro (44,5%) dependentes. Durante a reavaliação de seguimento, apenas um (100%) caso apresentou déficit no eixo corticotrófico, sendo classificado como independente na estratificação pela mRs.

5.5. Eixo somatotrófico

Vinte (25,3%) pacientes foram inicialmente detectados com baixos níveis de IGF-1, sendo 16 (84,2%) deles do gênero feminino, 11 (16,2%) pacientes do total mantiveram níveis baixos na fase tardia, sendo oito (72,7%) também do gênero feminino. A evolução clínica inicial foi favorável em sete (35%) pacientes e desfavorável em 13 (65%); na fase tardia todos os 11 (100%) pacientes apresentaram evolução favorável.

Pela mRs cinco (25%) pacientes foram classificados como independentes, cinco (25%) parcialmente dependentes, quatro (20%) dependentes e seis (30%) foram a óbito antes da alta. Onze pacientes foram reavaliados durante o seguimento, oito (72,7%) foram classificadas como independentes e três (27,3%) como parcialmente dependentes. Onze pacientes foram avaliados no seguimento,

oito (72,7%) foram classificados como independentes e três (27,3%) como parcialmente dependentes.

5.6. Eixo TSH – T4 livre

TSH baixo foi detectado em seis (9,0%) pacientes, quatro (66,7%) dos quais eram do gênero feminino. Nenhum dos pacientes com TSH baixo apresentou T4 livre ou T3 baixo. Uma paciente com baixo TSH apresentou T4 livre elevado. A evolução clínica foi favorável em um (16,7%) paciente e desfavorável em cinco (83,3%). Na avaliação pela mRs, três (50%) pacientes foram classificados como independentes, dois (33,3%) dependentes e um (16,7%) foi a óbito. Nenhum dos pacientes apresentou TSH baixo na fase crônica.

5.7. Eixo gonadotrófico

FSH/LH diminuído foi detectado durante a fase aguda em 23 (29,5%) pacientes, sendo 13 (56,5%) do gênero masculino, e entre eles baixos níveis de testosterona foram detectados em 13 (59,1%) pacientes. Entre as mulheres, baixos níveis de estradiol foram detectados em dez (19,6%) pacientes e apenas uma encontrava-se na menopausa. A evolução clínica foi favorável em nove (39,1%) pacientes e desfavorável em 14 (60,9%). Em relação à mRs, seis (26,1%) pacientes eram independentes, cinco (21,7%) eram parcialmente dependentes, sete (30,4%) eram dependentes e cinco (21,7%) foram a óbito.

No seguimento, oito (11,9%) pacientes apresentaram baixo FSH/LH; metade era do gênero feminino e metade do masculino. Todas as mulheres com deficiência pituitária encontravam-se na menopausa na reavaliação tardia. A evolução clínica foi favorável em seis (75%) pacientes e desfavorável em dois (25%). Entre as

mulheres, baixo estradiol foi detectado em quatro (9,5%) pacientes; dentro deste grupo a evolução clínica foi favorável em três (75%) e desfavorável em uma (25%). Em relação ao grau de incapacidade, três (37,5%) pacientes eram independentes, três (37,5%) parcialmente dependentes, dois (25%) dependentes; não houve óbitos nesse grupo.

5.8. Prolactina

Prolactina elevada foi detectada inicialmente em 11 (13,9%) pacientes, e no seguimento apenas um (1,5%) apresentava nível elevado. A incidência foi de 10,1% nos homens e 3,8% nas mulheres na fase aguda, e na fase crônica apenas um homem foi afetado, com uma incidência de 1,5% no total. A evolução clínica foi favorável em sete (63,6%) pacientes e desfavorável em quatro (36,4%) na fase aguda, e no seguimento houve apenas um caso de hiperprolactismo, sendo classificado como favorável. Quanto ao grau de dependência, inicialmente foram constatados três (27,2%) pacientes independentes, quatro (36,4%) parcialmente dependentes, quatro (36,4%) dependentes e não houve óbitos. No seguimento o único paciente com disfunção foi classificado como independente.

5.9. Distúrbios endocrinológicos versus avaliação clínica e dos resultados

Constatou-se que houve associação entre a disfunção na fase aguda e a idade abaixo de 40 anos ($p < 0,05$). Além disso, a média de idade foi menor entre os pacientes com disfunção na fase aguda, em comparação com aqueles sem disfunção ($p < 0,05$). Encontramos também associação entre a ocorrência de disfunção na fase aguda e a hidrocefalia na tomografia computadorizada (TC) da

admissão ($p < 0,05$), sendo a prevalência de disfunção maior entre aqueles com hidrocefalia (57,9%) do que entre aqueles sem.

Na fase aguda, a deficiência de hormônio não foi significativamente ($p > 0,05$) associada com gênero, ECG, H&H, escala de Fischer, escala WFNS, modalidade de tratamento, localização de aneurisma, tempo de internação, tempo para tratamento, bem como para mRs ou GOS no momento da alta. Com base nos resultados, constata-se que houve associação entre a disfunção na fase crônica e a escala de H&H ($p < 0,05$). A prevalência de disfunção na fase crônica em pacientes com H&H entre 1 e 2 foi de 18,5%, enquanto naqueles entre 3 e 5 esse percentual subiu para 50%. No restante da análise para a fase crônica, não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre a disfunção na fase crônica e as demais variáveis analisadas ($p > 0,05$) (**Tabela 6**).

Quanto à evolução clínica dos pacientes, foi observada associação significativa ($p < 0,05$) entre GOS e mRs no momento da alta e do seguimento, havendo melhora do quadro clínico dos pacientes durante o seguimento.

Tabela 6 – Comparação das variáveis clínicas entre pacientes com e sem disfunção hipofisária na fase aguda e no seguimento

| | Fase Aguda | | Seguimento | |
|---|----------------|-----------------|----------------|----------------|
| | Sem Disfunção | Com Disfunção | Sem Disfunção | Com Disfunção |
| Gênero (%) | | | | |
| Masculino | 13 (46,4) | 15 (53,6) | 19 (73,1) | 7 (26,9) |
| Feminino | 29 (53,7) | 25 (46,3) | 32 (76,2) | 10 (23,8) |
| Idade (anos) | | | | |
| Média (intervalo) | 49,8 (18 - 83) | 43,4 (34 - 76)* | 47,2 (25 - 72) | 46,6 (27 - 66) |
| GCS da admissão | | | | |
| 8 – 10 | 1 (2,4) | 0 (0) | 1 (2) | 0 (0) |
| 9 – 12 | 4 (9,8) | 6 (15) | 3 (5,9) | 0 (0) |
| 13 – 15 | 36 (87,8) | 34 (85) | 47 (92,1) | 17 (100) |
| Hunt-& Hess | | | | |
| 1 | 19 (46,4) | 18 (45) | 24 (47) | 5 (29,4) *** |
| 2 | 14 (34,2) | 9 (22,5) | 20 (39,2) | 5 (29,4) |
| 3 | 7 (17) | 11 (27,5) | 5 (9,8) | 7 (41,2) |
| 4 | 0 (0) | 2 (5) | 1 (2) | 0 (0) |
| 5 | 1 (2,4) | 0 (0) | 1 (2) | 0 (0) |
| Fisher na admissão | | | | |
| 1 | 4 (9,8) | 4 (10) | 8 (15,7) | 2 (11,8) |
| 2 | 12 (29,3) | 10 (25) | 13 (25,5) | 6 (35,3) |
| 3 | 13 (31,6) | 20 (50) | 20 (39,2) | 7 (41,1) |
| 4 | 12 (29,3) | 6 (15) | 10 (19,6) | 2 (11,8) |
| WFNS | | | | |
| 1 | 28 (68,3) | 23 (57,5) | 36 (70,7) | 11 (64,7) |
| 2 | 5 (12,2) | 4 (10) | 7 (13,7) | 4 (23,5) |
| 3 | 3 (7,3) | 7 (17,5) | 4 (7,8) | 2 (11,8) |
| 4 | 5 (12,2) | 6 (15) | 4 (7,8) | 0 (0) |
| Hidrocefalia | | | | |
| Sim | 17 (41,5) | 7 (17,5) ** | 13 (25,5) | 1 (5,9) |
| Não | 24 (58,5) | 33 (82,5) | 38 (74,5) | 16 (94,1) |
| Modalidade de tratamento | | | | |
| Microcirurgia (clipagem) | 33 (78,6) | 34 (85) | 41 (80,4) | 15 (88,2) |
| Endovascular (embolização) | 9 (21,4) | 6 (15) | 10 (19,6) | 2 (11,8) |
| Localização do aneurisma | | | | |
| Polígono de Willis (ACI; AcoA; Topo de basilar) | 30 (71,4) | 29 (72,5) | 35 (68,6) | 12 (70,6) |
| Outros (ACM; Pericalosa; Vertebral; AICA; PICA) | 12 (28,6) | 11 (27,5) | 16 (31,4) | 5 (29,4) |
| Tempo para tratamento (dias) | | | | |
| Média | 7,2 | 7,8 | 7,3 | 8,1 |
| Mediana (intervalo) | 6,0 (1 - 13) | 8,0 (2 - 14) | 7,0 (1 - 12) | 8,0 (1 - 14) |
| mRs na alta | | | | |
| 0 | 5 (12,8) | 5 (12,5) | 8 (13,6) | 2 (10,5) |
| 1 | 11 (28,2) | 8 (20) | 12 (20,3) | 7 (36,8) |
| 2 | 7 (17,9) | 6 (15) | 11 (18,6) | 3 (15,8) |
| 3 | 4 (10,3) | 5 (12,5) | 8 (13,6) | 1 (5,3) |
| 4 | 7 (17,9) | 7 (17,5) | 9 (15,2) | 3 (15,8) |
| 5 | 2 (5,2) | 2 (5) | 3 (5,1) | 1 (5,3) |
| 6 | 3 (7,7) | 7 (17,5) | 8 (13,6) | 2 (10,5) |
| GOS na alta | | | | |
| 1 | 5 (12,8) | 11 (27,5) | 0 (0) | 0 (0) |
| 2 | 2 (5,1) | 1 (2,5) | 1 (2) | 0 (0) |
| 3 | 8 (20,5) | 10 (25) | 13 (25,5) | 4 (21,1) |
| 4 | 7 (17,9) | 6 (15) | 10 (19,6) | 4 (21,1) |
| 5 | 17 (43,7) | 12 (30) | 27 (52,9) | 9 (57,8) |

* p < 0,05, Teste de Man-Whitney. **p < 0,05, Teste qui-quadrado. ***p < 0,05, Teste exato de Fisher.

6. DISCUSSÃO

Juntamente com a progressiva evolução no manejo de pacientes vítimas de HSAE nos últimos anos, várias publicações têm sugerido que a disfunção neuroendócrina estaria relacionada à diminuição da qualidade de vida e da boa recuperação neurológica (INAGAWA, 1997; SUAREZ *et al.*, 2006). Na literatura consultada, constatou-se que trabalhos sobre hipopituitarismo após HSAE mostram uma enorme variabilidade entre seus dados.

A incidência e a prevalência da disfunção neuroendócrina têm sido o foco de pesquisa em algumas doenças neurológicas, como HSAE, lesões traumáticas cerebrais, e também, em menor grau, após radioterapia para lesões do sistema nervoso central, AVE isquêmico e procedimentos neurocirúrgicos para tumores não pituitários (BENVENGA *et al.*, 2000; AIMARETTI *et al.*, 2004; BRANDT *et al.*, 2004; AIMARETTI *et al.*, 2005; DARZY; SHALET, 2005; BONDANELLI *et al.*, 2006; SCHNEIDER *et al.*, 2006). Na análise efetuada neste estudo, nos primeiros 15 dias após o ictus, foi detectada incidência de 48,8% de hipopituitarismo; este valor caiu para 25% durante a reavaliação tardia. Aimaretti *et al.* (2005), Tanriverdi *et al.* (2007), Klose *et al.* (2010), Gardner *et al.* (2013), Karaca *et al.* (2013) e Khajeh *et al.* (2014) também publicaram coortes prospectivas com avaliação das fases aguda e tardia, pelo menos 12 meses após HSAE, com resultados semelhantes aos obtidos neste estudo. O padrão de recuperação funcional da glândula pituitária em adultos na reavaliação tardia após HSAE pode estar relacionado com seu potencial de regeneração após a injúria (KHAJEH *et al.*, 2014).

Na avaliação da fase aguda a deficiência de FSH/LH foi a alteração mais prevalente (29,5%), seguida de GH/IGF-1 (25,3%), ACTH (11,4%) e TSH (6%).

Como descrito em outros estudos, no seguimento tardio houve menor incidência de disfunção. Na reavaliação, a deficiência de GH foi a alteração mais frequente (16,2%), seguida de LH/FSH (11,9%) e ACTH (1,5%), e nenhum dos doentes apresentou deficiência de TSH. Inicialmente 13 (15,9%) pacientes apresentaram deficiência em mais de um eixo; no entanto, no seguimento, apenas três (4,4%) pacientes apresentaram múltiplas deficiências. O mesmo padrão foi observado para a prolactina, que diminuiu de 13,9% para 1,5%. Apesar da alta variabilidade dos dados descritos na literatura, os resultados aqui descritos são semelhantes aos encontrados por diferentes autores que também avaliaram coortes prospectivas (AIMARETTI *et al.*, 2004; AIMARETTI *et al.*, 2005; TANRIVERDI *et al.*, 2007; BLIJDORP *et al.*, 2013; GARDNER *et al.*, 2013; KARACA *et al.*, 2013).

A fisiopatologia da disfunção neuroendócrina seguinte à HSAEa permanece desconhecida. Alguns estudos têm evidenciado que lesões isquêmicas ou hemorrágicas no hipotálamo ou na hipófise poderiam ser a gênese dessas alterações (SCHNEIDER *et al.*, 2006; HANNON *et al.*, 2011). Vários achados clínicos estão descritos como preditores de hipopituitarismo após HSAE, incluindo vasoespasmos e hidrocefalia (JOVANOVIC *et al.*, 2010), gênero feminino (KREITSCHMANN-ANDERMAHR *et al.*, 2004), idade mais jovem (KRONVALL *et al.*, 2014), bem como idade mais avançada (TANRIVERDI *et al.*, 2007). Khajeh *et al.* (2014a) em análise univariada, após seis meses de seguimento, mostraram que a hidrocefalia, ECG < 13 na admissão, WFNS > 2 na admissão e a hipertensão arterial após HSAE foram associadas à ocorrência de disfunção pituitária. No mesmo estudo na análise multivariada, apenas a hidrocefalia permaneceu independentemente associada à disfunção. A presença de hidrocefalia e a baixa pontuação na ECG também foram relatadas por Klose *et al.* (2010) como uma

correlação entre HSAE e alterações hormonais nos primeiros dias após ictus. Por outro lado, Schneider *et al.* (2007) não encontraram correlação estatisticamente significativa entre H&H ou gradação na escala de Fisher e distúrbios endocrinológicos na fase tardia após HSAE.

Neste estudo constatou-se correlação entre a presença de hidrocefalia e a idade mais jovem, com alterações neuroendócrinas na fase aguda. No seguimento, os pacientes com H&H > 2 apresentaram maior chance de desenvolver disfunção pituitária. Como o nosso serviço é um centro de referência terciário, e a maioria dos pacientes é admitida após os primeiros dias do ictus, esse padrão poderia ser entendido como um viés de seleção e explicar alguns dos nossos resultados. Neste estudo, a avaliação endocrinológica foi realizada em uma média de 7,5 dias, o que favoreceu a inclusão de pacientes com boa evolução neurológica e, provavelmente, em melhor estado clínico no momento da admissão. Além disso, o número limitado de pacientes, em conjunto com a quantidade significativa de estratificação (gerando pequenos subgrupos de deficiência de hormonal), pode ter resultado em diminuição do poder da análise estatística.

Em revisão recente sobre disfunção hormonal pós-HSAE, Khajeh *et al.* (2014b) analisaram 16 trabalhos que abordavam a fase tardia (3 -120 meses após ictus), incluindo um total de 671 pacientes. Nessa avaliação foi encontrada prevalência média de disfunção hormonal de 30% (0-55%). Os pesquisadores encontram ainda grandes diferenças na frequência dos diferentes eixos pituitários afetados: deficiências de GH e ACTH foram as mais comuns, seguidas de FSH/LH e TSH. Eles relataram também que a deficiência de um único eixo foi mais frequentemente encontrada que em múltiplos eixos. Em contraste, Klose *et al.*

(2010) e Lammert *et al.* (2011) avaliaram 88 pacientes entre 6 e 24 meses após o ictus e detectaram a prevalência de disfunção hormonal pós-HSAE de 0 e 4%, respectivamente.

6.1. Limitações do estudo

Este trabalho apresenta algumas limitações, como o pequeno número de pacientes; a falta de uniformidade no tempo para a coleta da avaliação neuroendócrina final (uma média de 25,5 meses; intervalo: 12-55 meses); e as análises dos resultados com base na mRs e GOS, em vez de questionários de qualidade de vida.

É importante notar que algumas das funções pituitárias são melhor avaliadas usando um teste combinado TRH-LHRH-arginina e um teste de tolerância à insulina, em vez das medidas basais. Alguns autores têm utilizado esses testes em pacientes pós-HSAE entre três e seis meses após a ictus (AIMARETTI *et al.*, 2004; LAMMERT *et al.*, 2011; BLIJRDORP *et al.*, 2013; KRONVALL *et al.*, 2014). No entanto a realização desses testes é difícil e perigosa na fase aguda, por isso eles não foram realizados em nosso estudo.

Neste trabalho não avaliamos a deficiência pituitária posterior, que está representada principalmente pelo desequilíbrio de sódio secundário à disfunção do hormônio antidiurético, especialmente porque esta disfunção já é uma condição bem conhecida em pacientes com HSAE e em pacientes submetidos a abordagens de neurocirúrgicas.

7. CONCLUSÕES

Este estudo mostra que a disfunção pituitária seguinte à HSAEa é frequente no seguimento desses pacientes, podendo ser entendida como uma complicação tardia da doença. Constatou-se também que a incidência de disfunção na fase aguda foi de 48,8%, apresentado declínio nessa população, com prevalência na fase tardia de 25%. Além disso, verificou-se que a presença de hidrocefalia e a idade abaixo de 40 anos tendem a estar associadas à disfunção na fase aguda. No seguimento tardio correlação semelhante acontece com $H\&H > 2$. Por fim, não há provas suficientes para incorporar a avaliação endocrinológica de rotina em pacientes vítimas de HSAEa, mas esse importante diagnóstico diferencial deve ser mantido em mente no acompanhamento de longo prazo dessa população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIMARETTI, G.; AMBROSIO, M. R.; Di SOMMA, C. *et al.* Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, v. 61, n. 3, p. 320-6, 2004.

AIMARETTI, G.; AMBROSIO, M. R.; DI SOMMA, C. *et al.* Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 90, n. 11, p. 6085-92, 2005.

AL-KHINDI, T.; MACDONALD, R. L.; SCHWEIZER, T. A. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, v. 41, n. 8, p. e519-36, Aug 2010.

BENDEL, S.; KOIVISTO, T.; RUOKONEN, E. *et al.* Pituitary-adrenal function in patients with acute subarachnoid haemorrhage: a prospective cohort study. *Crit Care*, v. 12, n. 5, p. R126, 2008.

BENVENGA, S.; CAMPENNÍ, A.; RUGGERI, R. M. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 85, n. 4, p. 1353-61, Apr. 2000.

BLIJDORP, K.; KHJEH, L.; RIBBERS, G. M. *et al.* Diagnostic value of a ghrelin test for the diagnosis of GH deficiency after subarachnoid hemorrhage. *Eur. J. Endocrinol.*, v. 169, n. 4, p. 497-502, Oct. 2013.

BONDANELLI, M.; AMBROSIO, M. R.; ONOFRI, A. *et al.* Predictive value of circulating insulin-like growth factor I levels in ischemic stroke outcome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 91, n. 10, p. 3928-34, Oct. 2006.

BRANDT, L.; SAVELAND, H.; VALDEMARSSON, S. *et al.* Fatigue after aneurysmal subarachnoid hemorrhage evaluated by pituitary function and 3D-CBF. *Acta Neurol. Scand.*, v. 109, n. 2, p. 91-6, Feb. 2004.

CROMPTON, M. R. Hypothalamic lesions following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain*, v. 86, p. 301-14, Jun. 1963.

DARZY, K. H.; SHALET, S. M. Hypopituitarism after cranial irradiation. *J. Endocrinol. Invest.*, v. 28, n. 5, p. 78-87, 2005.

DIMOPOULOU, I.; KOUYIALIS, A. T.; TZANELLA, M. *et al.* High incidence of neuroendocrine dysfunction in long-term survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, v. 35, n. 12, p. 2884-9, Dec. 2004.

GARDNER, C. J.; JAVADPOUR, M.; STONELEY, C. *et al.* Low prevalence of hypopituitarism after subarachnoid haemorrhage using confirmatory testing and with BMI-specific GH cut-off levels. *Eur. J. Endocrinol.*, v. 168, n. 4, p. 473-81, Apr. 2013.

HANNON, M. J.; SHERLOCK, M.; THOMPSON, C. J. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage - in "Endocrine Management in the Intensive Care Unit". *Best Pract. & Res. Clin. Endocrinol. & Metab. [Review]*, v. 25, n. 5, p. 783-98, Oct. 2011.

HUNT, W. E.; HESS, R. M. Surgical risks as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J. Neurosurg.*, v. 28, p. 14-20, 1968.

INAGAWA, T. What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? *Surg. Neurol.*, v. 47, n. 1, p. 47-52; discussion p. 52-3, Jan. 1997.

JENNETT, B.; BOND, M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, v. 1, n. 7905, p. 480-84, Mar. 1975.

JOVANOVIC, V.; PEKIC, S.; STOJANOVIC, M. *et al.* Neuroendocrine dysfunction in patients recovering from subarachnoid hemorrhage. *Hormones (Athens)*, v. 9, n. 3, p. 235-44, Jul.-Sep. 2010.

KARACA, Z.; TANRIVERDI, F.; DAGLI, A. T. *et al.* Three years prospective investigation of pituitary functions following subarachnoid haemorrhage. *Pituitary*, v. 16, n. 1, p. 76-82, Mar. 2013.

KELLY, D. F.; GONZALO, I. T.; COHAN, P. *et al.* Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J. Neurosurg*, v. 93, n. 5, p. 743-52, Nov. 2000.

KELLY, D. F.; McARTHUR, D. L.; LEVIN, H. *et al.* Neurobehavioral and quality of life changes associated with growth hormone insufficiency after complicated mild, moderate, or severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, v. 23, n. 6, p. 928-42, Jun. 2006.

KHAJEH, L.; BLIJDORP, K.; HEIJENBROK-KAL, M. H. *et al.* Pituitary dysfunction after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: course and clinical predictors - the HIPS study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Nov. 6 2014a.

KHAJEH, L.; BLIJDORP, K.; NEGGERS, S. J. C. M. M. *et al.* Hypopituitarism after subarachnoid haemorrhage, do we know enough? *BMC Neurol.*, v. 14, n. 1, p. 205, 2014b.

KHURSHEED, N.; RAMZAN, A.; SHOAB, Y. *et al.* Is hypothyroidism and hypogonadism an issue after aneurysmal subarachnoid hemorrhage-an institutional experience? *Int. J. Endocrinol. Metab.*, v. 11, n. 3, p. 179-83, Summer 2013.

- KLOSE, M.; BRENNUM, J.; POULSGAARD, L. *et al.* Hypopituitarism is uncommon after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, v. 73, n. 1, p. 95-101, Jul. 2010.
- KREITSCHMANN-ANDERMAHR, I.; HOFF, S. B.; NIGGEMEIER, S. *et al.* Prevalence of pituitary deficiency in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 89, n. 10, p. 4986-92, Oct. 2004.
- KREITSCHMANN-ANDERMAHR, I.; POLL, E.; HUTTER, B. O. *et al.* Quality of life and psychiatric sequelae following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: does neuroendocrine dysfunction play a role? *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, v. 66, n. 6, p. 833-7, Jun. 2007.
- KRONVALL, E.; VALDEMARSSON, S.; SÄVELAND, H. *et al.* Pituitary dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage is associated with impaired early outcome. *World Neurosurg.*, v. 81, n. 3-4, p. 529-37, Mar.-Apr. 2014.
- LAMMERT, A.; BODE, H.; HAMMES, H. P. *et al.* Neuro-endocrine and neuropsychological outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH): a prospective cohort study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, v. 119, n. 2, p. 111-6, Feb. 2011.
- MANGIERI, P.; SUZUKI, K.; FERREIRA, M. *et al.* Evaluation of pituitary and thyroid hormones in patients with subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysm. *Arq. Neuropsiquiatr.*, v. 61, n. 1, p. 14-9, Mar. 2003.
- MORAES, R. B.; CZEPIELEWSKI, M. A.; FRIEDMAN, G. *et al.* Diagnosis of adrenal failure in critically ill patients. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, v. 55, n. 5, p. 295-302, Jun. 2011.
- NOBLE, A. J.; SCHENK, T. Which variables help explain the poor health-related quality of life after subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis. *Neurosurgery*, v. 66, n. 4, p. 772-83, Apr. 2010.
- RINKEL, G. J.; ALGRA, A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet. Neurol.*, v. 10, n. 4, p. 349-56, Apr. 2011.
- SCHNEIDER, H. J.; ROVERE, S.; CORNELI, G. *et al.* Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors. *Eur. J. Endocrinol.*, v. 155, n. 4, p. 559-66, Oct. 2006.
- SCHNEIDER, H. J.; AIMARETTI, G.; STALLA, G. K. *et al.* Hypopituitarism. *Lancet*, v. 369, n. 9571, p. 1461-70, Apr. 28 2007a.
- SCHNEIDER, H. J.; KREITSCHMANN-ANDERMAHR, I.; GHIGO, E. *et al.* Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA*, v. 298, n. 12, p. 1429-38, Sep 26 2007b.

SHARSHAR, T.; BASTUJI-GARIN, S.; POLITO, A. *et al.* Hormonal status in protracted critical illness and in-hospital mortality. *Crit. Care*, v. 15, n. 1, p. R47, 2011.

SRINIVASAN, L.; ROBERTS, B.; BUSHNIK, T. *et al.* The impact of hypopituitarism on function and performance in subjects with recent history of traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain Inj.*, v. 23, n. 7, p. 639-48, Jul. 2009.

SUAREZ, J. I.; TARR, R. W.; SELMAN, W. R. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N. Engl. J. Med.*, v. 354, n. 4, p. 387-96, Jan. 2006.

TANRIVERDI, F.; DAGLI, A. T.; KARACA, Z. *et al.* High risk of pituitary dysfunction due to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after the event. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, v. 67, n. 6, p. 931-7, Dec. 2007.

TEASDALE G.; JENNETT, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, v. 2, p. 81-84, 1974.

TEASDALE, G. M.; DRAKE, C. G.; HUNT, W. *et al.* A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, v. 51, n. 11, p. 1457, Nov. 1988.

TOMLINSON, J. W.; HOLDEN, N.; HILLS, R. K. *et al.* Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet*, v. 357, n. 9254, p. 425-31, Feb. 10 2001.

VISSER-MEILY, J. M.; RHEBERGEN, M. L.; RINKEL, G. J. *et al.* Long-term health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with psychological symptoms and personality characteristics. *Stroke*, v. 40, n. 4, p. 1526-9, Apr. 2009.

WILSON, J. T. L.; HARENDRAN, A.; GRANT, M. *et al.* Improving the assessment of outcomes in stroke: Use of a structured interview to assign grades on the modified rankin scale. *Stroke*, v. 33, p. 2243-2246, 2002.

WONG, G. K.; POON, W. S.; BOET, R. *et al.* Health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: profile and clinical factors. *Neurosurgery*, v. 68, n. 6, p. 1556-61; discussion 1561, Jun. 2011.

ANEXOS

ANEXO A

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE BELO HORIZONTE



Registro CEP: 054/2009 (Este número deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Belo Horizonte, 29 de junho de 2009.

Interessado: Dr. Júlio Leonardo Barbosa Pereira
Pesquisador Responsável

Parecer:

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, em reunião do dia 26 de junho de 2009 analisou e **APROVOU** o protocolo de pesquisa "**Análise de Aspectos Clínicos e Fatores Prognósticos na Hemorragia Subaracnóidea.**", registrado neste CEP sob número 054/2009, no qual V. Sa. figura como pesquisador responsável.

OBS.:

1. Após o início da pesquisa, o pesquisador responsável deverá enviar ao CEP relatórios semestrais e final, nos seguintes prazos: para o primeiro semestre, até 30 de junho; para o segundo semestre, até 31 de dezembro.
2. Anexar ao relatório cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, com a anuência de cada sujeito recrutado, para fins de arquivamento pelo CEP, juntamente com os demais documentos do protocolo, por um período mínimo de cinco anos.


Dr. Francisco das Chagas Lima e Silva
Coordenador do CEP

ANEXO B

FORMULÁRIO DE ORIENTAÇÃO DE RETORNO DOS PACIENTES

1. Tentar ligar por 5x para o paciente em dias alternados e preencher o seguinte formulário de ligação:

| | Contato 1 | Contato 2 | Contato 3 | Contato 4 | Contato 5 |
|--------------------|--|--|--|--|--|
| | Data: | Data: | Data: | Data: | Data: |
| Contato telefônico | Atendeu () sim () não |
| Status | Saúde () vivo () óbito Data: Causa: |
| Retorno | Sim () Data: Não () Pq? | Sim () Data: : Não () Pq? |
| Obs. | | | | | |

2. Após o contato, passar as orientações sobre o projeto científico que está sendo realizado pela equipe de neurocirurgia da Santa Casa de Belo Horizonte e a necessidade de um retorno para avaliação clínica e coleta de sangue.
3. Se o paciente apresentar interesse e condições, agendar retorno ao ambulatório do Centro de Especialidades Médicas (CEM) às 7 horas, sendo informado o endereço exato e a sala de consulta). Orientar sobre a necessidade de jejum de 8 horas.
4. Confirmar endereço do paciente na lista dos pacientes pelo telefone e solicitar outro número de telefone fixo e celular, se houver.
5. Se o paciente não comparecer na data e no horário estipulado, deve-se ligar para saber o motivo.

ANEXO C

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

HSAE – FASE TARDIA

Identificação do investigador _____

Data da Coleta ____/____/____

IDENTIFICAÇÃO

Nome do Paciente: _____ **Prontuário:** _____

Idade: _____ **Gênero:** (1) Masculino (2) Feminino (3) Indeterminado

Peso: _____ **Altura:** _____ **IMC:** _____

Etnia : (1) Branco (2) Pardo (3) Negro (4) outra: _____

Telefones: _____ **Responsável:** _____

Endereço: _____

FOLLOW-UP

Data do sangramento: ____/____/____ **Tempo de seguimento:** _____ meses

Rankin modificado: _____ **GOS:** _____

Historia familiar de aneurisma
 Sim Não 1º grau 2º grau

Medicações atuais de uso regular:
 Anti-Hipertensivo
 Antidepressivos
 Corticoide

 Usa medicações regularmente? Sim Não
 Neurolépticos Hipoglicemiante oral Anticoncepcional oral/reposição hormonal
 Outros hormônios Qual ? _____

Continua...

Continuação

QUESTIONÁRIO OBJETIVO DE SINAIS E SINTOMAS

GH

- Anergia / Fadiga Obesidade

LH / FSH

- Oligomenorreia Amenorreia Disfunção sexual Alteração do humor
 Perda da pilificação secundária Perda da massa muscular Intolerância à exercício
 Infertilidade

CORTICÓIDE

- Crise adrenal (fraqueza, náusea, febre, choque) Anergia Perda de peso Miopatia
 Hipotensão (PA: ____x____mmhg) Hipoglicemia (Glicemia: _____) Anemia (Hb: _____)
 Hiponatremia (Na: _____) Eosinofilia (eos: _____)

TSH

- Problemas neuropsiquiátricos Anergia Ganho de peso Miopatia
 Neuropatia Alteração de pele, cabelo ou voz Bradicardia (FC: _____bpm)
 Hipotensão (PA: ____x____mmhg).

PERFIL HORMONAL DE FASE CRÔNICA

| Hormônio | Método | Valor de Referência | Fase Crônica | Tempo após o Ictus |
|---------------------------|---------------|--|---------------------|---------------------------|
| Cortisol (matinal) | QMLC | 4,3 a 22,4µg/dl | | |
| ACTH (matinal) | QMLC | 0 a 46 pg/ml | | |
| GH | QMLC | 0 a 0,5 ng/ml | | |
| IGF-1 | QMLC | 91 a 246 ng/ml | | |
| TSH | QMLC | 0,35 a 5,5 mcUI/ml | | |
| T4 livre | QMLC | 0,7 a 2,0 ng/dl | | |
| T3 | QMLC | 0,6 a 1,81 ng/ml | | |
| FSH | QMLC | Feminino: Fase folicular: 2,5 a 10,2 uIU/mL; Meio do ciclo: 3,4 a 33,4 uIU/mL; Fase lútea: 1,5 a 9,1 uIU/mL; Pós-menopausa: 23,0 a 116,3 uIU/MI. Masculino: 1,4 a 18,1 uIU/mL | | |
| LH | QMLC | Feminino: Fase folicular: 1,9 a 12,5 mIU/mL; Meio do ciclo: 8,7 a 76,3 mIU/mL; Fase lútea: 0,5 a 16,9 mIU/mL; Pós-menopausa: 15,9 a 54,0 mIU/mL. Masculino: entre 20 e 70 anos: 1,5 a 9,3 mIU/mL; Acima de 70 anos: 3,1 a 34,6 mIU/mL) | | |
| Prolactina | QMLC | Feminino: Mulheres não-grávidas: 2,8 a 29,2 ng/mL; Grávidas: 9,7 a 208,5 ng/mL; Pós-menopausa: 1,8 a 20,3 ng/mL; Masculino: 2,1 a 17,7 ng/mL | | |
| Testosterona total | Imunoensaio | Masculino (18 a 60 anos): 241 a 827 ng/dL | | |
| Testosterona livre | Imunoensaio | Masculino (18 a 60 anos): 6,2 a 28,1 pg/mL | | |
| Estradiol | QMLC | Feminino: Fase folicular: 18,9 a 246,7 pg/mL; Meio do ciclo: 35,5 a 570,8 pg/mL; Fase lútea: 22,4 a 256 pg/mL; Pós-menopausa: < 30 pg/mL | | |

Aneurisma Características

Número de aneurismas detectados: _____

Formato do aneurisma: Sacular Fusiforme Dissecante

Diâmetro máximo do aneurisma (mm): ≤ 5 mm 6 - 10 mm 11 – 24 mm ≥ 25 mm

Abordagem: Microcirurgia Embolização

| Localização | Sangrou | Formato | Diâmetro | Abordado | Controle |
|-------------|---------|---------|----------|----------|----------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

ANEXO D

PARECER PLATAFORMA BRASIL

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte - SCMBH

PROJETO DE PESQUISA

Título: Prevalência de deficiência hipotálamo-hipofisária tardia na hemorragia subaracnóidea espontânea

Área Temática:

Pesquisador: Atos Alves de Sousa

Versão: 1

Instituição: Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte - SCMBH

CAAE: 01603912.3.0000.5138

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 81394

Data da Relatoria: 29/06/2012

Apresentação do Projeto:

Em conformidade com as normas para elaboração de projetos científicos, com resumo, objetivos, método de realização e avaliação, e apresentação de questionários, autorizações e Termo de Conhecimento Livre e Esclarecido.

Objetivo da Pesquisa:

Primário: Descrever a prevalência de disfunção hipotálamo-hipofisária tardia nos pacientes atendidos com hemorragia subaracnóidea espontânea (HSAE) no serviço de neurocirurgia da Santa Casa de Belo Horizonte. Secundário: Analisar a influência da disfunção hipotálamo-hipofisária tardia no desfecho neurológico e na qualidade de vida de pacientes com HSAE.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trabalho prospectivo, por meio de preenchimento de questionários, com participação direta dos pacientes ou seus familiares, que serão identificados apenas pelas letras iniciais dos nomes e sobrenomes e número de registro no hospital.

O estudo propiciará o conhecimento dos aspectos hormonal e epidemiológico dos pacientes com HSAE na população da Santa Casa de Belo Horizonte.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo descritivo e prospectivo, através de coleta de dados decorrentes de dosagem hormonal sanguínea e história clínica, e preenchimento de questionários específicos durante as consultas médicas de controle.

Os critérios de inclusão no estudo são: diagnóstico confirmado de HSAE, permanência hospitalar mínima de 24 horas, aceitar participar com TCLE e ter idade igual ou maior de 18 anos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto, Folha de Rosto, TCLE, Instrumentos de coleta de dados, SSQOL, autorizações e Currulum Vitae do pesquisador estão devidamente apresentados.

Recomendações:

Informar ao CEP sobre o andamento do projeto.

Continua...

Continuação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considero que o projeto atende às normas vigentes para estudo em seres humanos.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Após o início da pesquisa o pesquisador responsável deverá enviar relatórios semestrais e final (para o primeiro semestre o prazo é 30 de junho, para o segundo semestre é 31 de dezembro.)

BELO HORIZONTE, 24 de Agosto de 2012

Assinado por:
Francisco das Chagas Lima e Silva

ANEXO E

PARECER PLATAFORMA BRASIL

SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE BELO
HORIZONTE - SCMBH



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência de deficiência hipotálamo-hipofisária tardia na hemorragia subaracnóidea espontânea

Pesquisador: Atos Alves de Sousa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 01603912.3.0000.5138

Instituição Proponente: Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte - SCMBH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Detalhe:

Justificativa:

Data do Envio: 16/02/2013

Situação da Notificação: Aguardando revisão do parecer do colegiado

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 238.257

Data da Relatoria: 22/03/2013

Apresentação da Notificação:

A pesquisadora apresenta justificativa para prorrogação do prazo de inclusão de mais 10 pacientes ao seu estudo.

Objetivo da Notificação:

o objetivo da notificação é completar o tamanho da amostra para que possa ser considerada representativa do ponto de vista científico e estatísticos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

a prorrogação do prazo de coleta de dados nao acrescenta riscos ao estudo e tem como principal beneficio o alcance de validade externa no ponto de vista clínico e científico.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

A notificação está bem fundamentada tendo como principal objetivo incorporar valor científico ao

Endereço: Rua Domingos Vieira 590

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.150-240

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3238-8933

Fax: (31)3238-8838

E-mail: cep@santacasabh.org.br

SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE BELO
HORIZONTE - SCMBH



estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão de acordo.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O colegiado considerou válida a solicitação da pesquisadora para modificar o cronograma afim de incluir mais 10 pacientes. A alteração se justifica para que amostra seja representativa os resultados possam alcançar validade externa. A coleta de dados deverá ser finalizada até 01/08/2013.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BELO HORIZONTE, 05 de Abril de 2013

Assinador por:

**Francisco das Chagas Lima e Silva
(Coordenador)**

Endereço: Rua Domingos Vieira 590

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.150-240

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3238-8933

Fax: (31)3238-8838

E-mail: cep@santacasabh.org.br

ANEXO F

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Durante a leitura do documento abaixo fui informado(a) que posso interromper para fazer qualquer pergunta, com objetivo de tirar dúvidas para o meu melhor esclarecimento.

Eu _____, Idade _____, ou pais ou responsável pelo paciente _____, tenho conhecimento de minha participação como voluntário no estudo desenvolvido sob a responsabilidade dos pesquisadores Dr. Gerival Vieira Júnior (Neurocirurgia) e Dr^a Ariane Bernardes Camilo (Neurologia), que tem a finalidade de investigar as alterações hormonais em pacientes vítimas de hemorragia subaracnóidea espontânea e sua influência na qualidade de vida e cognição, para um melhor conhecimento da doença e desenvolvimento de melhores tratamentos.

Fui informado que:

A minha participação é voluntária e será restrita à doação de material biológico (sangue e suas frações) para o desenvolvimento da pesquisa. Este material biológico será analisado no Laboratório de Análises Clínicas da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, podendo os resultados serem utilizados em estudos futuros relacionados com o perfil hormonal, diagnóstico e desenvolvimento de melhores tratamentos para a doença.

Tenho consciência de que a minha participação como voluntário não me trará nenhum prejuízo e nem privilégios ou benefícios de caráter financeiro ou de tratamento preferencial.

Os exames e procedimentos utilizados são gratuitos e continuarei seguindo o tratamento dado pelo meu médico, independente da pesquisa.

Fui informado de que não sofrerei riscos e/ou desconfortos adicionais no momento da coleta e que todo o procedimento será feito com material estéril e descartável. Também não serão necessárias novas coletas durante o desenvolvimento do trabalho.

O pesquisador me informou que os resultados obtidos com a pesquisa serão confidenciais e em nenhum momento meu nome ou de meus familiares irá aparecer. Fui assegurando de total privacidade e anonimato.

Poderei a qualquer momento me retirar do projeto de pesquisa por qualquer motivo, sem que isso prejudique no meu tratamento, no de minha família ou de outros pacientes.

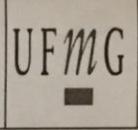
Local e data

Assinatura do voluntário ou responsável

Dr. Gerival Vieira Júnior

Dr^a Ariane Bernardes Camilo

ANEXO G**FOLHA DE APROVAÇÃO**

| | | |
|---|---|---|
|  | <p align="center">UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA</p> |  |
|---|---|---|

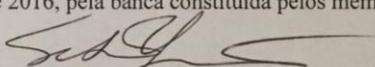
FOLHA DE APROVAÇÃO

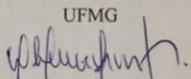
**PREVALÊNCIA DE DEFICIÊNCIA HIPOFISÁRIA TARDIA NA HEMORRAGIA
SUBARACNOÍDEA ANEURISMÁTICA: COORTE PROSPECTIVA**

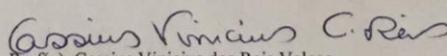
GERIVAL VIEIRA JÚNIOR

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, área de concentração ANATOMOFISIOPATOGENIA CIRÚRGICA,

Aprovada em 08 de Abril de 2016, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Sebastiao Nataniel Silva Gusmão - Orientador
UFMG


Prof(a). Aluizio Augusto Arantes Junior
UFMG


Prof(a). Cassius Vinicius dos Reis Veloso
UFMG

Belo Horizonte, 8 de abril de 2016.

ANEXO H

ATA DE DEFESA

| | | |
|---|---|---|
|  | UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA |  |
|---|---|---|

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO GERIVAL VIEIRA JÚNIOR

Realizou-se, no dia 08 de abril de 2016, às 09:00 horas, Sala 340, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *PREVALÊNCIA DE DEFICIÊNCIA HIPOFISÁRIA TARDIA NA HEMORRAGIA SUBARACNOÍDEA ANEURISMÁTICA: COORTE PROSPECTIVA*, apresentada por GERIVAL VIEIRA JÚNIOR, número de registro 2013655309, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Sebastiao Nataniel Silva Gusmão - Orientador (UFMG), Prof(a). Aluízio Augusto Arantes Junior (UFMG), Prof(a). Cassius Vinicius Corrêa dos Reis (UFMG).

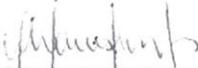
A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 08 de abril de 2016.


Prof(a). Sebastiao Nataniel Silva Gusmão (Doutor)


Prof(a). Aluízio Augusto Arantes Junior (Doutor)


Prof(a). Cassius Vinicius Corrêa dos Reis (Doutor)

Sedunje
11/01/2017
CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Sedunje
11/01/2017
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina-UFMG
Av. Prof. Alfredo Balena, 190-5º Andar
CEP 30130-100-Funcionários -BH/MG