



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS
HORMONAIS E O PROGNÓSTICO DE PACIENTES
MASCULINOS VÍTIMAS DE TRAUMATISMO CRÂNIO
ENCEFÁLICO GRAVE**

DOUTORADO

Alexandre Hohl

**Florianópolis
2014**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Alexandre Hohl

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS
HORMONAIS E O PROGNÓSTICO DE PACIENTES
MASCULINOS VÍTIMAS DE TRAUMATISMO CRÂNIO
ENCEFÁLICO GRAVE**

Tese apresentada a Banca Examinadora do o Curso de Pós Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial à obtenção de grau de Doutor em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Roger Walz

Área de Concentração: Investigação Clínica.

Linha de Pesquisa: Doenças do adulto: investigação de aspectos clínicos e epidemiológicos.

Florianópolis
2014

**Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.**

Hohl, Alexandre

Associação entre os níveis plasmáticos hormonais e o prognóstico de pacientes masculinos vítimas de traumatismo crânio encefálico grave / Alexandre Hohl; orientador, Roger Walz – Florianópolis, SC, 2014.

115 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós- Graduação em Ciências Médicas.

Inclui referências

1. Ciências Médicas. 2. Traumatismo crânio-encefálico. 3. Mortalidade. 4. Hormônios. 5. Homens. I. Walz, Roger. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. III. Título.

ALEXANDRE HOHL

ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS HORMONAIS E PROGNÓSTICOS DE PACIENTES MASCULINOS VÍTIMAS DE TRAUMATISMO CRÂNIO ENCEFÁLICO GRAVE

Esta tese foi submetida ao processo de avaliação pela Banca Examinadora para obtenção do título de:

DOUTOR EM CIÊNCIAS MÉDICAS

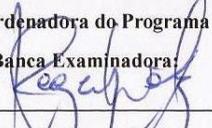
E aprovada em 28 de fevereiro de 2014, atendendo as normas da legislação vigente da Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração: **Investigação Clínica.**



Profa. Dra. Tânia Silvia Fröde

Coordenadora do Programa

Banca Examinadora:



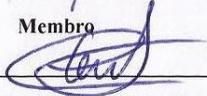
Prof. Dr. Roger Walz

Presidente/Orientador



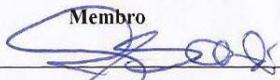
Prof. Dr. Alcir Luiz Dafre

Membro



Prof. Dr. Rodrigo Bainy Leal

Membro



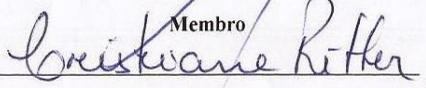
Prof. Dr. Jamir João Sardá Júnior

Membro



Prof. Dr. Felipe Dal-Pizzol

Membro



Profa. Dra. Cristiane Ritter

Membro

Florianópolis, 2014

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. Roger Walz, pelo constante incentivo e confiança, sempre indicando a direção a ser tomada nos momentos de maior dificuldade.

Aos colegas do Núcleo de Pesquisas em Neurologia Experimental e Clínica (NUPNEC) e ao Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAp) da UFSC pelo trabalho em equipe realizado nestes últimos anos. Particularmente, agradeço aos médicos psiquiatras Alexandre Paim Diaz e Marcelo Libório Schwarzbold pela avaliação psiquiátrica dos pacientes na fase crônica e à neuropsicóloga Maria Emília Thais de Oliveira pela avaliação cognitiva.

Aos colegas médicos, residentes e ex-residentes do ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do HU-UFSC pela participação direta e indireta na coleta de dados e discussões científicas.

Aos funcionários do laboratório de Análises Clínicas do HU-UFSC, particularmente à bioquímica Juçara Deitos Bernardini, pela realização das análises hormonais.

Aos pacientes que participaram voluntariamente desta pesquisa e aos familiares e responsáveis dos pacientes com TCE que consentiram com as coletas de sangue para a pesquisa num momento de tamanha dor e sofrimento.

As pessoas especiais desta jornada de vida e conhecimentos: meus pais, Rainoldo Hohl e Selma Zimmermann Hohl, João Batista Arvelos Branco, Marisa Helena Cesar Coral, Rogério Bork, Rafael Wilain Lopes e Erika Paniago Guedes.

E... Especialmente a toda minha família e demais amigos que sempre acreditaram e apoiaram o meu trabalho.

RESUMO

Introdução: O traumatismo crânio-encefálico (TCE) é a principal causa de morte e incapacidade em pessoas jovens, principalmente do sexo masculino. Estudos experimentais sugerem que os níveis de diferentes tipos de hormônios possam influenciar o prognóstico de lesões do Sistema Nervoso Central devido ao TCE. A aplicabilidade clínica das dosagens hormonais como biomarcadores do prognóstico do TCE é um ponto controverso na literatura.

Objetivos: Determinar a existência ou não de associação entre os níveis plasmáticos de hormônios hipofisários e periféricos e a mortalidade hospitalar de homens vítimas de TCE grave. Avaliar os níveis plasmáticos de testosterona de homens na fase crônica após o TCE grave e sua associação com o desempenho cognitivo, sintomas psiquiátricos e qualidade de vida destes pacientes.

Métodos: No estudo de fase aguda, analisamos através de regressão logística binária múltipla a associação independente entre a mortalidade e as variáveis demográficas, clínicas, radiológicas e neurocirúrgicas e medidas plasmáticas de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio de crescimento (GH), hormônio estimulante da tireoide (TSH), testosterona total, testosterona livre calculada, tiroxina (T4) livre e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) feitas em uma mediana de 10 e 30 horas após o traumatismo de 60 homens vítimas de TCE grave. Uma medida adicional dos níveis de hormônios do eixo gonadotrófico foi realizada em amostras coletadas 70 horas após o TCE. Desequilíbrios na distribuição de variáveis demográficas, neurocirúrgicas, clínicas e radiológicas foram corrigidos por meio da análise de regressão logística binária múltipla. No estudo de fase crônica avaliamos 20 homens com história de TCE grave, acompanhados ambulatorialmente e investigamos: 1) os níveis plasmáticos de gonadotrofinas 1 ano após a hospitalização; 2) a associação entre os níveis plasmáticos de testosterona total destes pacientes e seu desempenho cognitivo (linguagem, memória, atenção, concentração, controle mental, raciocínio abstrato, capacidade visuo-espacial e motora), sintomas psiquiátricos (depressão, ansiedade e apatia), e de qualidade de vida através de regressão linear múltipla.

Resultados: A média de idade dos pacientes foi de 35 anos e a mortalidade hospitalar foi de 33%. Após a regressão logística múltipla binária, o *odds ratio* (OR) ajustado para óbito foi 4 vezes maior nos

pacientes com escore na Escala de Coma de Glasgow (ECG) de admissão menor que 5 (OR ajustado = 3,9, CI 95% 1,2 – 12,0, p = 0,02) em comparação aos escores superiores. Os pacientes com pupilas anormais na admissão apresentaram mortalidade 4,5 vezes maior do que pacientes com pupilas normais (OR = 4,5, CI 95% 1,4 – 14,5, p = 0,01). A incidência de pelo menos uma anormalidade hormonal foi observada em 3,6 a 73,1% dos pacientes. A testosterona total e a testosterona livre calculada diminuíram significativamente 10, 30 e 70 horas após o trauma em homens adultos vítimas de TCE grave, mas não foram associadas com a mortalidade hospitalar dos pacientes. A regressão logística múltipla mostrou uma tendência de associação entre os níveis elevados ou normais de LH e a mortalidade nas amostras de 10 horas (OR 3,7, CI 95% 0,8 – 16,3, p = 0,08) e 30 horas (OR 3,9, CI 95% 0,9 – 16,7, p = 0,06). Setenta horas após o TCE grave, níveis elevados ou normais de LH apresentaram uma associação independente com a mortalidade (OR 8,4, CI 95% 1,7 – 41,2, p = 0,008). Pupilas anormais e escore baixo na ECG na admissão também estiveram independentemente associados com a mortalidade em ambiente hospitalar. Hipogonadismo foi diagnosticado em 20% dos pacientes avaliados na fase crônica. Não houve associação entre os níveis de testosterona total e sintomas psiquiátricos, cognitivos e de qualidade de vida nos pacientes avaliados 14 meses após o TCE grave.

Conclusão: Não foi encontrada associação entre os níveis de T4 livre, TSH, cortisol, FSH, testosterona total, GH e IGF-1 na fase aguda do TCE grave e a mortalidade hospitalar em homens adultos. Níveis normais ou elevados de LH plasmático até 70 horas após o TCE grave foram um marcador independente de maior mortalidade hospitalar em homens adultos. Em homens adultos sobreviventes de TCE grave, os níveis de testosterona plasmática 14 meses após a hospitalização não foram associados ao desempenho cognitivo, sintomas psiquiátricos e de qualidade de vida em homens adultos vítimas de TCE grave na fase crônica.

Palavras-chave: traumatismo crânio-encefálico; mortalidade; hormônios; homem; qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Traumatic brain injury (TBI) is the leading cause of death and disability in young male people. Experimental studies indicate that hormones may influence the prognosis of TBI. The clinical use of hormonal measures as biomarkers of TBI prognosis remain controverse.

Objectives: To investigate the independent association among hospital mortality and the plasma levels of pituitary and peripherals hormones in male patients with severe TBI. To determine the plasma levels of LH and testosterone (total and calculated free) in the chronic phase (14 months after hospitalization) of male patients with severe TBI and the independent association among the total testosterone levels and their long-term cognitive performance, psychiatric manifestations and health-related quality of life (HRQL).

Methods: In the acute phase study we investigated the independent association among the hospital mortality and the plasma levels of LH, FSH, GH, TSH, total testosterone, calculated free testosterone, free T4 and IGF-1 10 and 30 hours after trauma in 60 consecutive male victims of severe TBI. Additional measurement of the gonadotropic axis was done 70 hours after the TBI. Imbalances among the demographic, clinical, radiological and neurosurgical were corrected by the multiple binary logistic regression analysis. In the chronic phase study including 20 male chronic patients with severe TBI followed in our outpatient clinic we investigated: 1) the plasma levels of LH and testosterone (total and calculated free) in the chronic phase (14 months after hospitalization); 2) the independent association among the total plasma levels of testosterone and the cognitive performance (language, memory, attention, concentration, mental control, abstract verbal reasoning, visuospatial and motor skills), psychiatric symptoms (anxiety, depression and apathy) and HRQOL by multiple linear regression analysis.

Results: The mean age of patients were 35 years and 33% of patients died during hospitalization. After the binary logistic regression analysis the adjusted odds ratio (OR) for the hospital mortality was 4 times higher in patients with Glasgow Coma Scale (GCS) score of less than 5 (adjusted OR = 3.9, 95 % CI 1.2-12.0, $p = 0.02$) in comparison to the higher GCS scores. Abnormal pupils examination on admission were 4.5 more associated to mortality than normal pupils (adjusted OR = 4.5, 95% CI 1.4-14.5, $p = 0.01$). At least one hormonal abnormality was 3.6

to 73.1 % during the acute TBI phase. Total testosterone and calculated free testosterone decreased significantly in 10, 30 and 70 hours after injury in adult male victims of severe TBI. Multiple logistic regression analysis showed a trend for independent association among high or normal LH levels and hospital mortality in samples analyzed 10 hours (OR 3.7, 95% CI 0.8-16.3, $p = 0.08$) and 30 hours (OR 3.9, 95% CI 0.9-16.7, $p = 0.06$). Seventy hours after severe TBI, high or normal LH levels showed an independent and significant association with the hospital mortality (adjusted OR 8.4, 95% CI 1.7-41.2, $p = 0.008$). Abnormal pupils and lower GCS scores also were associated with the hospital mortality. Twenty percent of the evaluated chronic male patients showed hypogonadism 14 months after severe TBI. Plasma levels of total testosterone were not associated with their psychiatric, cognitive symptoms and quality of life 14 months after severe TBI.

Conclusions: No associations were found among free T4, TSH, cortisol, FSH, total testosterone, GH and IGF-1 levels during acute phase of severe TBI in male patients and hospital mortality. There was a significant and independent association among LH levels up to 70 hours after the severe TBI and the hospital mortality. Plasma testosterone levels were not associated with cognitive performance, psychiatric symptoms and quality of life in adult male victims of severe TBI in the chronic phase.

Key words: Traumatic brain injury; mortality; hormones; male; quality of life.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Transtornos mentais após traumatismo crânio-encefálico....	37
Figura 2 - Níveis plasmáticos de testosterona total (A), testosterona livre calculada (B) e LH (C) dosados em homens 10 horas (IQ 6 – 18), 30 horas (IQ 22 – 37) e 70 horas (IQ 55 – 78) após o TCE grave. A testosterona total, testosterona livre calculada e LH diminuíram significativamente depois do TCE.....	72

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação do Traumatismo Crânio Encefálico	24
Quadro 2 - Escala de Coma de Glasgow (ECG)	25
Quadro 3 - Classificação do TCE baseada na Tomografia Computadorizada (TC).....	26
Quadro 4 - Fórmula de Vermeulen para o cálculo da testosterona livre	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis clínicas, demográficas, radiológicas e neurocirúrgicas de acordo com a mortalidade hospitalar.	73
Tabela 2 - Níveis hormonais na fase aguda de acordo com o tempo após o TCE grave.	74
Tabela 3 - Associação entre níveis hormonais na mediana de tempo de 10 (IQ 6 – 18) horas após o TCE grave e a mortalidade hospitalar. .	75
Tabela 4 - Regressão logística múltipla mostrando a tendência para a associação independente entre níveis de LH na mediana de tempo de 10 (IQ 6 – 18) horas após o TCE grave e a mortalidade hospitalar dos pacientes.	76
Tabela 5 - Associação entre níveis hormonais na mediana de tempo de 30 (IQ 22 – 37) horas após o TCE grave e a mortalidade hospitalar.	77
Tabela 6 - Regressão logística múltipla mostrando a tendência para a associação independente entre níveis de LH na mediana de tempo de 30 (IQ 22 – 37) horas após o TCE grave e a mortalidade hospitalar dos pacientes.	78
Tabela 7 - Associação entre hormônios do eixo gonadotrófico masculino na mediana de tempo de 70 (IQ 55 – 78) horas após o TCE grave e a mortalidade hospitalar.	79
Tabela 8 - Regressão logística múltipla mostrando a associação independente entre níveis de LH na mediana de tempo de 70 (IQ 55 – 78) horas após o TCE grave e a mortalidade hospitalar dos pacientes.	80
Tabela 9 - Associação independente entre testosterona total e sintomas psiquiátricos e qualidade de vida de 20 homens após 14 meses do TCE grave.	81
Tabela 10 - Associação independente entre testosterona total e cognição de 20 homens após 14 meses do TCE grave.	82

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrópico
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CeNAP	Centro de Neurociências Aplicadas
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofina
CINETRAN	Circunscrição Regional de Trânsito
DETRAN	Departamento Estadual de Trânsito
ECG	Escala de Coma de Glasgow
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
EUA	Estados Unidos da América
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GH	Hormônio de Crescimento
GHD	Deficiência de Hormônio de Crescimento
HGCR	Hospital Governador Celso Ramos
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina
tipo 1	
IL-10	Interleucina 10
ITT	Teste de Tolerância à Insulina
LH	Hormônio Luteinizante
PIC	Pressão Intracraniana
PTX3	Pentraxina 3
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SIH-SUS	Sistema de Informações Hospitalares do
	Sistema Único de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TBARS	Substâncias que reagem com o ácido
	tiobarbitúrico
TC	Tomografia Computadorizada
TCE	Traumatismo Crânio Encefálico
TSH	Hormônio Estimulante da Tireoide
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
1.1 TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO: UMA EPIDEMIA SILENCIOSA	21
1.2 CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO DO TCE.....	23
1.3 MECANISMOS DE LESÃO NO TCE.....	26
1.4 HIPÓFISE E HIPOTÁLAMO: ANATOMIA E FISIOLOGIA	27
1.5 HIPÓFISE E DOENÇAS CRÍTICAS	29
1.6 HIPOFISITARISMO E TCE	30
1.7 BIOMARCADORES, HORMÔNIOS E MORTALIDADE PÓS-TCE.....	32
1.8 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS E TCE	34
1.9 COMPROMETIMENTO COGNITIVO PÓS-TCE.....	36
1.10 TRANSTORNOS MENTAIS PÓS-TCE.....	37
2 OBJETIVO GERAL	39
2.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS	39
3 MATERIAL E MÉTODOS	41
3.1 PACIENTES	41
3.2 COLETA DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS:	42
3.2.1 Fase aguda.....	42
3.2.2 Fase crônica	42
3.3 VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	42
3.3.1 Avaliação psiquiátrica de fase tardia.....	44
3.3.2 Avaliação neuropsicológica de fase tardia	45
3.5 ASPECTOS ÉTICOS	46
4 RESULTADOS	47
5 DISCUSSÃO	51
6 CONCLUSÕES	55
REFERÊNCIAS	57
APÊNDICE A – Protocolo de coleta – TCE – CeNap – UFSC.....	83
APÊNDICE B – Produção Científica no período do Doutorado	86

1 INTRODUÇÃO

1.1 TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO: UMA EPIDEMIA SILENCIOSA

O traumatismo é muito comum e constitui um grave problema social e de saúde pública (1,2). Dentre os diferentes tipos de traumas, o traumatismo crânio encefálico (TCE) é a maior causa de morbidade, mortalidade e incapacidade neurológica entre adultos jovens (3-5) sendo uma preocupação mundial independentemente do estado de desenvolvimento econômico dos países. No Brasil, Estados Unidos da América (EUA), Alemanha e Austrália, o TCE é a principal causa de morte em pessoas com menos de 45 anos de idade (3,6) e, nos casos mais graves, os sobreviventes em geral permanecem com sequelas clínicas, físicas, cognitivas, psicológicas e psiquiátricas (7-10). Cinquenta por cento das mortes por TCE ocorrem no local do acidente, durante o transporte na ambulância ou durante o período de tratamento médico nas emergências (11).

Vários estudos mostram uma incidência trimodal de maior ocorrência de TCE: crianças com menos de um ano de idade, final da adolescência/início da idade adulta e em idosos (>64 anos) (3,11). Quanto ao gênero, a incidência é maior em homens, principalmente em adolescentes e adultos jovens (3). As principais causas de TCE são: acidentes de trânsito (5), acidentes de trabalho e nos esportes (12), e violência (13).

O conhecimento aprofundado do TCE pode auxiliar no desenvolvimento de novas estratégias de diagnóstico e tratamento, incluindo a reabilitação. A falta de conhecimento sobre o TCE levou ao uso do termo "epidemia silenciosa", pois o número de pacientes com TCE é subestimado. Muitos pacientes com TCE não se dirigem ao hospital nos casos de TCE leve – cerca de 80%. O atendimento hospitalar acaba se destinando a vítimas de TCE graves e moderados, o que representa 20% dos casos (14), e uma grande parcela dos pacientes vítimas de TCE grave morre antes de ser hospitalizada.

Em 1994, as taxas de mortalidade por TCE nos EUA foi três vezes maior para homens do que para as mulheres. Metade das hospitalizações por TCE nos EUA em 1994 foram causadas por acidentes de trânsito e 25 % foram por quedas. Apenas 10% dos casos de internações hospitalares resultaram de lesão por armas de fogo, tendo em vista que estas armas provocam uma alta taxa de mortalidade pré-

hospitalar. Em 1996, o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) nos EUA estimou que 5,3 milhões de pessoas estavam vivendo com alguma deficiência causada por TCE (2% da população dos EUA) (15).

De acordo com uma revisão sistemática publicada em 2006, a incidência de TCE na Europa variava entre um mínimo de 91/100.000 (Suécia) até 546/100.000 (Espanha) (16), sendo a primeira causa os acidentes de trânsito seguido das quedas. No norte da Europa, as quedas ao solo foram mais prevalentes, enquanto que os acidentes com veículos predominaram no sul da Europa. A taxa de incidência média de hospitalização por TCE na Europa é maior do que nos EUA (235/100.000 e 103/100.000, respectivamente). A taxa de mortalidade TCE nos EUA e na Europa são semelhantes, em torno de 15-20/100.000. Mortes relacionadas ao TCE nos EUA representam aproximadamente um terço dos óbitos por traumatismos (3). Em outros continentes, a incidência do TCE também vem aumentando nas últimas décadas. As taxas de incidência média de hospitalização foram acima de 300/100.000 na África do Sul (17) e na Austrália (18). Variações devem ser levadas em conta ao fazermos comparações entre estes estudos, incluindo o desenho metodológico e diferenças nas populações analisadas.

Um estudo sobre mortalidade hospitalar, na cidade de São Paulo (Brasil), em 1997, tendo como base de dados o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS), verificou que de 29.717 pacientes internados devido a acidentes e envenenamentos, 12% apresentaram TCE, a taxa de internação foi de 0,36/1.000 habitantes e a taxa de mortalidade hospitalar foi de 10% (19).

Um estudo recente de epidemiologia do TCE no Brasil entre os anos 2001 e 2007 mostrou que 12% dos traumas resultaram em morte (20). O trânsito foi uma das maiores causas e, entre estes, os acidentes de motocicletas vêm aumentando rapidamente. Apesar das hospitalizações por TCE não serem a regra, pois a maioria dos casos é de leve intensidade, as taxas de mortalidade nos casos que exigem hospitalização são muito altas. No Brasil, o gênero mais prevalente para o TCE é o sexo masculino, correspondendo a 80% dos casos. Adolescentes, adultos jovens, e idosos foram os grupos mais comuns de pacientes com TCE. O número de internações hospitalares (50-60/100.000) é menor em comparação a outros países como os EUA ou países europeus, o que pode ser explicado por problemas de gestão e a dificuldade do atendimento pré-hospitalar, além da dificuldade das vítimas em deslocar-se a partir do local do acidente. Segundo

Fernandes, a prevalência do TCE permaneceu estável de 2001 a 2007 (20).

Dados do CINETRAM/DETRAN de Santa Catarina em 2003 mostraram 1.679 mortes por acidentes de trânsito, sendo oitenta por cento em pessoas com idade entre 10 e 50 anos (21). Entre 2004 e 2010, o número de mortes nas estradas catarinenses aumentou e estabilizou entre 1.836 e 1.962 óbitos. Na Grande Florianópolis, 75% dos casos de TCE grave estão relacionados a acidentes de trânsito (22).

Algumas medidas como o uso do cinto de segurança, uso de capacete e melhorias do atendimento primário e secundário dos pacientes, conseguiram diminuir o número de vítimas de TCE nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (23). A forma de resgate dos pacientes com TCE também é determinante na mortalidade e nos custos de atendimento destes pacientes. Os pacientes com outros ferimentos além do TCE grave apresentam a melhor relação custo-efetividade para o atendimento médico emergencial por helicóptero, quando comparado ao atendimento terrestre (24). A dificuldade maior encontra-se na disponibilização deste recurso em muitos países, incluindo o Brasil.

1.2 CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO DO TCE

O CDC, órgão que monitora a epidemiologia de doenças nos EUA, define o TCE como “lesão do tecido encefálico causado por forças mecânicas externas, evidenciado por perda de consciência devido ao trauma craniano, amnésia, outras anormalidades neurológicas ou neuropsicológicas, fratura de crânio e lesões intracranianas diagnosticadas ou morte” (25).

O TCE também pode ser definido como uma alteração da função cerebral, manifestada como confusão, alteração do nível de consciência, convulsão, coma ou déficit neurológico sensitivo ou motor que resulta da aplicação de uma força, penetrante ou não, sobre o crânio (11,26).

O TCE pode ser classificado de acordo com os mecanismos de injúria, gravidade clínica ou mudanças morfológicas (Quadro 1) (27).

Quadro 1 - Classificação do Traumatismo Crânio Encefálico

Mecanismo	Fechado	Alta velocidade (colisão de veículos automotores)	
		Baixa velocidade (quedas, agressões)	
	Penetrante	Ferimentos por armas de fogo	
		Outras lesões penetrantes	
Gravidade	Leve	Escore Escala de Coma de Glasgow 14-15	
	Moderado	Escore Escala de Coma de Glasgow 9-13	
	Grave	Escore Escala de Coma de Glasgow 3-8	
Morfologia	Fraturas de crânio	De calota	Linear versus estrelada
			Com ou sem afundamento
			Exposta ou fechada
		Basilares	Com ou sem perda líquor
			Com ou sem paralisia do VII par de nervo craniano
	Lesões intracranianas	Focais	Epidural
			Subdural
			Intracerebral
		Difusas	Concussão leve
Concussão clássica			
Lesão axonal difusa			

Fonte: Saatman, K. E. et al. (2008). Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *J Neurotrauma* 25(7): 719-38.

Nos traumas fechados, as forças de aceleração e desaceleração, como as que comumente acontecem nos acidentes de trânsito, causam lesões difusas e contusões locais devido à força do impacto. Nas lesões penetrantes, o objeto penetrante causa destruição local e, dependendo da energia cinética transmitida ao tecido, injúrias difusas devastadoras (28), (29).

Embora as abordagens modernas de classificação da doença utilizem atributos anatômicos, fisiológicos, metabólicos, imunológicos e até genéticos, o TCE continua sendo amplamente classificado com base nos sinais clínicos (26).

A Escala de Coma de Glasgow (ECG) é o principal método clínico usado para classificar a gravidade do TCE (Quadro 2) (30). A ECG avalia e pontua três quesitos do exame físico: abertura ocular, respostas verbais e respostas motoras. O TCE grave é classificado como um traumatismo que provoca coma, desde que este não esteja relacionado a condições extracranianas (como intoxicação grave) e seja mantido pelo menos além do período de reanimação inicial (26).

Quadro 2 - Escala de Coma de Glasgow (ECG)

Abertura ocular		Resposta motora		Resposta verbal	
Espontânea	4	Obedece	6	Orientado	5
Aos comandos	3	Localiza	5	Confuso	4
À dor	2	Retirada inespecífica a dor	4	Sons inapropriados	3
Nenhuma	1	Flexão anormal	3	Sons incompreensíveis	2
		Resposta extensora	2	Nenhum	1
		Nenhuma	1		

Fonte: Teasdale, G. and B. Jennett (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2(7872): 81-4.

Os pacientes com TCE serão diagnosticados em coma quando não abrirem os olhos, mesmo em resposta aos estímulos dolorosos, não pronunciarem palavras e não seguirem comandos motores simples, o que corresponde a uma pontuação na ECG de oito ou menos (31). A avaliação neurológica de um paciente em coma por TCE deve sempre incluir uma avaliação da ECG e uma avaliação da resposta pupilar aos estímulos luminosos (32).

A Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) são exames de imagem utilizados para avaliar a morfologia das lesões (28,33). A TC é o exame de imagem de escolha nas emergências em paciente com TCE e avalia a presença e localização de hematomas, contusões, edema cerebral e herniações através da linha média e do tentório (34). Em 1991, Marshall e colaboradores propuseram uma escala para classificação do TCE de acordo com os achados à TC (Quadro 3) (35). Essa escala diferencia os pacientes em seis categorias, de acordo com a presença ou ausência de anormalidades, obliteração das cisternas basais, presença de desvio da linha média e lesões de massa (36).

Quadro 3 - Classificação do TCE baseada na Tomografia Computadorizada (TC)

Categoria	Definição
Injúria difusa tipo I	Sem alterações visíveis na TC.
Injúria difusa tipo II	Cisternas presentes com desvio da linha média de 0-5 mm e/ou lesões de densidade presentes, nenhuma lesão de alta densidade ou densidade mista maior que 25 mL em volume, pode incluir fragmentos ósseos ou corpos estranhos.
Injúria difusa tipo III (<i>swelling</i>)	Cisternas comprimidas ou ausentes com desvio da linha média de 0-5mm; nenhuma lesão de alta densidade maior que 25 mL em volume.
Injúria difusa tipo IV	Desvio da linha média maior que 5 mm, nenhuma lesão de alta densidade maior que 25 mL em volume.
Lesão de massa operada	Toda lesão evacuada cirurgicamente.
Lesão de massa não operada	Lesão de alta densidade maior que 25 mL em volume, não evacuada cirurgicamente.
Lesão de TrC	Lesão de tronco cerebral.

Fonte: Marshall LF *et al*: A new classification of head injury based on computerized tomography. J Neurosurg 75: S14-S20, 1991 (suppl).

1.3 MECANISMOS DE LESÃO NO TCE

A lesão cerebral e os danos neurológicos provenientes do TCE são consequências tanto de lesões primárias sofridas no momento do impacto, quanto de lesões secundárias, que ocorrem após o traumatismo (31). As lesões secundárias incluem os efeitos da hipóxia, da hipotensão, da hiperglicemia, da sepse, da anemia, da hipertermia e da pressão intracraniana (PIC) elevada secundária ao efeito de massa (37).

As lesões primárias podem gerar lesões axonais difusas, hemorragias petequiais a hematomas cerebrais, edema cerebral e alteração da permeabilidade da barreira hemato-encefálica, por lesar pequenas vênulas (38,39). Os hematomas intracranianos podem ser classificados como epidurais, subdurais (o mais comum, presente em 20 a 25 % dos pacientes com TCE grave), ou intraparenquimatosos (28).

As lesões secundárias são possíveis prevenir e tratar. Elas ocorrem dentro de horas a dias após o trauma e podem ser consideradas

determinantes nos desfechos neurológicos dos pacientes, influenciando diretamente na sua recuperação. Elas são a principal causa de mortalidade intra-hospitalar e morbidade após o TCE (40). Frequentemente, a injúria cerebral secundária é causada por edema cerebral, que provoca aumento na PIC e subsequente decréscimo na perfusão cerebral, levando à isquemia (41). O edema cerebral é causado pelo acúmulo de substâncias vasogênicas, como por exemplo, prostaglandinas e óxido nítrico, horas após o TCE. Se o edema não for prevenido ou tratado de forma eficaz, pode exacerbar morbidade e mortalidade (42).

Hipotensão e hipoxemia comumente ocorrem antes de o paciente chegar ao hospital e significativamente aumentam os riscos de injúria cerebral secundária e podem piorar o prognóstico (43).

1.4 HIPÓFISE E HIPOTÁLAMO: ANATOMIA E FISIOLOGIA

A hipófise, também denominada glândula pituitária, pesa de 0,5 a 1 g e fica situada em uma cavidade do osso esfenoide na base do crânio, denominada sela túrcica, e não mantém contato com o cérebro devido ao diafragma, uma reflexão da dura-máter, que a recobre. Porém, comunica-se com o hipotálamo através de uma haste neural, a qual atravessa o diafragma, estabelecendo a comunicação entre as duas estruturas. Anatomicamente, a glândula hipofisária é dividida em hipófise posterior, também denominada neuro-hipófise, e hipófise anterior ou adeno-hipófise, a qual representa 80% do volume total da glândula (44).

O sistema sanguíneo do hipotálamo e da hipófise é formado entre a 8ª e 14ª semana de gestação. O lobo posterior recebe aporte sanguíneo principalmente da artéria hipofisária superior e da artéria hipofisária inferior. Da artéria hipofisária superior emana um plexo capilar, formado por veias portas, que irrigam a hipófise anterior. O lobo anterior também recebe sangue de outro conjunto de veias portas, mais curtas, proveniente da artéria hipofisária inferior. Logo, pouco sangue arterial alcança as células da adeno-hipófise, o que a torna bastante frágil, tanto do aspecto mecânico como vascular (45).

A neuro-hipófise apenas armazena e secreta os hormônios sintetizados pelo hipotálamo que são o hormônio antidiurético e a ocitocina, enquanto a adeno-hipófise apresenta células endócrinas específicas que sintetizam, armazenam e secretam um grupo de hormônios. Esse grupo é composto pelos hormônios peptídicos adrenocorticotrópico (ACTH), estimulante da tireoide (TSH), de

crescimento (GH), luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH) e prolactina (46,47).

O ACTH é um hormônio que regula o crescimento e a secreção dos hormônios do córtex suprarrenal, entre eles, o cortisol. As células sintetizadoras do ACTH, os corticotrofos, representam 20% das células da hipófise anterior, encontradas na parte distal deste lobo (47).

O TSH, um hormônio glicoproteico, regula o crescimento e o metabolismo da tireoide, bem como a secreção de seus hormônios, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). As células tireotróficas, produtoras do TSH, formam 3 a 5% da população hipofisária anterior de um adulto e estão localizadas principalmente na área anteromedial da glândula (47,48).

Os hormônios gonadotrópicos, o FSH e o LH, são glicoproteicos e regulam o crescimento, o desenvolvimento, a maturação puberal, os processos de reprodução e a secreção de hormônios esteroides sexuais. Os gonadotrofos secretam geralmente os dois hormônios e representam 10 a 15% das células do lobo anterior, as quais se apresentam espalhadas por toda a glândula (9).

A principal ação da prolactina é estimular o desenvolvimento das mamas e a produção do leite, além de agir sobre a função reprodutora e as respostas imunes. É sintetizada por células específicas da adeno-hipófise, que equivalem a 10 a 25% das células hipofisárias, podendo aumentar em número durante a gravidez e a lactação ou após tratamento com estrógenos (49).

O GH é um polipeptídeo que apresenta como funções estimular o crescimento e o desenvolvimento somático pós-natal e ajudar a manter a massa corporal magra e a massa óssea normais em adultos. Além disso, age sobre o metabolismo das proteínas, das gorduras e dos carboidratos. A deficiência de GH (GHD) em adultos pode resultar de doenças adquiridas, como por exemplo, lesões no hipotálamo, na haste hipofisária ou na hipófise. Quando a lesão ocorre diretamente na hipófise, várias deficiências podem ocorrer, mas geralmente a deficiência hormonal mais comum é a de GH (47,50).

Os somatotrofos representam 40 a 50% das células do lobo anterior, sendo o grupo de maior número de células presente nessa região da hipófise. O GH pode ter sua secreção aumentada por um hormônio hipotalâmico, o hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH), ou reduzida pela somatostatina, um inibidor também de origem hipotalâmica. Foi verificado que o GH é secretado em pulsos ao longo do dia e que apresentam duração média de 3 horas. Dez a 80% do hormônio secretado circula ligado a sua proteína

transportadora (GHBP). Os níveis dessa proteína diminuem com a idade, principalmente a partir da quinta década, provavelmente decorrente da diminuição dos receptores periféricos do GH (45,50).

1.5 HIPÓFISE E DOENÇAS CRÍTICAS

Antes de abordar a questão da disfunção hipofisária em pacientes com TCE, é importante estar ciente das anormalidades na função endócrina durante as doenças críticas. A maioria dos pacientes com TCE grave ou moderado será acompanhado na fase aguda em um ambiente de cuidados intensivos, e anormalidades importantes têm sido documentadas na secreção dos hormônios hipofisários em pacientes que estão em terapia intensiva.

Os níveis de testosterona diminuem significativamente na fase aguda (primeiros dias) de doença crítica em pacientes do sexo masculino (51), apesar da manutenção das concentrações circulantes de gonadotrofinas. Postulou-se que os elevados níveis de citocinas vistos em doença crítica seriam os responsáveis por esta alteração, e que a redução aguda nos níveis de testosterona reduziria o anabolismo desnecessário, possivelmente facilitando a sobrevivência (52).

Embora possa ocorrer hiperprolactinemia durante a doença crítica como uma resposta ao estresse e esta elevação hormonal possa causar hipogonadismo hipogonadotrófico, prolactina elevada vista nestas situações não contribui significativamente para diminuição de gonadotrofinas nestes homens (53).

Várias mudanças ocorrem no hormônio de crescimento (GH) e nas concentrações de IGF-I em doenças críticas. Nos pacientes em pós-operatório, as concentrações de GH estão aumentadas, enquanto o GH pode estar normal em pacientes com sepse, e normal-baixo em pacientes com politrauma (54). Em doença crítica prolongada, baixos níveis de IGF -I podem ser encontrados.

Já está bem documentado que a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal durante a doença crítica aguda, provoca um aumento da concentração de cortisol circulante. O aumento do cortisol está relacionado com a gravidade da doença e é crucial para a sobrevivência, na medida em que muda o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, a fim de aumentar a energia diretamente disponível e manter a função vital do organismo. Este aumento do cortisol também tem ações hemodinâmicas, incluindo retenção de sódio e água intravascular devido à ação do cortisol no receptor mineralocorticoide (55). No entanto, durante a doença grave, muitos fatores podem prejudicar a resposta

hipotálamo-pituitária-adrenal normal. Deficiência central do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e ACTH pode ocorrer após lesão craniana. Síntese e secreção de cortisol adrenal podem ser afetadas por vários fatores em um paciente criticamente doente, incluindo citocinas, e uso de drogas, tais como o cetoconazol e etomidate (56).

No que tange a tireoide, existem várias mudanças que ocorrem dentro do eixo hipotálamo-pituitária-tireoide em doença crítica, dando origem à "síndrome do eutiroideano doente". Até duas horas após o insulto inicial da doença crítica, os níveis de T3 circulante diminuem, e os níveis de T3 reverso (rT3) aumentam (57). A gravidade desta resposta, como indicado pela relação T3/rT3, tem sido relatada como sendo de prognóstico de sobrevida. Tal como acontece com a testosterona, é possível que a redução inicial em T3 possa ajudar na sobrevivência, reduzindo o consumo desnecessário de energia na fase aguda da doença (58).

Todas estas questões devem ser consideradas na interpretação de alterações hormonais da hipófise em pacientes criticamente enfermos devido ao TCE grave.

1.6 HIPOPITUITARISMO E TCE

O TCE é um insulto não-degenerativo e não-congênito caracterizado por uma ação traumática que resulta em lesão do crânio, do encéfalo ou de seus envoltórios. Existem dois mecanismos principais que explicam os tipos de lesões provocadas pelo trauma. O primeiro seria o mecanismo por contato, provocando lesões do couro cabeludo, fraturas de crânio com ou sem afundamento e hematomas localizados. O segundo seria por aceleração-desaceleração, acarretando deslocamento da cabeça, formando ondas traumáticas que atingem todo o encéfalo. Ambos podem afetar hipófise e hipotálamo (29).

Disfunção hipofisária após TCE foi relatada pela primeira vez em 1918 por Cyran, no contexto de um paciente com insuficiência hipofisária seguida de uma fratura de base do crânio (59). Após esse relato de caso, várias séries de autópsia na segunda metade do século XX mostraram altas taxas de dano hipofisário após TCE fatal (60). Os dois primeiros estudos sistemáticos de disfunção hipofisária no TCE focados no hipopituitarismo em longo prazo relataram altos índices de deficiências hormonais da hipófise anterior, em particular deficiência de gonadotrofinas (61,62).

Hipopituitarismo é a insuficiência parcial ou completa da secreção de hormônios da hipófise anterior, e pode resultar de doença

hipofisária ou hipotalâmica (63). No TCE, essas alterações hormonais ocorrem principalmente devido a frágil estrutura infundibular hipotálamo-hipófise e sua precária vascularização. Junto à haste neural também passam os vasos sanguíneos que irrigam a hipófise, e essa região é bastante vulnerável à compressão mecânica, a qual pode ser ocasionada pelo edema cerebral ou pelo edema da própria hipófise após o trauma (64).

Os casos de hipopituitarismo pós-TCE podem corresponder apenas por uma alteração temporária durante a fase aguda após o trauma, ou podem ocorrer a qualquer momento na evolução após o traumatismo, tornando-se permanentes devido à lesão da hipófise ou do hipotálamo (64). O diagnóstico pode ser estabelecido dentro de algumas semanas a meses após o TCE podendo levar anos para ser reconhecido, não sendo possível estabelecer um tempo preciso para o aparecimento do hipopituitarismo (65). Dessa forma, é preciso estar atento para uma possível alteração na hipófise, mesmo tardia, para diminuir a ocorrência de casos subdiagnosticados, uma vez que a disfunção hormonal pode acarretar ou exacerbar sintomas que podem ser atribuídos ao TCE (66). Também existem relatos de pacientes que evoluíram com déficit hormonal após o TCE o qual se reverteu espontaneamente após alguns anos (67).

Em relação à gravidade do trauma e a disfunção hipofisária como sua consequência, existem algumas controvérsias. Benvenga e colaboradores relataram que 93% dos pacientes com hipopituitarismo pós-TCE ficaram em coma ou inconscientes logo após o trauma (62). Kelly e colaboradores identificaram uma pontuação na ECG menor que 10 e presença de edema cerebral na TC como indicadores de risco para o desenvolvimento de hipopituitarismo após o traumatismo (68). Enquanto isso, Agha e colaboradores não observaram relação entre a gravidade do trauma e uma consequente disfunção hormonal (69).

Em geral, as primeiras deficiências hormonais que surgem nos casos de hipopituitarismo pós-TCE são as de GH e das gonadotropinas, provavelmente decorrente da posição anatômica das células somatotrópicas e gonadotrópicas na hipófise e sua relação com a vascularização que pode ser facilmente afetada durante ou após o trauma. De acordo com o estudo de Aimaretti e colaboradores, a deficiência de GH estava presente em 21% dos pacientes testados após três meses do traumatismo (70). Outros estudos mostraram que a deficiência de GH estava presente em 10 a 25% das pessoas que sofreram TCE (62,68).

O hipopituitarismo pode provocar, em adultos, diversos sinais e sintomas, caracterizando uma síndrome (71). O paciente pode apresentar aumento da gordura corporal, obesidade abdominal, dislipidemia, resistência insulínica, hipertensão, aumento de fatores trombóticos e da mortalidade cardiovascular, diminuição da massa óssea e da força muscular, bem como intolerância ao exercício físico. Ainda, pode ser encontrada uma redução da energia física, da memória, da capacidade de concentração, e em alguns pacientes pode ocorrer um aumento no transtorno de ansiedade, isolamento social e redução do bem estar psíquico e físico (50).

As reposições de GH, testosterona, estradiol, levotiroxina e corticoides estão indicadas e bem estabelecidas quando diagnosticadas as deficiências. Uma vez reconhecida a deficiência hormonal, independente do possível custo elevado, o tratamento deve ser realizado, estando ela isolada ou em conjunto, no caso de um pan-hipopituitarismo (9,72). Com a reposição hormonal, é possível observar muitos efeitos positivos, como por exemplo, a perda da cintura abdominal e a diminuição da concentração lipídica no plasma, o aumento da massa muscular e da capacidade de realizar exercícios físicos, a melhora do humor, melhora da qualidade de vida, sendo que todos esses itens também contribuem para a recuperação do TCE (64,73).

1.7 BIOMARCADORES, HORMÔNIOS E MORTALIDADE PÓS-TCE

Biomarcador é um indicador de uma doença ou algum estado biológico específico que pode ser medido utilizando amostras colhidas a partir de qualquer tecido afetado ou fluidos corporais periféricos. Estes marcadores podem ser atividade enzimática alterada, alterações na expressão da proteína, ou modificação pós-translacional, alteração na expressão gênica ou na composição de lipídios de reserva, ou uma combinação dessas mudanças. Como consequência, uma variedade de estratégias têm sido utilizadas para a descoberta de biomarcadores incluindo perfis de transcrição, proteômica e abordagens metabolômicas (74).

Previamente, nosso grupo investigou a associação entre mortalidade em pacientes com TCE grave e os níveis plasmáticos de peroxidação lipídica (espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico; TBARS) e oxidação de proteínas (carbonila), ambos usados como marcadores de estresse oxidativo. Os níveis plasmáticos de TBARS e de carbonila aumentaram significativamente nas primeiras 70 horas após o TCE

grave, mas não foram associados de forma independente com a mortalidade em ambiente hospitalar (75).

Diversas citocinas estão envolvidas no TCE e nós demonstramos que os níveis séricos elevados de interleucina 10 (IL-10) nos 3 primeiros dias após o TCE correlacionaram-se de forma significativa a gravidade da ECG e mostraram-se independentemente associadas com a mortalidade hospitalar em pacientes com TCE grave. A análise de regressão logística múltipla mostrou que maiores níveis de IL-10 (190 pg/mL) em 10 e 30 horas após o TCE foi 5 a 6 vezes mais associados com a mortalidade hospitalar do que os níveis mais baixos (<50 pg/mL), independentemente de idade, escore na ECG, pupilas no momento da internação, e trauma associado. Com base nesses dados, demonstramos que a IL-10 sérica pode ser um marcador útil para o prognóstico no TCE grave (76).

A pentraxina 3 (PTX3) é um componente humoral do sistema imune inato que tem sido estudada como marcador de inflamação, infecção e doença cardiovascular. O nosso grupo investigou a associação entre níveis séricos de PTX3 e a mortalidade hospitalar de pacientes com TCE grave. Assim como a IL-10, a PTX3 sérica após o TCE grave foi um fator independente associado com a mortalidade e é um biomarcador em potencial para o prognóstico destes pacientes (77).

Evidências apontam para a existência de diferenças entre homens e mulheres nos mecanismos envolvidos na morte celular secundária à isquemia, assim como na neuroproteção (78). Pouco se sabe sobre como o status hormonal sexual endógeno ou a presença de hormônios sintéticos podem influenciar nos desfechos pós-TCE em mulheres. Progesterona exógena protege o Sistema Nervoso Central (SNC) em uma variedade de modelos animais experimentais de neurodegeneração, incluindo a lesão medular e TCE (79). Evidências em modelos animais sugerem que a fase do ciclo estral em fêmeas teria alguns efeitos em modelos de Acidente Vascular Cerebral (AVC) (80). Carswell e colaboradores demonstraram que o 17 beta estradiol teria um papel neuroprotetor contra AVC em ratas ooforectomizadas (81).

Utilizando um modelo de traumatismo em ratas ooforectomizadas, Maghool e colaboradores sugeriram que tanto o estradiol quanto a progesterona teriam um papel protetor no TCE, melhorando o edema cerebral e a pressão intracraniana (82). Entretanto, quando são feitos estudos em humanos, os resultados não são conclusivos. Yeung e colaboradores estudaram a possibilidade de proteção hormonal associada ao gênero em pacientes com TCE. Quase 3.000 pacientes, sendo a grande maioria com TCE grave, foram

avaliados na Oceania e na Ásia e nenhuma associação entre mortalidade e status hormonal sexual masculino e feminino foi encontrada (83). Em um estudo prospectivo sobre a mortalidade hospitalar no Hospital Governador Celso Ramos envolvendo 748 pacientes com TCE, nós não observamos diferenças significativas entre a mortalidade hospitalar de homens e mulheres admitidos por TCE grave (22).

Evidências recentes sugerem que os andrógenos possam influenciar os mecanismos de morte celular. Nos homens, os níveis baixos de testosterona têm sido associados com pior prognóstico após eventos isquêmicos agudos (84). Os níveis de andrógenos estão inversamente associados com a gravidade do AVC, com o tamanho do infarto e com a mortalidade em 6 meses, e os níveis de testosterona total e livre tendem a normalizar no prazo de 6 meses após o AVC. Os efeitos benéficos dos andrógenos após trauma cerebral também têm sido relatados em animais (85). Estes resultados aparentemente conflitantes podem ser conciliados pela hipótese de que os andrógenos são deletérios durante a lesão aguda, mas benéficos durante a fase de recuperação. Os mecanismos potenciais pelos quais andrógenos poderiam melhorar a recuperação pós-AVC e pós-TCE incluem a normalização da reperfusão, promoção da regeneração axonal, sinaptogênese e neurogênese (86).

Recentemente, Wagner e colaboradores avaliaram 117 adultos com TCE grave (87). Além da maior idade e maior gravidade da lesão, o aumento dos níveis de estradiol e testosterona ao longo do tempo foram associados ao aumento da mortalidade e pior resultado global, tanto para homens como para mulheres. Estes resultados representam uma possível mudança de paradigma sobre o papel dos esteroides sexuais na neuroproteção após o TCE, justificando mais estudos na área.

1.8 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS E TCE

A medicina baseada em evidências é um processo de tomada de decisões que tem por objetivo auxiliar nos cuidados em saúde. Não apenas a tomada de decisão do médico quando está diante do doente, mas no sentido mais amplo, onde é necessário incorporar todos os princípios, recursos e pessoas que estão envolvidas (88).

Na prática clínica, quatro situações básicas são encontradas: diagnóstico, tratamento, prognóstico e prevenção. Cada uma dessas situações compreende cinco componentes específicos: acesso à informação, avaliação crítica da qualidade da literatura, principais desenhos de pesquisa clínica, métodos estatísticos e planejamento de

pesquisas clínicas. Em cada uma dessas situações básicas, deve-se saber acessar a informação, avaliar a literatura, entender as vantagens e desvantagens de cada desenho de estudo, os métodos estatísticos envolvidos com a situação clínica e como planejar pesquisas para que seus resultados sejam válidos (88,89).

O processo de decisão clínica, que é coordenado pelo médico, e leva em consideração três componentes: os resultados de pesquisas clínicas de boa qualidade, as circunstâncias do atendimento e os desejos do doente e seus familiares. Os dois últimos componentes e a coordenação no processo de tomada de decisão são considerados medicina além das evidências. Não levar em consideração os três componentes pode aumentar a probabilidade de malefício sobre o benefício, além de prejudicar a relação médico-paciente, um elemento essencial na prática clínica (89).

As decisões diagnósticas e terapêuticas são baseadas em grande parte no prognóstico do paciente. Os modelos prognósticos são modelos estatísticos que combinam duas ou mais variáveis de dados do paciente para prever o desfecho clínico. O estudo IMPACT (*International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI*) analisou uma série de artigos oriundos de oito ensaios controlados randomizados e três estudos observacionais (90-92). O IMPACT evidenciou que a idade, o escore da ECG, a resposta pupilar e os achados da tomografia computadorizada (TC) são variáveis associadas ao prognóstico de pacientes com TCE após seis meses da lesão (93).

Em 2006, Perel e colaboradores analisaram 31 trabalhos publicados desde 1990 envolvendo modelos prognósticos para pacientes com TCE utilizando a regressão logística múltipla (94). Um estudo similar foi realizado por Mushkudiani e colaboradores em 2008 (95). De forma crítica, eles sugeriram que estudos de modelos prognósticos em TCE necessitam uma melhor descrição da medida e validade das variáveis incluídas no modelo, demonstração das interações na análise multivariada, aumento no tamanho da amostra, manejo adequado de variáveis contínuas e das perdas, descrição clara do cálculo do escore prognóstico, apresentação adequada das medidas de desempenho do modelo, e validação externa (94,95). Os autores também ressaltaram a necessidade de estudos em países em desenvolvimento, onde ocorre a maior parte dos TCEs (94).

Até recentemente não havia nenhum estudo de prognóstico de TCE grave no Brasil. Recentemente desenvolvemos um modelo prognóstico de mortalidade de pacientes com TCE grave no momento da alta hospitalar utilizando análise de regressão logística múltipla

aplicada a 748 pacientes com TCE grave admitidos em 10 anos no Hospital Governador Celso Ramos (22).

Em nosso modelo, a predição correta global foi de 77%, sendo 88% para prever a sobrevivência e 56% a mortalidade. A inclusão de outras variáveis clínicas ou laboratoriais, tais como o tratamento e a presença de instabilidade hemodinâmica, hipóxia, anemia, febre, convulsões, infecções, elevação da PIC, insuficiência renal, hepática ou respiratória, pode contribuir para a melhoria da capacidade de predição do modelo. Neste contexto, considerando a localização anatômica da hipófise e do hipotálamo no SNC, a avaliação da resposta hormonal decorrente tanto da lesão direta como um fenômeno adaptativo ao trauma pode estar associada ao prognóstico de TCE.

A identificação de biomarcadores e sua associação com variáveis clínicas, laboratoriais, radiológicas e neurocirúrgicas são um importante desafio científico para a identificação de possíveis alvos terapêuticos no TCE (96). Neste sentido, a inclusão de hormônios como biomarcadores poderá auxiliar na melhoria da capacidade preditiva dos mesmos. Além disso, uma demonstração de associação entre níveis hormonais e o prognóstico pode servir de base para futuros estudos envolvendo intervenção terapêutica em cascatas bioquímicas relacionadas aos processos hormonais.

1.9 COMPROMETIMENTO COGNITIVO PÓS-TCE

O trauma craniano é uma das maiores causas de disfunção cognitiva em adultos jovens, levando a um enorme impacto familiar, social e pessoal (97). As sequelas do TCE são bastante heterogêneas, variando desde dificuldades cognitivas até transtornos mentais (98). Alguns estudos mostram que mais de 50% dos pacientes com história de TCE moderado e grave podem ter comprometimento cognitivo (99). O TCE pode afetar vários domínios cognitivos, como atenção, memória, fala, linguagem e funções executivas (100).

Apesar de sua importância, os mecanismos determinantes do comprometimento cognitivo do TCE são pouco entendidos. Do ponto de vista neuroanatômico, é razoável considerar que o dano em áreas específicas possa comprometer suas funções com relação à cognição. Embora a caracterização das funções cognitivas após TCE ter sido abordada por vários estudos, pouco se conhece com relação ao papel dos hormônios na fase crônica após o TCE sobre a cognição (100,101). Os estudos são em geral retrospectivos, avaliam pacientes com diferentes gravidades de TCE e de amostras não consecutivas.

1.10 TRANSTORNOS MENTAIS PÓS-TCE

Os transtornos mentais são muito frequentes, com uma prevalência de 45% para pelo menos um transtorno mental ao longo da vida na população brasileira (102). Além disso, os transtornos mentais estão frequentemente associados à incapacidade (103).

Da mesma forma, em pacientes vítimas de TCE, a prevalência de transtornos mentais é significativa. Em uma revisão do nosso grupo, os transtornos mentais mais prevalentes após TCE foram depressão maior, alterações de personalidade e abuso ou dependência de álcool (figura 1) (8).

<p>Depressão Incidência 15,3-33% Prevalência 18,5-31% Anormalidades em tomografia computadorizada Menor volume hipocampal bilateral Redução de volume na substância cinzenta pré-frontal esquerda Lesões em gânglios da base à esquerda e córtex frontal dorsolateral Teste de supressão com dexametasona normal Funcionamento social empobrecido Menor escolaridade Condição econômica mais baixa Desemprego Insatisfação com o trabalho Falta de relacionamentos pessoais próximos Problemas com álcool antes do TCE Agressividade Ansiedade</p>	<p>Alterações de personalidade <i>Apatia</i> Prevalência 34,5% após TCE severo Indade jovem Maior severidade do TCE Dano subcortical <i>Labilidade afetiva</i> Prevalência 5-32,7% Dano em lobo frontal Agressividade Ansiedade <i>Agressividade</i> Prevalência 16,4-33,7% Dano em lobo frontal Funcionamento social prévio ao TCE empobrecido Depressão Abuso de substâncias</p>
<p>Abuso ou dependência de álcool Prevalência antes do TCE 34,9-51% Mais frequente em homens Atrofia cerebral generalizada Alterações na testagem de potencial evocado relacionado a evento Redução do córtex pré-frontal Mais recaídas em indivíduos com lesão focal Funcionamento social e laboral empobrecido Menor escolaridade Abstinência inicial após TCE, retorno posterior ao padrão de uso prévio Depressão Suicídio</p>	<p>Psicose Incidência 0,1-9,8% Prevalência 0,7% Mais frequente em homens Maioria dos casos com início em até 1 ano após TCE História de TCE prévio ou doenças neurológicas Danos em lobo frontal e temporal Anormalidades em EEG Crises epiléticas Predomínio de sintomas positivos Comprometimento cognitivo global</p>

Figura 1 - Transtornos mentais após traumatismo crânio-encefálico.

Fonte: Schwarzbold M et al. Psychiatric disorders and traumatic brain injury. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008 Aug;4(4):797-816 (adaptado).

Poucos trabalhos abordam a associação dos hormônios na fase crônica e transtornos mentais em pacientes com história de TCE grave. Em um estudo prospectivo do nosso grupo, com 33 pacientes vítimas de TCE grave avaliados com entrevista diagnóstica estruturada 18 meses após o trauma, depressão maior e alterações de personalidade foram os

transtornos mentais mais diagnosticados e tiveram prevalência equivalente, cerca de 30% cada (10). A associação entre os sintomas psiquiátricos e níveis hormonais na fase crônica do TCE é um ponto a ser investigado.

2 OBJETIVO GERAL

Investigar a existência de associação entre os níveis plasmáticos de hormônios hipofisários e de suas glândulas-alvo em homens adultos vítimas de traumatismo crânio encefálico grave.

2.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Avaliar os hormônios hipofisários e periféricos como biomarcadores de prognóstico em homens adultos vítimas de TCE grave.

Avaliar o perfil de hormônios sexuais masculinos na fase aguda de homens adultos vítimas de TCE grave.

Avaliar alterações no eixo gonadotrófico e a associação com alterações cognitivas, psiquiátricas e de qualidade de vida em homens adultos vítimas de TCE grave na fase crônica.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 PACIENTES

Estudo prospectivo, observacional, parte do projeto “Neurotrauma: bases fisiopatológicas, prognósticas e tratamento”, do Núcleo de Pesquisa em Neurologia Experimental e Clínica (NUPNEC) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

No estudo de fase aguda foram incluídos 60 pacientes masculinos adultos (acima de 18 anos de idade) consecutivos admitidos com TCE grave ($ECG \leq 8$ na admissão) no Hospital Governador Celso Ramos (HGCR) no período de abril de 2006 a abril de 2008. O HGCR é o hospital público estadual de referência na área de neurotrauma da Grande Florianópolis, Santa Catarina – Brasil. Os pacientes foram atendidos basicamente pela mesma equipe de enfermagem, médicos intensivistas e neurocirurgiões ao longo do período.

Foram excluídas do estudo as vítimas de projéteis de armas de fogo, pacientes com exame neurológico compatível com morte encefálica nas primeiras 24 horas de admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e a falta de consentimento informado do responsável do paciente.

Desde 2007, todos os pacientes incluídos no protocolo de fase aguda são convidados a se submeterem a uma reavaliação na fase crônica. Após 1 ano do TCE grave, os pacientes são chamados para uma avaliação endocrinológica, psiquiátrica e neuropsicológica. Assim, 20 pacientes incluídos no protocolo de investigação hormonal derivam de uma amostra previamente descrita por nosso grupo (10,104,105) de pacientes avaliados entre junho de 2008 e setembro de 2010 no ambulatório de transtornos psiquiátricos refratários da UFSC (REFRACTA). Dos 76 pacientes hospitalizados na fase aguda, 22 (32%) morreram durante a hospitalização, 3 (4%) morreram após a alta hospitalar e 1 (1,3%) permaneceu em estado vegetativo. Dos 48 pacientes elegíveis, 33 (68,8%) completaram a avaliação psiquiátrica, cognitiva e de qualidade de vida. Destes, 4 pacientes eram do sexo feminino e 9 pacientes se recusaram a realizar a avaliação hormonal, restando 20 pacientes homens que realizaram a avaliação clínica e laboratorial incluindo dosagem de LH, testosterona total e SHBG.

3.2 COLETA DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS:

3.2.1 Fase aguda

Após concordância do responsável do paciente em participar do estudo, foram coletadas amostras de sangue o mais breve possível após o TCE (primeiro dia) e nos dois dias subsequentes (segundo e terceiro dias após o TCE). De cada paciente, coletaram-se duas amostras de sangue de 5 mL cada, através de s-monovette com EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético). A terceira coleta foi realizada com apenas 1 amostra de 5 mL de sangue. As amostras ficaram em repouso por 5 a 10 minutos. Após repouso foram centrifugadas por 15 minutos em centrífuga – modelo Celm Combate, 2.200 G. O material centrifugado foi separado em tubos tipo *ependorfs*. Os tubos foram armazenados em freezer de -10 °C por 24 horas no HGCR e posteriormente armazenados em freezer de -70 °C no laboratório de Doenças de Neurodegenerativas da UFSC. O transporte foi realizado em isopor com gelo seco e não houve descongelamento de nenhuma amostra durante o transporte. O material da fase aguda foi analisado no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário (HU-UFSC).

3.2.2 Fase crônica

Após concordância do paciente ou do seu responsável em participar do estudo, foi coletada amostra de sangue depois da consulta endocrinológica. De cada paciente, coletou-se uma amostra de sangue de 5 mL cada, através de s-monovette com o anticoagulante EDTA. As amostras ficaram em repouso por 5 a 10 minutos. Após o repouso, elas foram centrifugadas por 15 minutos em centrífuga – modelo Celm Combate, 2.200 G. O material centrifugado foi imediatamente analisado no Laboratório de Análises Clínicas do HU-UFSC.

3.3 VARIÁVEIS ESTUDADAS

Na fase aguda, foram coletadas as variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais, radiológicas e neurocirúrgicas (Apêndice A) conforme o protocolo do Centro de Neurociências Aplicadas (CeNap) da UFSC, incluindo: idade, classificação tomográfica de Marshall, presença de hemorragia subaracnoide na TC, ECG na admissão, resposta pupilar na admissão. Os pacientes também foram classificados

como tendo ou não trauma associado, caso apresentassem trauma abdominal, torácico ou em membros que exigisse abordagem cirúrgica.

As dosagens hormonais da fase aguda foram realizadas por meio do método enzimático de imunoquimioluminescência automatizada, processada em um analisador Immulite (*Diagnostic Products Corporation* – DPC), sendo este kit empregado para a dosagem de cada hormônio específico (Immulite® hGH, Immulite® IGF-I, Immulite® T4 livre, Immulite® TSH, Immulite® cortisol, Immulite® testosterona total, Immulite® FSH, Immulite® LH, Immulite® SHBG).

Os valores de referência dos hormônios analisados são: T4 livre = 0,89 – 1,76 ng/dL, TSH = 0,4 – 4,0 µIU/mL, cortisol = 5,0 – 25,0 µg/dL, GH < 1,0 ng/mL, LH = 0,8 – 7,6 mUI/mL, FSH = 0,7 – 11,1 mUI/mL, testosterona total = 241,0 – 827,0 ng/dL, SHBG = 13 – 71 nmol/L e testosterona livre calculada = 6,5 – 25 ng/dL. O IGF-1 varia de acordo com a idade: 18 anos: 163 – 584; 19 anos: 141 – 483; 20 anos: 127 – 424; 21 a 25 anos: 116 – 358; 26 a 30 anos: 117 – 329; 31 a 35 anos: 115 – 307; 36 a 40 anos: 109 – 284; 41 a 45 anos: 101 – 267; 46 a 50 anos: 94 – 252; 51 a 55 anos: 87 – 238; 56 a 60 anos: 81 – 225; 61 a 65 anos: 75 – 212; 66 a 70 anos: 69 – 200; 71 a 75 anos: 64 – 188 ng/mL. A análise dos hormônios foi realizada pela equipe do Laboratório de Análises Clínicas do HU-UFSC sem conhecimento dos dados clínicos dos pacientes. A testosterona livre calculada foi obtida pela fórmula de Vermeulen e utilizou os valores de testosterona total e SHBG (106). A albumina foi considerada normal (4,3 g/dL).

Quadro 4 - Fórmula de Vermeulen para o cálculo da testosterona livre

Fórmula de Vermeulen: $TL = TT \text{ (nM/L)} / SHBG \text{ (nM/L)} \times 100 *$
--

*Assumindo que a concentração de albumina seja normal

**O cálculo da testosterona livre, realizado por meio da fórmula de Vermeulen, pode ser obtido no endereço eletrônico: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>.

TL: testosterona livre, TT: testosterona total, SHBG: globulina ligadora dos hormônios sexuais

Nenhum paciente recebeu hormônios ou corticosteroides nos primeiros três dias de internação na UTI.

Em 18 pacientes da fase aguda, a primeira coleta foi realizada com o paciente ainda na sala de emergência, em ventilação mecânica e sedado com doses de ataque de midazolam endovenoso. Nos demais casos e nas coletas subsequente (segunda e terceira coletas), os pacientes

já estavam na UTI sedados com midazolam e fentanil endovenoso em bomba de infusão contínua.

Por estarem na UTI e pela gravidade dos pacientes, a terceira coleta de sangue foi feita em menor quantidade de volume. Dessa forma, apenas as dosagens relacionadas ao eixo gonadotrófico masculino (LH, testosterona total e SHBG para o cálculo da testosterona livre) foram realizadas na terceira amostra de sangue.

Na fase crônica, as dosagens hormonais realizadas no HU-UFSC foram LH, testosterona total e SHBG.

3.3.1 Avaliação psiquiátrica de fase tardia

Na fase tardia – aproximadamente 14 meses após o trauma – foi realizada a avaliação psiquiátrica. Os pacientes foram avaliados por dois psiquiatras titulados (Alexandre Paim Diaz e Marcelo Libório Schwarzbold), “cegos” para as variáveis de fase aguda, no ambulatório do Hospital Universitário (HU-UFSC). As avaliações duraram aproximadamente 3 horas. O protocolo utilizado incluiu:

- a) Avaliação diagnóstica por meio de Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID-I) (107), para a identificação de transtornos mentais. A SCID-I é um instrumento diagnóstico validado e adaptado transculturalmente para o português (108). O diagnóstico de alteração de personalidade foi determinado de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 4ª edição revisada (DSM-IV-TR) (109).
- b) Sintomas depressivos e ansiosos foram quantificados pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) (110), instrumento válido para a medida de depressão e ansiedade em pacientes com condições médicas gerais, com maior pontuação correspondendo a maior sintomatologia depressiva e ansiosa. A HADS é validada e adaptada transculturalmente para o português (111).
- c) Psicopatologia geral foi avaliada pela versão brasileira validada da *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (112,113).
- d) A apatia foi quantificada por meio da *Apathy Evaluation Scale* (AES) (114).
- e) Qualidade de vida foi determinada utilizando a versão brasileira do *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) (115). O SF-36 é um instrumento amplamente empregado, que consiste em oito domínios do

estado de saúde: funcionamento físico, limitações de funções relacionadas com a saúde física, dor corporal, percepção geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental (116). O SF-36 tem sido usado previamente para avaliar qualidade de vida em pacientes com TCE (117).

3.3.2 Avaliação neuropsicológica de fase tardia:

Na mesma semana em que foi realizada a avaliação psiquiátrica, os pacientes foram avaliados cognitivamente por uma psicóloga especializada em Neuropsicologia Clínica. A avaliação neuropsicológica consiste no método de investigação do funcionamento cognitivo, correlacionando seus resultados com as áreas cerebrais e as funções alteradas. Um protocolo de testes neuropsicológicos específicos foi utilizado para conhecer o perfil cognitivo geral dos pacientes pesquisados, incluindo as funções de memória declarativa episódica para material verbal e visual, funções executivas, memória de trabalho e testes de fluência verbal e não verbal.

Os testes utilizados foram: Fluência categórica e de letras (118), *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) (119), *Wechsler Memory Scale III* (WMS-III) sub-testes *Logical Memory First Recall* (LM 1st), *Logical Memory I* (LM I), *Logical Memory II* (LM II), e *Visual Reproduction I* (VR I), *Visual Reproduction II* (VR II), *Visual Reproduction Recognition* (VR Rec), *Wechsler Adult Intelligence Scale III* (WAIS-III) sub-testes números, semelhanças, vocabulário e cubos (120). A avaliação neuropsicológica foi realizada de forma cega para todas as variáveis clínicas, radiológicas, neurocirúrgicas e laboratoriais da hospitalização.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente realizamos uma análise univariada para determinar o grau de associação entre a variável dependente (mortalidade hospitalar) e as variáveis independentes. Nesta fase, as variáveis independentes analisadas foram: idade, classificação de Marshall para a Tomografia Computadorizada (TC) de admissão, presença de hemorragia subaracnoide na TC de admissão, presença ou não de trauma em outros órgãos, ECG e exame das pupilas na admissão. Também foi analisada a associação entre níveis plasmáticos hormonais no primeiro, segundo e terceiro dia e a mortalidade hospitalar. Variáveis contínuas foram analisadas através do U de Mann Whitney. Variáveis categóricas foram

analisadas através do teste exato de Fisher ou regressão logística binária. Quando pertinente, as variáveis contínuas foram categorizadas e analisadas através de regressão logística binária. Os níveis de associação entre a variável dependente (mortalidade) e as variáveis independentes foram medidos através do *odds ratio* bruto.

Posteriormente, foi realizada uma análise por regressão logística múltipla na qual foram incluídas todas as variáveis independentes que apresentaram uma associação com a mortalidade num nível de $p < 0,20$ na análise univariada descrita anteriormente. Foi utilizado o *forward conditional method*. O nível considerado estatisticamente significativo foi de $p \leq 0,05$. Embora possa ser discutida a necessidade de ajuste do nível de significância de “p” devido às múltiplas comparações (121), devido ao número reduzido da amostra optamos por manter um nível menos rigoroso para a significância estatística para não incorrerem em erros do tipo I.

Uma regressão linear múltipla foi feita para investigar a associação independente entre os escores nos testes neuropsicológicos, escalas de sintomas psiquiátricos e de qualidade de vida (variáveis dependentes) e os níveis de testosterona total no plasma (variável independente). Nesta análise o ajuste para idade, nível de escolaridade, gravidade do TCE (Escala de Coma de Glasgow e exame pupilar admissão hospitalar) foi feito incluindo estas variáveis no modelo de regressão linear múltipla. A normalidade de distribuição foi determinada pelo teste de Kolmogorov–Smirnov e a análise estatística realizada através do programa SPSS 17.0 (Chicago, IL).

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

O trabalho realizado preenche os pressupostos éticos considerados necessários e suficientes pela *American Medical Association* (122) para considerar a pesquisa clínica proposta ética, incluindo: valor da pesquisa para aumentar o conhecimento e/ou aprimorar a saúde, validade científica (rigor científico), ética na seleção dos casos, risco-benefício da execução do projeto favorável, revisão pelo comitê de ética, consentimento informado, respeito à privacidade e vontade dos pacientes envolvidos. Foi obtido o termo de consentimento de responsável do paciente (fase aguda) ou do paciente (fase crônica). O trabalho foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSC sob o número 163/05.

4 RESULTADOS

As variáveis clínicas, demográficas, radiológicas e neurocirúrgicas associadas com a mortalidade hospitalar dos pacientes na fase aguda encontram-se na Tabela 1. A idade média foi de 34,8 (\pm 15,4) anos e 20 pacientes morreram (33,3%). Não houve associação entre os óbitos e idade dos pacientes, achados tomográficos de admissão de acordo com a classificação de Marshal, hemorragia subaracnoide e trauma associado ($p \geq 0,32$). Houve associação significativa entre a mortalidade e a pontuação inferior a 5 na ECG de admissão (OR 3,9, IC 95% 1,2-12,0, $p = 0,02$) e as pupilas anormais na admissão (OR 4,5, IC 95% 1,4-14,5, $p = 0,01$). Um paciente morreu por causa de infarto agudo do miocárdio e o outro por causa de pneumonia, derrame pleural e parada cardíaca. As análises permaneceram inalteradas quando as duas mortes não atribuídas ao TCE foram excluídas (dados não mostrados).

A tabela 2 mostra os níveis hormonais de acordo com o tempo após o TCE grave. Todos os hormônios analisados mostraram uma alta prevalência de anormalidades que variaram de 3,6% dos pacientes com anormalidades no FSH até 73,1% dos casos com níveis anormais de testosterona total.

A figura 2 mostra os níveis plasmáticos de testosterona total (A), testosterona livre calculada (B) e LH (C) dosados no primeiro, segundo e terceiro dias após o TCE grave. A testosterona total, testosterona livre calculada e LH diminuíram significativamente depois do TCE.

A tabela 3 mostra a associação entre os níveis de hormônios medidos na primeira amostra de sangue colhida na mediana de 10 horas (IQ 6-18) após o TCE grave e mortalidade hospitalar. Não houve associação significativa ($p \geq 0,20$) entre o T4 livre, cortisol, FSH, GH e IGF1 e mortalidade hospitalar. Houve uma tendência não significativa de associação entre maior mortalidade e níveis normais de TSH em comparação com os níveis mais baixos (OR 2,1, IC 95% 0,7-6,6, $p = 0,18$). Os níveis normais de testosterona total também apresentaram uma tendência não significativa de associação com a mortalidade hospitalar, em comparação aos níveis baixos (OR 2,8, IC 95% 0,7-10,1, $p = 0,12$). Houve associação significativa entre os níveis normais ou elevados de LH e de mortalidade em comparação aos níveis hormonais baixos (OR 4,8, IC 95% 1,2-19,2, $p = 0,03$).

A tabela 4 mostra a regressão logística múltipla com as variáveis independentemente associadas com a mortalidade hospitalar de pacientes com TCE grave na primeira coleta. Houve associação

significativa entre ECG de admissão menor do que 5 e mortalidade em comparação com escores mais altos ECG (OR 4,5, IC 95% 1,2-17,0, $p = 0,03$). Pupilas anormais foram quatro vezes mais associadas com a mortalidade do que a presença de pupilas normais (OR 4,1, IC 95% 1,1-15,4, $p = 0,04$). Houve uma tendência de associação independente entre a presença de níveis normais ou elevados de LH medidos na primeira amostra de sangue e morte, em comparação com níveis hormonais baixos (OR 3,7, IC de 95% 0,8-16,3, $p = 0,08$).

A tabela 5 mostra a associação entre os níveis hormonais medidos na segunda amostra de sangue colhida na mediana de 30 horas (IQ 22-37) após o TCE grave e mortalidade hospitalar. Não houve associação significativa ($p \geq 0,20$) entre TSH, FSH, testosterona total, GH e IGF1 e mortalidade hospitalar. Houve uma tendência não significativa de associação entre maior mortalidade e baixos níveis de T4 livre, em comparação com níveis normais (OR 2,3, IC 95% 0,7-7,3, $p = 0,17$). Altos níveis de cortisol também mostraram uma tendência não significativa de associação com mortalidade hospitalar, em comparação com níveis normais ou baixos (ou 2,5, IC 95% 1,3-17,1, $p = 0,02$). Houve associação significativa entre os níveis normais ou elevados de LH e mortalidade em comparação com níveis hormonais baixos (OR 4,8, IC 95% 1,3-17,1, $p = 0,02$).

A tabela 6 mostra a regressão logística múltipla com as variáveis independentemente associadas com a mortalidade hospitalar de pacientes com TCE grave na segunda amostra de sangue. Houve associação significativa entre a ECG de admissão menor do que 5 e mortalidade em comparação com escores mais altos ECG (OR 4,3, IC 95% 1,1-16,6, $p = 0,03$). Pupilas anormais foram cinco vezes mais associadas com a morte do que a presença de pupilas normais (OR 4,9, IC 95% 1,3-19,0, $p = 0,02$). Houve uma tendência de associação independente entre a presença de níveis normais ou elevados de LH medidos na segunda amostra de sangue e morte, em comparação com níveis hormonais baixos (OR 3,9, IC de 95% 0,9-16,7, $p = 0,06$).

Com base nos resultados destas análises iniciais e pelo número limitado de amostras coletadas, foi realizada a avaliação específica do eixo gonadotrófico com a análise de uma terceira coleta de sangue 70 horas após o TCE grave. A tabela 7 mostra a associação entre os níveis hormonais do eixo gonadotrófico masculino medidos na terceira amostra de sangue colhida na mediana de 70 horas (IQ 55-78) após o TCE grave e mortalidade hospitalar. Não houve associação significativa ($p \geq 0,20$) entre testosterona total e testosterona livre calculada, e mortalidade hospitalar. Houve associação significativa entre os níveis

normais ou elevados de LH e mortalidade em comparação com níveis hormonais baixos (OR 7,7, IC 95% 1,8-32,2, $p = 0,005$).

A tabela 8 mostra a regressão logística múltipla com as variáveis independentemente associadas com a mortalidade hospitalar de pacientes com TCE grave na terceira coleta. Houve associação significativa entre a ECG de admissão menor do que 5 e mortalidade em comparação com escores mais altos (OR 5,1, IC 95% 1,1-22,9, $p = 0,03$). Pupilas anormais foram três vezes mais associadas com a morte do que a presença de pupilas normais, porém sem significância estatística (OR 3,2, IC 95% 0,7-13,7, $p = 0,12$). Houve uma associação independente entre a presença de níveis normais ou elevados de LH medidos na terceira amostra de sangue e morte, em comparação com níveis hormonais baixos (OR 8,4, IC de 95% 1,7-41,2, $p = 0,008$).

Todos os 20 homens avaliados após 14 meses de TCE grave tinham dosagem normal plasmática de LH (0,92-7,51 mUI/mL – média 4,35 mUI/mL – DP $\pm 2,1$ mUI/mL). A testosterona total variou de 223 a 690 ng/dL (média 451 ng/dL – DP ± 152 ng/dL) e testosterona livre calculada variou de 4,8 a 19,0 ng/dL (média 10,8 ng/dL – DP $\pm 4,2$ ng/dL). Vinte por cento (4 pacientes) tinham testosterona total plasma baixa (média de 254 ng/dL).

A tabela 9 mostra o nível de associação entre os sintomas psiquiátricos (ansiedade, depressão e apatia) e qualidade de vida e os níveis de testosterona total dos 20 pacientes avaliados na fase crônica do TCE. A análise univariada (resultados não apresentados) não evidenciou associação entre as escalas analisadas e os níveis hormonais ($p > 0,15$). Este resultado não foi modificado após o ajuste para a distribuição na idade, sexo, nível de escolaridade, gravidade do TCE (Escala de Coma de Glasgow e exame pupilar na admissão hospitalar) através da análise por regressão linear múltipla.

A tabela 10 mostra o nível de associação entre o desempenho cognitivo (linguagem, memória, atenção, concentração controle mental, raciocínio abstrato, capacidade visuo-espacial e motora) e os níveis de testosterona total dos 20 pacientes avaliados na fase crônica do TCE. A análise univariada (resultados não apresentados) não evidenciou associação entre as escalas analisadas e os níveis hormonais ($p > 0,10$). Este resultado não foi modificado após o ajuste para a distribuição na idade, sexo, nível de escolaridade, gravidade do TCE (escala de coma de Glasgow e exame pupilar na admissão hospitalar) através da análise por regressão linear múltipla.

5 DISCUSSÃO

Em nosso estudo demonstramos que modificações nos níveis de hormônios hipofisários e periféricos são frequentes durante a fase aguda do TCE grave em homens, porém os níveis plasmáticos destes hormônios, com exceção do LH, não estão associados à mortalidade intra-hospitalar dos pacientes. Embora o hipogonadismo em homens seja frequente na fase aguda do TCE grave, ele não está associado à mortalidade hospitalar dos pacientes. Por outro lado, níveis normais ou elevados de LH medidos até 70 horas após o TCE grave são um marcador independente da mortalidade de pacientes masculinos.

A fase aguda de TCE grave está associada com mudanças nos níveis hormonais periféricos e centrais (hipofisários) nos pacientes do sexo masculino. Independente da associação observada entre níveis normais ou elevados de LH e mortalidade hospitalar, as alterações hormonais em geral mostraram um poder preditivo limitado nestes pacientes.

Insuficiência adrenal aguda após o TCE é descrita como uma situação grave, e está associada com instabilidade hemodinâmica (123,124). A presença de hipocortisolismo em pacientes criticamente enfermos levou ao desenvolvimento de algumas diretrizes de tratamento (125). Em nosso estudo, não houve diferenças nos níveis plasmáticos de cortisol entre homens sobreviventes e não sobreviventes com TCE grave. O aumento nos níveis de cortisol ocorreu no início (dentro das primeiras 10 horas) e manteve esse padrão em não sobreviventes no segundo dia após o TCE grave. Da mesma forma, Tanriverdi e colaboradores mostraram que os níveis de cortisol foram associados com a ECG no TCE, mas não com a mortalidade nas primeiras 24 horas (126).

Doenças agudas podem afetar a função da tireoide, mas há poucos estudos correlacionando a gravidade do TCE com índices de função tireoideana. Woolf e colaboradores mostraram que os níveis de triiodotironina (T3) e de tiroxina (T4) caíram significativamente no prazo de 24 horas após a lesão (127). Os pacientes que morreram ou ficaram em estado vegetativo tiveram níveis de T4 30% mais baixos do que aqueles com uma boa recuperação ($p < 0,05$). Em nosso estudo, os baixos níveis de T4 livre não foram associados com a mortalidade.

Della Corte e colaboradores estudaram 22 pacientes internados com TCE grave ($ECG \leq 8$). Determinações das concentrações basais de TSH, T3 e T4 foram realizadas diariamente na primeira semana, e nos

dias 15 e 16 após o traumatismo (128). O nível de TSH mostrou uma tendência de aumento no dia 4, mas esse valor não foi significativamente diferente dos valores normais. Os valores de T3 estavam no limite inferior da normalidade, enquanto que os valores de T4 foram estáveis e na faixa normal. Cinquenta e cinco por cento dos nossos pacientes no grupo de sobreviventes e 37% do grupo de não sobreviventes tiveram baixos níveis de TSH nas primeiras 10 horas. Esta diferença não foi observada na nossa amostra de 30 horas e os níveis de TSH não foram associados com a mortalidade.

Apesar do teste de tolerância à insulina (ITT) ser o "padrão ouro" para o diagnóstico da deficiência de hormônio de crescimento (DGH) durante a fase aguda do TCE (129,130), alguns trabalhos têm mostrado a utilidade da dosagem do IGF-1 nesta situação (131). No estudo atual, verificou-se que os níveis séricos de IGF-1 diminuíram em 40% dos pacientes na primeira amostra e 50% de pacientes na segunda amostra. No entanto, não houve associação entre a diminuição dos níveis de IGF-1 e mortalidade no momento da alta hospitalar.

Apesar da relativa escassez de dados que tratam da "lesão cerebral masculina", algumas evidências sugerem que os andrógenos influenciam fortemente os resultados e os mecanismos de morte celular. Nos homens, níveis baixos de testosterona têm sido associados a um pior prognóstico após eventos isquêmicos agudos (84) e em modelos animais de trauma cerebral, os mesmos resultados foram relatados (85). Apesar do conflito de informações de que na fase aguda os andrógenos seriam deletérios e na fase crônica seriam benéficos, a sua influência em lesões isquêmicas ou traumáticas no SNC parece inequívoca. As principais ações androgênicas seriam na normalização de reperusão, e na promoção da regeneração axonal, neurogênese e sinaptogênese (86).

Tanriverdi e colaboradores demonstraram em 104 pacientes (apenas 31 pacientes tiveram TCE grave) que a função pituitária estava afetada pelo TCE, e que as deficiências hormonais hipofisárias mais frequentemente alteradas na fase aguda precoce foram de gonadotrofinas. Níveis hormonais basais, incluindo cortisol, prolactina e testosterona total, foram associados com a gravidade do trauma, mas não foram associados com a mortalidade (126).

Wagner e colaboradores investigaram 117 adultos (28 mulheres, 89 homens) com TCE grave (87). Modelos de equações estruturais foram usados para determinar a inter-relação entre os hormônios e os resultados em um modelo multivariado. Eles mostraram um aumento de estradiol e testosterona ao longo do tempo, que foram associados ao aumento da mortalidade, tanto para homens quanto para mulheres.

No estudo atual, os níveis de testosterona diminuíram entre 10 e 70 horas após o TCE grave, mas não foram associados de forma independente com a mortalidade. Apesar do aumento de testosterona em modelos animais poder provocar neurotoxicidade, a hipotestosteronemia aguda nos nossos pacientes poderia ser vista como protetora, tendo em vista que explicaria a ausência de associação com a mortalidade.

Por outro lado, níveis normais ou elevados de LH medidos 10 e 30 horas após o TCE mostraram uma tendência de associação independente com a morte. Na amostra de 70 horas após o TCE, essa tendência se confirmou numa associação independente entre os níveis de LH e a mortalidade. Em geral, uma das primeiras deficiências hormonais hipofisárias encontrados pós-TCE é das gonadotrofinas, provavelmente devido à posição anatômica dos gonadotrofos na hipófise e sua relação com a vascularização que pode ser facilmente afetada durante ou após trauma. Apesar das células gonadotrópicas secretarem tanto LH e FSH, nosso estudo mostrou mudanças significativas apenas no LH. Nos pacientes com níveis mais elevados de testosterona no momento do TCE, juntamente com os níveis mais baixos de LH, como resultado da resposta do eixo pituitário-gonadal, pode ter ocorrido uma maior neurotoxicidade e mortalidade mais elevada. Assim, o LH seria um marcador prognóstico do eixo gonadotrófico melhor do que a testosterona para homens com TCE grave.

Uma série de estudos tem avaliado as alterações neuroendócrinas agudas após TCE (123,132,133). O número de pacientes estudados geralmente não é grande (menos de 60 pacientes) e com diferentes níveis de gravidade (ECG de 3 a 15). Nosso estudo de fase aguda avaliou 60 homens apenas com TCE grave. Por conseguinte, o número de pacientes graves foi relativamente grande quando comparado aos estudos anteriores.

Nosso grupo demonstrou anteriormente que a idade, achados da TC, ECG e pupilas na admissão foram associados de forma independente com a mortalidade no momento da alta hospitalar em homens e mulheres com TCE grave (22). Neste estudo, apenas ECG e pupilas foram associadas com a mortalidade no momento da alta hospitalar entre os homens com TCE grave, o que foi provavelmente devido ao tamanho da amostra relativamente pequena e a baixa média de idade dos pacientes.

Com relação à avaliação hormonal de pacientes na fase crônica após o TCE, não encontramos níveis anormais de LH em nossa amostra de 20 pacientes do sexo masculino. Vinte por cento dos pacientes (n = 4) apresentaram hipotestosteronemia na fase crônica.

O hipogonadismo secundário à deficiência de gonadotropinas é comum na fase crônica do TCE. A prevalência varia consideravelmente, de 2% a 32% (9). Utilizando como critério diagnóstico a hipotestosteronemia na fase crônica, o nosso grupo havia demonstrado previamente a prevalência de 9,1% de hipogonadismo em homens cinco anos após TCE grave (73). Enquanto na fase aguda após TCE o hipogonadismo se torna mais frequente quanto maior for a gravidade do trauma, em longo prazo não foi evidenciada tal correlação (134).

A ausência de alteração de LH observada em nossa amostra de pacientes de fase crônica sugere que a incidência desta complicação pudesse ser inferior a 5% dos sobreviventes de TCE grave de nosso hospital. Uma possibilidade a ser considerada é a ocorrência de vícios de seleção da composição de nossa amostra devido a não inclusão de 30% dos sobreviventes do sexo masculino (pacientes não localizados), além dos 9 pacientes que se negaram realizar a avaliação hormonal, o que correspondia a quase 30% dos elegíveis. Acreditamos que esta limitação seja crítica em nosso trabalho, inviabilizando qualquer tipo de conclusão referente à incidência de hipogonadismo de causa central em nossa amostra de pacientes crônicos. Esperamos que através de um novo estudo prospectivo com adequado controle de perdas possamos minimizar este tipo de limitação.

Interessantemente, a avaliação neuropsiquiátrica realizada neste estudo mostrou que em pacientes vítimas de TCE grave na fase crônica (14 meses após o TCE) os níveis de testosterona não estavam associados ao desempenho cognitivo, sintomas psiquiátricos ou qualidade de vida dos pacientes. Este resultado sugere que o emprego de antagonistas ou a suplementação de testosterona em pacientes masculinos vítimas de TCE grave que tenham os níveis deste hormônio dentro da normalidade não sejam alternativas terapêuticas para melhorar o desempenho cognitivo, sintomas psiquiátricos e a qualidade de vida destes pacientes. Este resultado não parece ser devido às variações na distribuição de outros potenciais fatores de confusão como, por exemplo, a gravidade do trauma, idade e a escolaridade. O tamanho reduzido da amostra ($n = 20$) poderia por si só justificar a ocorrência de um erro tipo II e a inclusão de um número maior de casos através da continuação do estudo de fase crônica irá aumentar o poder estatístico de nossa análise futura.

6 CONCLUSÕES

Neste estudo, com 60 homens adultos vítimas de traumatismo crânio encefálico grave na fase aguda, não foi encontrada associação entre T4 livre, TSH, cortisol, FSH, testosterona total, GH e IGF-1 com a mortalidade.

Este estudo revelou que níveis normais ou elevados de LH plasmático até 70 horas após o TCE grave estão associados de forma independente com a mortalidade em homens adultos vítimas de TCE grave.

A testosterona total e a testosterona livre calculada diminuem significativamente 10, 30 e 70 horas após o trauma em homens adultos vítimas de TCE grave, mas não estão associadas com a mortalidade hospitalar dos pacientes.

Variações nos níveis da testosterona total na fase crônica do TCE grave não estão associadas com o desempenho cognitivo, sintomas psiquiátricos e qualidade de vida de pacientes adultos do sexo masculino.

REFERÊNCIAS

1. Ning GZ, Wu Q, Li YL, Feng SQ. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in Asia: a systematic review. *The journal of spinal cord medicine*. 2012;35(4):229-39. Epub 2012/08/29.
2. Sellmann T, Miersch D, Kienbaum P, Flohe S, Schneppendahl J, Lefering R. The impact of arterial hypertension on polytrauma and traumatic brain injury. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(49):849-56. Epub 2012/12/26.
3. Coronado VG, Xu L, Basavaraju SV, McGuire LC, Wald MM, Faul MD, et al. Surveillance for traumatic brain injury-related deaths--United States, 1997-2007. *MMWR Surveill Summ*. 2011;60(5):1-32. Epub 2011/05/06.
4. Souayah N, Khosro F, Khan HM, Ji AB, Yacoub HA, Qureshi AI. Trends in outcomes and hospitalization costs among traumatic brain injury in adult patients in the United States. *J Neurotrauma*. 2012. Epub 2012/09/18.
5. Agrawal A, Galwankar S, Kapil V, Coronado V, Basavaraju SV, McGuire LC, et al. Epidemiology and clinical characteristics of traumatic brain injuries in a rural setting in Maharashtra, India. 2007-2009. *International journal of critical illness and injury science*. 2012;2(3):167-71. Epub 2012/11/28.
6. Gerber LM, Ni Q, Hartl R, Ghajar J. Impact of falls on early mortality from severe traumatic brain injury. *Journal of trauma management & outcomes*. 2009;3:9. Epub 2009/08/01.
7. Selassie AW, Zaloshnja E, Langlois JA, Miller T, Jones P, Steiner C. Incidence of long-term disability following traumatic brain injury hospitalization, United States, 2003. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2008;23(2):123-31. Epub 2008/03/26.
8. Schwarzbold M, Diaz A, Martins ET, Rufino A, Amante LN, Thais ME, et al. Psychiatric disorders and traumatic brain injury. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(4):797-816. Epub 2008/12/02.

9. Hohl A, Mazzuco TL, Coral MH, Schwarzbald M, Walz R. Hypogonadism after traumatic brain injury. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(8):908-14. Epub 2010/02/04.
10. Diaz AP, Schwarzbald ML, Thais ME, Hohl A, Bertotti MM, Schmoeller R, et al. Psychiatric disorders and health-related quality of life after severe traumatic brain injury: a prospective study. *J Neurotrauma.* 2012;29(6):1029-37. Epub 2011/11/25.
11. Bruns J, Jr., Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia.* 2003;44 Suppl 10:2-10. Epub 2003/09/27.
12. Conidi FX. Sports-related concussion: the role of the headache specialist. *Headache.* 2012;52 Suppl 1:15-21. Epub 2012/05/11.
13. Uomoto JM. Best practices in veteran traumatic brain injury care. *The Journal of head trauma rehabilitation.* 2012;27(4):241-3. Epub 2012/07/07.
14. Andelic N. The epidemiology of traumatic brain injury. *Lancet neurology.* 2013;12(1):28-9. Epub 2012/11/28.
15. Thurman DJ, Alverson C, Dunn KA, Guerrero J, Sniezek JE. Traumatic brain injury in the United States: A public health perspective. *The Journal of head trauma rehabilitation.* 1999;14(6):602-15. Epub 2000/02/15.
16. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta neurochirurgica.* 2006;148(3):255-68; discussion 68. Epub 2005/11/29.
17. Nell V, Brown DS. Epidemiology of traumatic brain injury in Johannesburg--II. Morbidity, mortality and etiology. *Soc Sci Med.* 1991;33(3):289-96. Epub 1991/01/01.
18. Hillier SL, Hiller JE, Metzger J. Epidemiology of traumatic brain injury in South Australia. *Brain Inj.* 1997;11(9):649-59. Epub 1997/09/18.

19. Koizumi MS, Lebrao ML, Mello-Jorge MH, Primerano V. [Morbidity and mortality due to traumatic brain injury in Sao Paulo City, Brazil, 1997]. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2000;58(1):81-9. Epub 2000/04/19. Morbimortalidade por traumatismo cranio-encefalico no municipio de Sao Paulo, 1997.

20. Fernandes RNR, Silva M. Epidemiology of traumatic brain injury in Brazil. *Arq Bras Neurocir*. 2013;32(3):136-42.

21. Anuário Estatístico 2003 - DETRAN Santa Catarina. Secretaria de Estado da Segurança Pública e Defesa do Cidadão. p. 22.

22. Martins ET, Linhares MN, Sousa DS, Schroeder HK, Meinerz J, Rigo LA, et al. Mortality in severe traumatic brain injury: a multivariate analysis of 748 Brazilian patients from Florianopolis City. *J Trauma*. 2009;67(1):85-90. Epub 2009/07/11.

23. Servadei F, Verlicchi A, Soldano F, Zanotti B, Piffer S. Descriptive epidemiology of head injury in Romagna and Trentino. Comparison between two geographically different Italian regions. *Neuroepidemiology*. 2002;21(6):297-304. Epub 2002/11/02.

24. Taylor C, Jan S, Curtis K, Tzannes A, Li Q, Palmer C, et al. The cost-effectiveness of physician staffed Helicopter Emergency Medical Service (HEMS) transport to a major trauma centre in NSW, Australia. *Injury*. 2012;43(11):1843-9. Epub 2012/08/18.

25. From the Centers for Disease Control and Prevention. Traumatic brain injury among American Indians/Alaska natives--United States, 1992-1996. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;288(1):37-8. Epub 2002/07/09.

26. Rosenfeld JV, Maas AI, Bragge P, Morganti-Kossmann MC, Manley GT, Gruen RL. Early management of severe traumatic brain injury. *Lancet*. 2012;380(9847):1088-98. Epub 2012/09/25.

27. Saatman KE, Duhaime AC, Bullock R, Maas AI, Valadka A, Manley GT. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *J Neurotrauma*. 2008;25(7):719-38. Epub 2008/07/17.

28. van Baalen B, Odding E, Maas AI, Ribbers GM, Bergen MP, Stam HJ. Traumatic brain injury: classification of initial severity and determination of functional outcome. *Disability and rehabilitation*. 2003;25(1):9-18. Epub 2003/01/30.
29. Decuypere M, Klimo P, Jr. Spectrum of traumatic brain injury from mild to severe. *The Surgical clinics of North America*. 2012;92(4):939-57, ix. Epub 2012/08/02.
30. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-4. Epub 1974/07/13.
31. Graham DP, Cardon AL. An update on substance use and treatment following traumatic brain injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1141:148-62. Epub 2008/11/11.
32. Balestreri M, Czosnyka M, Chatfield DA, Steiner LA, Schmidt EA, Smielewski P, et al. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):161-2. Epub 2004/01/07.
33. McDonald BC, Saykin AJ, McAllister TW. Functional MRI of mild traumatic brain injury (mTBI): progress and perspectives from the first decade of studies. *Brain imaging and behavior*. 2012;6(2):193-207. Epub 2012/05/24.
34. Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet*. 2000;356(9233):923-9. Epub 2000/10/19.
35. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Clark MB, Eisenberg HM, Jane JA, et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg*. 1991;75:S14-S20.
36. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum Clark M, Eisenberg H, Jane JA, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma*. 1992;9 Suppl 1:S287-92. Epub 1992/03/01.

37. LaPlaca MC, Simon CM, Prado GR, Cullen DK. CNS injury biomechanics and experimental models. *Progress in brain research*. 2007;161:13-26. Epub 2007/07/10.
38. Cernak I. Animal models of head trauma. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2005;2(3):410-22. Epub 2006/01/04.
39. Spaethling JM, Geddes-Klein DM, Miller WJ, von Reyn CR, Singh P, Mesfin M, et al. Linking impact to cellular and molecular sequelae of CNS injury: modeling in vivo complexity with in vitro simplicity. *Progress in brain research*. 2007;161:27-39. Epub 2007/07/10.
40. Kochanek PM, Clark RS, Ruppel RA, Adelson PD, Bell MJ, Whalen MJ, et al. Biochemical, cellular, and molecular mechanisms in the evolution of secondary damage after severe traumatic brain injury in infants and children: Lessons learned from the bedside. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2000;1(1):4-19. Epub 2003/06/19.
41. Rangel-Castilla L, Gasco J, Nauta HJ, Okonkwo DO, Robertson CS. Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. *Neurosurgical focus*. 2008;25(4):E7. Epub 2008/10/03.
42. Campello Yurgel V, Ikuta N, Brondani da Rocha A, Lunge VR, Fett Schneider R, Kazantzi Fonseca AS, et al. Role of plasma DNA as a predictive marker of fatal outcome following severe head injury in males. *J Neurotrauma*. 2007;24(7):1172-81. Epub 2007/07/06.
43. Geeraerts T, Friggeri A, Mazoit JX, Benhamou D, Duranteau J, Vigue B. Posttraumatic brain vulnerability to hypoxia-hypotension: the importance of the delay between brain trauma and secondary insult. *Intensive Care Med*. 2008;34(3):551-60. Epub 2007/10/17.
44. de Moraes DC, Vaisman M, Conceicao FL, Ortiga-Carvalho TM. Pituitary development: a complex, temporal regulated process dependent on specific transcriptional factors. *The Journal of endocrinology*. 2012;215(2):239-45. Epub 2012/08/09.

45. Bergland RM, Page RB. Pituitary-brain vascular relations: a new paradigm. *Science*. 1979;204(4388):18-24. Epub 1979/04/06.
46. Low MJ. *Neuroendocrinology*. 11 ed. Kronenberg HM, editor: Saunders; 2008.
47. Melmed S, Kleinberg D. *Anterior Pituitary*. 11 ed. Kronenberg HM, editor 2008.
48. Zoeller RT, Tan SW, Tyl RW. General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Critical reviews in toxicology*. 2007;37(1-2):11-53. Epub 2007/03/17.
49. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88. Epub 2011/02/08.
50. Di Somma C, Brunelli V, Savanelli MC, Scarano E, Savastano S, Lombardi G, et al. Somatopause: state of the art. *Minerva endocrinologica*. 2011;36(3):243-55. Epub 2011/10/25.
51. Dong Q, Hawker F, McWilliam D, Bangah M, Burger H, Handelsman DJ. Circulating immunoreactive inhibin and testosterone levels in men with critical illness. *Clinical endocrinology*. 1992;36(4):399-404. Epub 1992/04/01.
52. Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The neuroendocrine response to critical illness is a dynamic process. *Critical care clinics*. 2006;22(1):1-15, v. Epub 2006/01/10.
53. Spratt DI, Cox P, Orav J, Moloney J, Bigos T. Reproductive axis suppression in acute illness is related to disease severity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(6):1548-54. Epub 1993/06/01.
54. Ligtenberg JJ, Girbes AR, Beentjes JA, Tulleken JE, van der Werf TS, Zijlstra JG. Hormones in the critically ill patient: to intervene or not to intervene? *Intensive Care Med*. 2001;27(10):1567-77. Epub 2001/10/31.

55. Vermes I, Beishuizen A. The hypothalamic-pituitary-adrenal response to critical illness. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2001;15(4):495-511. Epub 2002/01/22.
56. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med*. 1984;310(22):1415-21. Epub 1984/05/31.
57. Mebis L, Debaveye Y, Visser TJ, Van den Berghe G. Changes within the thyroid axis during the course of critical illness. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2006;35(4):807-21, x. Epub 2006/11/28.
58. Hannon MJ, Sherlock M, Thompson CJ. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage - in "Endocrine Management in the Intensive Care Unit". *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2011;25(5):783-98. Epub 2011/09/20.
59. Cyran E. Hypophysenschädigung durch Schädelbasisfraktur. *Deutsch Medizinische Wochenschrift*. 1918;44:1261-70.
60. Crompton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain : a journal of neurology*. 1971;94(1):165-72. Epub 1971/01/01.
61. Edwards OM, Clark JD. Post-traumatic hypopituitarism. Six cases and a review of the literature. *Medicine*. 1986;65(5):281-90. Epub 1986/09/01.
62. Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(4):1353-61. Epub 2000/04/19.
63. Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. *Lancet*. 1998;352(9122):127-34. Epub 1998/07/22.
64. Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC, De Marinis L, degli Uberti EC. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2005;152(5):679-91. Epub 2005/05/10.

65. Benvenga S. Brain injury and hypopituitarism: the historical background. *Pituitary*. 2005;8(3-4):193-5. Epub 2006/03/02.
66. Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI). *Clinical endocrinology*. 2006;64(5):481-8. Epub 2006/05/03.
67. Ruggeri RM, Smedile G, Granata F, Longo M, Cannai S, Sarlis NJ, et al. Spontaneous recovery from isolated post-traumatic central hypogonadism in a woman. *Hormones (Athens)*. 2010;9(4):332-7. Epub 2010/11/30.
68. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg*. 2000;93(5):743-52. Epub 2000/11/04.
69. Agha A, Rogers B, Sherlock M, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, et al. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):4929-36. Epub 2004/10/09.
70. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavo S, Gasperi M, et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clinical endocrinology*. 2004;61(3):320-6. Epub 2004/09/10.
71. Hoffman DM, Nguyen TV, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KK. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet*. 1994;344(8920):482-3. Epub 1994/08/13.
72. Ghigo E, Masel B, Aimaretti G, Leon-Carrion J, Casanueva FF, Dominguez-Morales MR, et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2005;19(9):711-24. Epub 2005/10/01.
73. Hohl A, Daltrozo JB, Pereira CG, Weber TR, Pinto HF, Gullo Jda S, et al. Late evaluation of the pituitary-gonadal axis in survivors of severe traumatic brain injury. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(8):1012-9. Epub 2010/02/04.

74. Dash PK, Zhao J, Hergenroeder G, Moore AN. Biomarkers for the diagnosis, prognosis, and evaluation of treatment efficacy for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2010;7(1):100-14. Epub 2010/02/05.

75. Hohl A, Gullo Jda S, Silva CC, Bertotti MM, Felisberto F, Nunes JC, et al. Plasma levels of oxidative stress biomarkers and hospital mortality in severe head injury: a multivariate analysis. *Journal of critical care*. 2012;27(5):523 e11-9. Epub 2011/08/02.

76. Schneider Soares FM, Menezes de Souza N, Liborio Schwarzbald M, Paim Diaz A, Costa Nunes J, Hohl A, et al. Interleukin-10 is an independent biomarker of severe traumatic brain injury prognosis. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(6):377-85. Epub 2012/10/19.

77. Gullo Jda S, Bertotti MM, Silva CC, Schwarzbald M, Diaz AP, Soares FM, et al. Hospital mortality of patients with severe traumatic brain injury is associated with serum PTX3 levels. *Neurocrit Care*. 2011;14(2):194-9. Epub 2010/10/26.

78. Herson PS, Koerner IP, Hurn PD. Sex, sex steroids, and brain injury. *Seminars in reproductive medicine*. 2009;27(3):229-39. Epub 2009/04/30.

79. Stein DG, Wright DW, Kellermann AL. Does progesterone have neuroprotective properties? *Annals of emergency medicine*. 2008;51(2):164-72. Epub 2007/06/26.

80. Roof RL, Hall ED. Estrogen-related gender difference in survival rate and cortical blood flow after impact-acceleration head injury in rats. *J Neurotrauma*. 2000;17(12):1155-69. Epub 2001/02/24.

81. Carswell HV, Dominiczak AF, Macrae IM. Estrogen status affects sensitivity to focal cerebral ischemia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2000;278(1):H290-4. Epub 2000/01/25.

82. Maghool F, Khaksari M, Siahposht Khachki A. Differences in brain edema and intracranial pressure following traumatic brain injury across the estrous cycle: involvement of female sex steroid hormones. *Brain research*. 2013;1497:61-72. Epub 2012/12/25.

83. Yeung JH, Mikocka-Walus AA, Cameron PA, Poon WS, Ho HF, Chang A, et al. Protection from traumatic brain injury in hormonally active women vs men of a similar age: a retrospective international study. *Arch Surg*. 2011;146(4):436-42. Epub 2011/04/20.
84. Jeppesen LL, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS, Winther K. Decreased serum testosterone in men with acute ischemic stroke. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1996;16(6):749-54. Epub 1996/06/01.
85. Jones KJ. Gonadal steroids as promoting factors in axonal regeneration. *Brain research bulletin*. 1993;30(3-4):491-8. Epub 1993/01/01.
86. Chen R, Cohen LG, Hallett M. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience*. 2002;111(4):761-73. Epub 2002/05/29.
87. Wagner AK, McCullough EH, Niyonkuru C, Ozawa H, Loucks TL, Dobos JA, et al. Acute serum hormone levels: characterization and prognosis after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2011;28(6):871-88. Epub 2011/04/15.
88. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1992;268(17):2420-5. Epub 1992/11/04.
89. Miettinen OS. The modern scientific physician: 1. Can practice be science? *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2001;165(4):441-2. Epub 2001/09/04.
90. Maas AI, Marmarou A, Murray GD, Teasdale SG, Steyerberg EW. Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007;24(2):232-8. Epub 2007/03/23.
91. Marmarou A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. *Neurosurgical focus*. 2007;22(5):E1. Epub 2007/07/07.

92. McHugh GS, Butcher I, Steyerberg EW, Lu J, Mushkudiani N, Marmarou A, et al. Statistical approaches to the univariate prognostic analysis of the IMPACT database on traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24(2):251-8. Epub 2007/03/23.
93. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AI, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007;24(2):329-37. Epub 2007/03/23.
94. Perel P, Edwards P, Wentz R, Roberts I. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2006;6:38. Epub 2006/11/16.
95. Mushkudiani NA, Hukkelhoven CW, Hernandez AV, Murray GD, Choi SC, Maas AI, et al. A systematic review finds methodological improvements necessary for prognostic models in determining traumatic brain injury outcomes. *Journal of clinical epidemiology*. 2008;61(4):331-43. Epub 2008/03/04.
96. Jain KK. Neuroprotection in traumatic brain injury. *Drug discovery today*. 2008;13(23-24):1082-9. Epub 2008/10/14.
97. Markowitsch HJ, Staniloiu A. Amnesic disorders. *Lancet*. 2012;380(9851):1429-40. Epub 2012/04/17.
98. Ietswaart M, Milders M, Crawford JR, Currie D, Scott CL. Longitudinal aspects of emotion recognition in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychologia*. 2008;46(1):148-59. Epub 2007/10/05.
99. Kersel DA, Marsh NV, Havill JH, Sleigh JW. Neuropsychological functioning during the year following severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2001;15(4):283-96. Epub 2001/04/12.
100. Mathias JL, Wheaton P. Changes in attention and information-processing speed following severe traumatic brain injury: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2007;21(2):212-23. Epub 2007/04/04.

101. Ruttan L, Martin K, Liu A, Colella B, Green RE. Long-term cognitive outcome in moderate to severe traumatic brain injury: a meta-analysis examining timed and untimed tests at 1 and 4.5 or more years after injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2008;89(12 Suppl):S69-76. Epub 2008/12/23.
102. Viana MC, Andrade LH. Lifetime Prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the Sao Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the Sao Paulo Megacity Mental Health Survey. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012;34(3):249-60. Epub 2013/02/23.
103. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291(21):2581-90. Epub 2004/06/03.
104. de Oliveira Thais ME, Cavallazzi G, Formolo DA, de Castro LD, Schmoeller R, Guarnieri R, et al. Limited predictive power of hospitalization variables for long-term cognitive prognosis in adult patients with severe traumatic brain injury. *Journal of neuropsychology*. 2012. Epub 2012/11/22.
105. Thais ME, Cavallazzi G, Schwarzbald ML, Diaz AP, Ritter C, Petronilho F, et al. Plasma levels of oxidative stress biomarkers and long-term cognitive performance after severe head injury. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2012;18(7):606-8. Epub 2012/07/05.
106. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3666-72. Epub 1999/10/16.
107. First MB, Spitzer, R.L., Gibbon, M., and Williams, J. . Press AP, editor. Washington, DC1996.
108. Tavares M. Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV: Transtornos do Eixo I Edição para Pacientes (SCID-I/P2.0). . Instituto de Psicologia. Brasília, Universidade de Brasilia.1996.

109. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition, text revision. Washington, D. C.: American Psychiatric Association; 2000.
110. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361-70. Epub 1983/06/01.
111. Botega N, Ponde, M., Medeiros, P., Lima, M., and Guerreiro, C. Validação da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) em pacientes epiléticos ambulatoriais. *J Bras Psiquiatr*. 1998;47:285-89.
112. Rhoades HM, Overall JE. The semistructured BPRS interview and rating guide. *Psychopharmacology bulletin*. 1988;24(1):101-4. Epub 1988/01/01.
113. Crippa JA, Sanches RF, Hallak JE, Loureiro SR, Zuardi AW. A structured interview guide increases Brief Psychiatric Rating Scale reliability in raters with low clinical experience. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2001;103(6):465-70. Epub 2001/06/13.
114. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry research*. 1991;38(2):143-62. Epub 1991/08/01.
115. Ciconelli RM, Ferraz, M.B., Santos, W., Meinao, I., and Quaresma, M.R. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999;39:143-50.
116. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*. 1992;30(6):473-83. Epub 1992/06/11.
117. Guilfoyle MR, Seeley HM, Corteen E, Harkin C, Richards H, Menon DK, et al. Assessing quality of life after traumatic brain injury: examination of the short form 36 health survey. *J Neurotrauma*. 2010;27(12):2173-81. Epub 2010/10/14.
118. Lezak M, Howieson, D., and Loring, D. Neuropsychological assessment. New York: Oxford; 2004.

119. Rey A. L'examen clinique en psychologie [The Clinical Examination in Psychology]. Paris: Press Universitaire de France; 1958.

120. Wechsler D. WAIS-III: Manual para administração e avaliação [WAIS-III: Application and interpretation manual]. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.

121. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ*. 1998;316(7139):1236-8. Epub 1998/05/16.

122. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;283(20):2701-11. Epub 2000/05/20.

123. Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb F, Tormey W, Phillips J, et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clinical endocrinology*. 2004;60(5):584-91. Epub 2004/04/24.

124. Cohan P, Wang C, McArthur DL, Cook SW, Dusick JR, Armin B, et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2358-66. Epub 2005/10/11.

125. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1937-49. Epub 2008/05/23.

126. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary functions in the acute phase of traumatic brain injury: are they related to severity of the injury or mortality? *Brain Inj*. 2007;21(4):433-9. Epub 2007/05/10.

127. Woolf PD, Lee LA, Hamill RW, McDonald JV. Thyroid test abnormalities in traumatic brain injury: correlation with neurologic impairment and sympathetic nervous system activation. *Am J Med*. 1988;84(2):201-8. Epub 1988/02/01.

128. Della Corte F, Mancini A, Valle D, Gallizzi F, Carducci P, Mignani V, et al. Provocative hypothalamopituitary axis tests in severe head injury: correlations with severity and prognosis. *Crit Care Med*. 1998;26(8):1419-26. Epub 1998/08/26.
129. Popovic V, Leal A, Micic D, Koppeschaar HP, Torres E, Paramo C, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet*. 2000;356(9236):1137-42. Epub 2000/10/13.
130. Casanueva FF, Castro AI, Micic D, Kelestimur F, Dieguez C. New guidelines for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Hormone research*. 2009;71 Suppl 1:112-5. Epub 2009/01/30.
131. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2105-11. Epub 2006/03/09.
132. Tanriverdi F, Agha A, Aimaretti G, Casanueva FF, Kelestimur F, Klose M, et al. Manifesto for the current understanding and management of traumatic brain injury-induced hypopituitarism. *Journal of endocrinological investigation*. 2011;34(7):541-3. Epub 2011/06/24.
133. Cernak I, Savic VJ, Lazarov A, Joksimovic M, Markovic S. Neuroendocrine responses following graded traumatic brain injury in male adults. *Brain Inj*. 1999;13(12):1005-15. Epub 2000/01/11.
134. Agha A, Thompson CJ. High risk of hypogonadism after traumatic brain injury: clinical implications. *Pituitary*. 2005;8(3-4):245-9. Epub 2006/02/14.

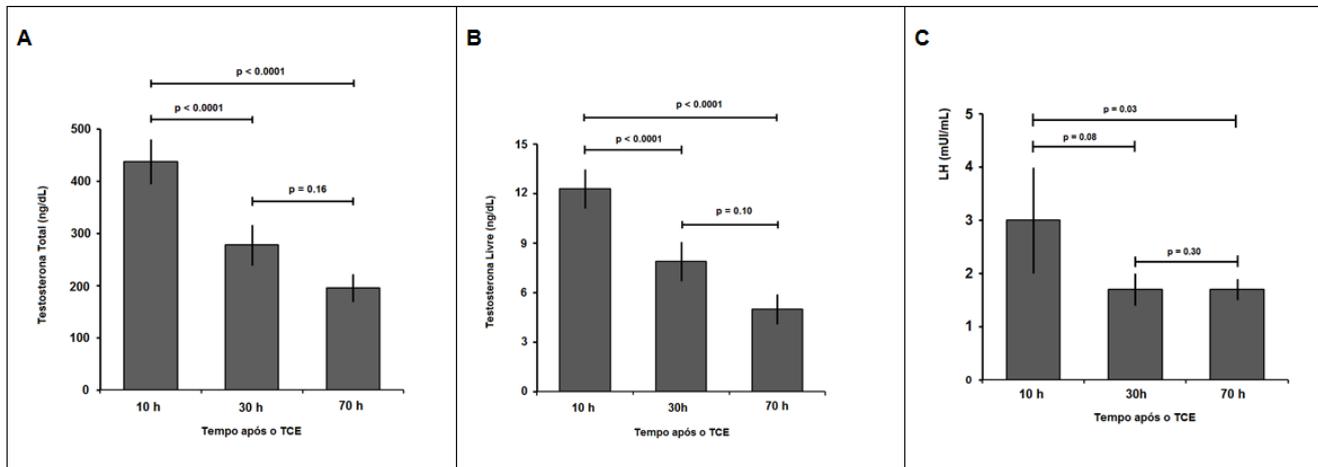


Figura 2 - Níveis plasmáticos de testosterona total (A), testosterona livre calculada (B) e LH (C) dosados em homens 10 horas (IQ 6 – 18), 30 horas (IQ 22 – 37) e 70 horas (IQ 55 – 78) após o TCE grave. A testosterona total, testosterona livre calculada e LH diminuíram significativamente depois do TCE.

Tabela 1 - Variáveis clínicas, demográficas, radiológicas e neurocirúrgicas de acordo com a mortalidade hospitalar.

Variável	Todos pacientes n = 60 (%)	Desfecho		OR bruto para óbito (IC 95%)	p Value
		Sobreviventes n = 40 (66,7%)	Óbitos n = 20 (33,3%)		
Idade					
Média (± DP)	34,8 (±15,4)	34,4 (±15,4)	35,8 (±15,8)		
18 a 44 anos	42 (70,0)	29 (72,5)	13 (65,0)	1,0	
>44 anos	18 (30,0)	11 (27,5)	7 (35,0)	1,4 (0,5-4,5)	0,55
Classificação de Marshall ^a					
Lesão tipo I	3 (5,2)	2 (5,3)	1 (5,0)	1,0	
Lesão tipo II	14 (24,1)	12 (31,6)	2 (10,0)	0,3 (0,02-5,6)	0,45
Lesão tipo III	8 (13,8)	5 (13,2)	3 (15,0)	1,2 (0,07-19,6)	0,90
Lesão tipo IV	6 (10,3)	4 (10,5)	2 (10,0)	1,0 (0,05-18,9)	1,0
Lesão de massa evacuada	13 (22,4)	7 (18,4)	6 (30,0)	1,7 (0,1-23,9)	0,67
Lesão não evacuada	14 (24,1)	8 (21,1)	6 (30,0)	1,5 (0,1-20,7)	0,76
Hemorragia Subaracnoide ^b					
Não	22 (41,5)	17 (45,9)	5 (31,3)	1,0	
Sim	31 (58,5)	20 (54,1)	11 (68,8)	0,5 (0,2-1,9)	0,32
Trauma associado ^c					
Sim	11 (19,0)	7 (17,9)	4 (21,1)	1,0	
Não	47 (81,0)	32 (82,1)	15 (78,9)	0,8 (0,2-3,3)	0,78
Escala de Coma de Glasgow na admissão					
≥ 5	34 (56,7)	27 (67,5)	7 (35,0)	1,0	
< 5	26 (43,3)	13 (32,5)	13 (65,0)	3,9 (1,2-12,0)	0,02
Pupilas na admissão ^d					
Isocóricas	33 (55,9)	27 (67,5)	6 (31,6)	1,0	
Anormais	26 (44,1)	13 (32,5)	13 (68,4)	4,5 (1,4-14,5)	0,01

^a Classificação tomográfica de Marshall não foi realizada em 2 pacientes; ^b Presença de hemorragia subaracnoide não foi avaliada em 7 pacientes; ^c Presença de trauma associado (torácico / abdominal) não foi confirmada em 2 pacientes; ^d Pupila não foi confirmada em 1 paciente.

Tabela 2 - Níveis hormonais na fase aguda de acordo com o tempo após o TCE grave.

Hormônios	Mediana de tempo após o TCE (IQ 25-75)	
	10 (6 – 18) horas (n = 51 a 57)	30 (22 – 37) horas n = (51 a 55)
T4 livre (normal = 0,89 – 1,76 ng/dL)	n = 55	n = 54
Normal	42 (76,4)	34 (63,0)
Baixo	13 (26,6)	20 (37,0)
TSH (normal = 0,4 – 4,0 µIU/mL)	n = 57	n = 55
Baixo	28 (49,1)	29 (52,7)
Normal	29 (50,9)	26 (47,3)
Cortisol (normal = 5,0 – 25,0 µg/dL)	n = 51	n = 51
Baixo	06 (11,8)	11 (21,6)
Normal	20 (39,2)	28 (54,9)
Alto	25 (49,0)	12 (23,5)
LH (normal = 0,8 – 7,6 mUI/mL)	n = 57	n = 54
Baixo	21 (36,8)	23 (41,8)
Normal	33 (57,9)	31 (56,4)
Alto	03 (5,3)	00 (0,0)
FSH (normal = 0,7 – 11,1 mUI/mL)	n = 55	n = 54
Baixo	01 (1,8)	07 (13,0)
Normal	53 (96,4)	47 (87,0)
Alto	01 (1,8)	nenhum
Testosterona total (normal = 241,0 – 827,0 ng/dL)	n = 52	n = 52
Baixo	33 (63,5)	38 (73,1)
Normal	19 (36,5)	14 (26,9)
GH (normal < 1,0 ng/mL)	n = 55	n = 54
Normal	19 (34,5)	18 (33,3)
Alto	36 (65,5)	36 (67,7)
IGF1 (varia de acordo com a idade)	n = 57	n = 55
Normal	33 (57,9)	25 (45,5)
Baixo	24 (42,1)	30 (54,5)

IQ = Interquartil varia de 25 a 75%.

Tabela 3 - Associação entre níveis hormonais na mediana de tempo de 10 (IQ 6 – 18) horas após o TCE grave e a mortalidade hospitalar.

Variável	Todos pacientes n = 60 (%)	Desfecho		OR bruto para óbito (IC 95%) ^a	Nível de p
		Sobreviventes n = 40 (66,7%)	Óbitos n = 20 (33,3%)		
T4 livre ^b	n = 55	n = 36	n = 19		
Normal	42 (76,4)	29 (80,6)	13 (68,4)	1,0	
Baixo	13 (23,6)	7 (19,4)	6 (31,6)	1,9 (0,5-6,8)	0,32
TSH ^c	n = 57	n = 38	n = 19		
Baixo	28 (49,1)	21 (55,3)	7 (36,8)	1,0	
Normal	29 (50,9)	17 (44,7)	12 (63,2)	2,1 (0,7 – 6,6)	0,18
Cortisol ^d	n = 51	n = 33	n = 18		
Normal ou Baixo	26 (51,0)	19 (57,6)	7 (38,9)	1,0	
Alto	25 (49,0)	14 (42,4)	11 (61,1)	2,1 (0,7-6,9)	0,20
LH ^e	n = 57	n = 38	n = 19		
Baixo	21 (36,8)	18 (47,4)	3 (31,6)	1,0	
Normal ou Alto	36 (63,2)	20 (52,6)	16 (68,4)	4,8 (1,2 – 19,2)	0,03
FSH ^f	n = 55	n = 36	n = 19		
Normal ou Alto	54 (98,2)	35 (97,2)	19 (94,7)	N.A.	
Baixo	1 (1,8)	1 (2,8)	0	N.A.	0,65 ^j
Testosterona total ^g	n = 52	n = 34	n = 18		
Baixo	19 (36,5)	15 (44,1)	4 (22,2)	1,0	
Normal	33 (63,5)	19 (55,9)	14 (77,8)	2,8 (0,7 – 10,1)	0,12
GH ^h	n = 55	n = 36	n = 19		
Normal	19 (34,5)	13 (36,1)	6 (31,6)	1,0	
Alto	36 (65,5)	23 (63,9)	13 (68,4)	1,2 (0,4-4,0)	0,74
IGF1 ⁱ	n = 57	n = 38	n = 19		
Normal	33 (57,9)	22 (57,9)	11 (57,9)	1,0	
Baixo	24 (42,1)	16 (42,1)	8 (42,1)	1,0 (0,3-3,1)	1,0

^a Regressão Logística Binária; ^b T4 livre não foi dosado em 5 pacientes; ^c TSH não foi dosado em 3 pacientes; ^d Cortisol não foi dosado em 9 pacientes; ^e LH não foi dosado em 3 pacientes; ^f FSH não foi dosado em 5 pacientes; ^g Testosterona total não foi dosada em 8 pacientes; ^h GH não foi dosado em 5 pacientes; ⁱ IGF-1 não foi dosado em 3 pacientes; ^j Comparação feita pelo teste do Qui-quadrado; N.A. = Não aplicável. Todas as falhas nas coletas e dosagens das amostras de sangue ocorreram ao acaso e não tem qualquer relação clínica ou laboratorial.

Tabela 4 - Regressão logística múltipla mostrando a tendência para a associação independente entre níveis de LH na mediana de tempo de 10 (IQ 6 – 18) horas após o TCE grave e a mortalidade hospitalar dos pacientes.

Variável	Todos pacientes <i>n</i> = 60 (%)	Desfecho		OR bruto para óbito (IC 95%)	Nível de <i>p</i>	OR ajustado para óbito (IC 95%)	Nível de <i>p</i>
		Sobreviventes <i>n</i> = 40 (66,7%)	Óbitos <i>n</i> = 20 (33,3%)				
ECG na admissão							
≥ 5	34 (56,7)	27 (67,5)	7 (35)	1,0		1,0	
< 5	26 (43,3)	13 (32,5)	13 (65)	3,9 (1,2-12,0)	0,02	4,5 (1,2 – 17,0)	0,03
Pupilas na admissão							
Isocóricas	33 (55,9)	27 (67,5)	6 (31,6)	1,0		1,0	
Anormais	26 (44,1)	13 (32,5)	13 (68,4)	4,5 (1,4-14,5)	0,01	4,1 (1,1 – 15,4)	0,04
LH							
Baixo	21 (36,8)	18 (47,4)	3 (31,6)	1,0		1,0	
Normal ou Alto	36 (63,2)	20 (52,6)	16 (68,4)	4,8 (1,2 – 19,2)	0,03	3,7 (0,8 – 16,3)	0,08

Tabela 5 - Associação entre níveis hormonais na mediana de tempo de 30 (IQ 22 – 37) horas após o TCE grave e a mortalidade hospitalar.

Variável	Todos pacientes n = 60 (%)	Desfecho		OR bruto para óbito (IC 95%) ^a	Nível de p
		Sobreviventes n = 40 (66,7%)	Óbitos n = 20 (33,3%)		
T4 livre ^b	n = 54	n = 36	n = 18		
Normal	34 (63)	25 (69,4)	9 (50)	1,0	
Baixo	20 (37)	11 (30,6)	9 (50)	2,3 (0,7-7,3)	0,17
TSH ^c	n = 55	n = 36	n = 19		
Baixo	29 (52,7)	20 (55,6)	9 (47,4)	1,0	
Normal	26 (47,3)	16 (44,4)	10 (52,6)	1,4 (0,5-4,2)	0,56
Cortisol ^d	n = 51	n = 34	n = 17		
Normal ou Baixo	39 (76,5)	28 (82,4)	11 (64,7)	1,0	
Alto	12 (23,5)	06 (17,6)	6 (35,3)	2,5 (0,7-9,6)	0,17
LH ^e	n = 55	n = 35	n = 20		
Baixo	23 (41,8)	19 (54,3)	4 (20)	1,0	
Normal ou Alto	32 (58,2)	16 (45,7)	16 (80)	4,8 (1,3-17,1)	0,02
FSH ^f	n = 54	n = 36	n = 18		
Baixo	7 (13)	6 (16,7)	1 (5,6)	1,0	
Normal ou Alto	47 (87)	30 (83,3)	17 (94,4)	3,4 (0,4-30,7)	0,27
Testosterona total ^g	n = 52	n = 34	n = 18		
Normal	14 (26,9)	9 (26,5)	5 (27,8)	1,0	
Baixo	38 (73,1)	25 (73,5)	13 (72,2)	1,0 (0,4-3,4)	0,97
GH ^h	n = 54	n = 36	n = 18		
Normal	18 (33,3)	14 (38,9)	4 (22,2)	1,0	
Alto	36 (66,7)	22 (61,1)	14 (77,8)	2,2 (0,6-8,2)	0,23
IGF1 ⁱ	n = 55	n = 36	n = 19		
Baixo	30 (54,5)	20 (55,6)	9 (47,4)	1,0	
Normal	25 (45,5)	16 (44,4)	10 (52,6)	1,1 (0,4-3,4)	0,84

^a Regressão Logística Binária; ^b T4 livre não foi dosado em 6 pacientes; ^c TSH não foi dosado em 5 pacientes; ^d Cortisol não foi dosado em 9 pacientes; ^e LH não foi dosado em 5 pacientes; ^f FSH não foi dosado em 6 pacientes; ^g Testosterona total não foi dosada em 8 pacientes; ^h GH não foi dosado em 6 pacientes ⁱ IGF-1 não foi dosado em 5 pacientes; Todas as falhas nas coletas e dosagens das amostras de sangue ocorreram ao acaso e não tem qualquer relação clínica ou laboratorial.

Tabela 6 - Regressão logística múltipla mostrando a tendência para a associação independente entre níveis de LH na mediana de tempo de 30 (IQ 22 – 37) horas após o TCE grave e a mortalidade hospitalar dos pacientes.

Variável	Todos pacientes n = 60 (%)	Desfecho		OR bruto para óbito (IC 95%)	Nível de p	OR ajustado para óbito (IC 95%)	Nível de p
		Sobreviventes n = 40 (66,7%)	Óbitos n = 20 (33,3%)				
ECG na admissão							
≥ 5	34 (56,7)	27 (67,5)	7 (35)	1,0		1,0	
< 5	26 (43,3)	13 (32,5)	13 (65)	3,9 (1,2-12,0)	0,02	4,3 (1,1 – 16,6)	0,03
Pupilas na admissão							
Isocóricas	33 (55,9)	27 (67,5)	6 (31,6)	1,0		1,0	
Anormais	26 (44,1)	13 (32,5)	13 (68,4)	4,5 (1,4-14,5)	0,01	4,9 (1,3 – 19,0)	0,02
LH							
Baixo	23 (41,8)	19 (54,3)	4 (20,0)	1,0		1,0	
Normal ou Alto	32 (58,2)	16 (45,7)	16 (80,0)	4,8 (1,3-17,1)	0,02	3,9 (0,9 – 16,7)	0,06

Tabela 7 - Associação entre hormônios do eixo gonadotrófico masculino na mediana de tempo de 70 (IQ 55 – 78) horas após o TCE grave e a mortalidade hospitalar.

Variável	Todos pacientes n = 60 (%)	Desfecho		OR bruto para óbito (95 CI) ^a	Nível de p
		Sobreviventes n = 40 (66,7%)	Óbitos n = 20 (33,3%)		
Testosterona Total, ng/dL (± SD) ^b	196 (±193)	204 (±207)	179 (±158)		
Normal	8 (16,3)	6 (17,6)	2 (13,3)	1,0	
Baixo	41 (83,7)	28 (82,4)	13 (86,7)	1,4 (0,2-7,9)	0,71
Testosterona Livre Calculada, ng/dL (± SD) ^c	5,0 (±6,0)	4,8 (±5,9)	5,5 (±6,6)		
Normal	8 (16,3)	5 (14,7)	3 (20)	1,0	
Baixo	41 (83,7)	29 (85,3)	12 (80)	1,5 (0,3-7,1)	0,65
LH, mIU/mL (± SD) ^d	1,7 (±2,3)	1,2 (±1,9)	2,9 (±2,8)		
Baixo	28 (52,8)	25 (31,6)	3 (20)	1,0	
Normal ou Alto	25 (47,2)	13 (68,4)	12 (80)	7,7 (1,8-32,2)	0,005

^a Regressão Logística Binária; ^b Testosterona Total não foi dosada em 11 pacientes na terceira amostra; ^c Testosterona Livre não foi calculada em 11 pacientes na terceira amostra; ^d LH não foi dosado em 7 pacientes na terceira amostra; Todas as falhas nas coletas e dosagens das amostras de sangue ocorreram ao acaso e não tem qualquer relação clínica ou laboratorial.

Tabela 8 - Regressão logística múltipla mostrando a associação independente entre níveis de LH na mediana de tempo de 70 (IQ 55 – 78) horas após o TCE grave e a mortalidade hospitalar dos pacientes.

Variável	Todos pacientes <i>n</i> = 60 (%)	Desfecho		OR bruto para óbito (IC 95%)	Nível de <i>p</i>	OR ajustado para óbito (IC 95%)	Nível de <i>p</i>
		Sobreviventes <i>n</i> = 40 (66,7%)	Óbitos <i>n</i> = 20 (33,3%)				
ECG na admissão							
$\Delta \frac{IV}{S}$	34 (56,7)	27 (67,5)	7 (35)	1,0		1,0	
$\Delta \frac{V}{S}$	26 (43,3)	13 (32,5)	13 (65)	3,9 (1,2-12,0)	0,02	5,1 (1,1 – 22,9)	0,03
Pupilas na admissão							
Isocóricas	33 (55,9)	27 (67,5)	6 (31,6)	1,0		1,0	
Anormais	26 (44,1)	13 (32,5)	13 (68,4)	4,5 (1,4-14,5)	0,01	3,2 (0,7 – 13,7)	0,12
LH							
Baixo	28 (52,8)	25 (65,8)	3 (20,0)	1,0		1,0	
Normal ou Alto	25 (47,2)	13 (34,2)	12 (80,0)	7,7 (1,8-32,2)	0,005	8,4 (1,7 – 41,2)	0,008

Tabela 9 - Associação independente entre testosterona total e sintomas psiquiátricos e qualidade de vida de 20 homens após 14 meses do TCE grave.

Sintomas psiquiátricos e avaliação da qualidade de vida	Coefficiente B	Coefficiente "r"	r ²	Nível de "p"
Variáveis psiquiátricas				
HADS domínio da ansiedade		0,38	0,14	
Constante	2,10			0,86
Testosterona total	- 0,01			0,67
HADS domínio da depressão		0,56	0,32	
Constante	-10,10			0,32
Testosterona total	0,00			0,99
Escala Beck		0,36	0,13	
Constante	1,30			0,96
Testosterona total	- 0,01			0,75
BPRS		0,06	0,00	
Constante	3,20			0,78
Testosterona total	0,00			0,96
AES		0,32	0,10	
Constante	18,90			0,37
Testosterona total	0,02			0,35
SF36 domínio da qualidade de vida				
Capacidade funcional		0,57	0,32	
Constante	0,65			0,99
Testosterona total	0,09			0,09
Limitação por aspectos físicos		0,37	0,14	
Constante	41,80			0,65
Testosterona total	0,06			0,53
Dor		0,49	0,24	
Constante	41,00			0,52
Testosterona total	0,07			0,25
Estado geral de saúde		0,40	0,16	
Constante	68,80			0,13
Testosterona total	0,02			0,72
Vitalidade		0,40	0,16	
Constante	82,49			0,11
Testosterona total	0,01			0,94
Aspectos sociais		0,63	0,40	
Constante	163,44			0,03
Testosterona total	-0,01			0,90
Aspectos emocionais		0,60	0,36	
Constante	102,82			0,28
Testosterona total	0,04			0,68
Saúde mental		0,37	0,14	
Constante	87,45			0,19
Testosterona total	0,02			0,81

AES = Apathy Evaluation Scale; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; HADS = Hospital Depression and Anxiety Scale; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey. Idade, nível educacional, Escala de Coma de Glasgow e exames de pupilas da admissão foram corrigidos na análise da regressão logística linear múltipla.

Tabela 10 - Associação independente entre testosterona total e cognição de 20 homens após 14 meses do TCE grave.

Avaliação Neuropsicológica	Coefficiente B	Coefficiente "r"	r²	Nível "p"
Linguagem				
Fluência – Letras		0,73	0,53	
Constante	7,43			0,64
Testosterona total	- 0,02			0,30
Fluência – Categórica		0,64	0,40	
Constante	17,67			0,03
Testosterona total	- 0,01			0,38
WAIS-III – Vocabulário		0,72	0,52	
Constante	2,87			0,86
Testosterona total	0,00			0,99
Memória				
RAVLT – Total		0,40	0,16	
Constante	59,55			0,02
Testosterona total	- 0,02			0,36
RAVLT – Retenção		0,35	0,12	
Constante	6,22			0,06
Testosterona total	-0,01			0,66
RAVLT – Tardio		0,00	0,00	
Constante	13,30			0,16
Testosterona total	0,00			0,97
WMS-III – Memória lógica, 1a evocação		0,57	0,33	
Constante	26,33			0,05
Testosterona total	0,01			0,70
WMS-III – Memória Lógica I		0,57	0,33	
Constante	35,65			0,08
Testosterona total	0,01			0,60
WMS-III – Memória Lógica II		0,59	0,34	
Constante	36,92			0,04
Testosterona total	-0,00			0,93
WMS-III – Reprodução Visual I		0,39	0,15	
Constante	123,0			0,02
Testosterona total	-0,04			0,42
WMS-III – Reprodução Visual II		0,19	0,04	
Constante	42,60			0,42
Testosterona total	-0,01			0,87
WMS-III – Reprodução Visual Reconhecimento		0,42	0,17	
Constante	42,66			0,00
Testosterona total	-0,00			0,92
Atenção, concentração, controle mental				
WAIS-III–Span de dígitos		0,36	0,13	
Constante	15,51			0,03
Testosterona total	0,00			0,96
Raciocínio verbal				
WAIS-III – Similaridades		0,55	0,30	
Constante	4,77			0,60
Testosterona total	0,01			0,54
Habilidades motoras e visuo-espaciais				
WAIS-III – Desenho de cubos		0,30	0,09	
Constante	55,36			0,21
Testosterona total	-0,01			0,74

RAVLT= Rey Auditory Verbal Learning Test; WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale; WMS = Wechsler Memory Scale. Idade, nível educacional, Escala de Coma de Glasgow e exames de pupilas da admissão foram corrigidos na análise da regressão logística linear múltipla.

APÊNDICE A – Protocolo de coleta – TCE – CeNAP – UFSC

ADMISSÃO (Primeira Coleta):			
Nome:	Idade:	Sexo:	Registro:
Data do Trauma:		Hora do Trauma:	
Causa do Trauma:		Atendimento Pré-Hospitalar	
Data da Coleta:		Hora da Coleta:	
Data da Admissão UTI:		Hora da Admissão UTI:	
Neurocirurgia:		Tempo de Neurocirurgia:	
PA:	Pulso:	Freq. Resp.:	
Se Ventilação Mecânica: () FR () FiO ₂ () PEEP			
Gasometria Arterial: pH:			O ₂ CN (litro/min):
PCO ₂ :	HCO ₃ :	Sat O ₂ :	
PO ₂ :	Sódio:	Potássio:	
Hemograma:Ht:		Plaquetas:	
Hb:			
Leucócitos:			
Segmentos:			
Uréia:		Creatinina:	
Pupilas () isocóricas () mióticas () anisocóricas () midriáticas			
Escala Glasgow: () abertura ocular () comandos () resposta motora			

SEGUNDA COLETA(24 HORAS APÓS ADMISSÃO):			
Nome:	Idade:	Sexo:	Registro
Data da Coleta:		Hora da Coleta:	
PA:	Pulso:	Freq. Resp.:	
Se Ventilação Mecânica: ()FR		()FiO ₂	()PEEP
Gasometria Arterial:	pH: PCO ₂ : PO ₂ :	O ₂ CN (litro/min): HCO ₃ : SatO ₂ :	
Glicemia:	Sódio:	Potássio:	
Hemograma:Ht	Hb Leucócitos: Segmentados:	Plaquetas:	
Uréia:	Creatinina:		
Pupilas:()isocóricas ()mióticas ()anisocóricas ()midriáticas			
Escala Glasgow:() abertura ocular () comandos () resposta motora			
TERCEIRA COLETA (72 HORAS APÓS ADMISSÃO):			
Nome:	Idade:	Sexo:	Registro:
Data da Coleta:		Hora da Coleta:	
PA:	Pulso:	Freq. Resp.:	
Se Ventilação Mecânica: ()FR		()FiO ₂	()PEEP
Gasometria Arterial:	pH: PCO ₂ :	O ₂ CN(litro/min): HCO ₃ :	
PO ₂ :	Sat O ₂ :	Potássio:	
Glicemia:	Sódio:	Plaquetas:	
Hemograma:Ht:	Hb: Leucócitos: Segmentados:		
Uréia:	Creatinina:		
Pupilas:() isocóricas () mióticas () anisocóricas () midriáticas			
Escala Glasgow:() abertura ocular () comandos () resposta motora			

INFORMAÇÕES GERAIS:

Nome:

Idade:

Sexo:

Registro:

Endereço:

Bairro:

Cidade/CEP:

Telefone:

Trauma Associado: () sim () não

() tórax () abdome () coluna cervical

() coluna tóraco lombar () membros () face

Tomografia na Admissão (Marshall):

H.S.A. () sim () não

Tipo de massa: () hematoma extra-dural

() hematoma subdural

() hematoma infra-parenquimatoso

Recebeu reposição de volume na admissão: () sim () não retirada:

Transfundido: () sim () não Data:

Monitorização PIC: () sim () não Data início: Data Retirada:

Ventilação Mecânica: () sim () não Data início: Data Retirada:

Traqueostomia: () sim () não Data:

Coma Induzido: () sim () não Data início: Data Retirada:

Infecção Respiratória: () sim () não Insuficiência Renal: () sim () não

Sepsis: () sim () não Infecção Urinária: () sim () não

S.A.R.A.: () sim () não P.C.R.: () sim () não Data: Hora:

Sangue Bulbo-jugular: () sim () não Data:

Droga Vasostiva: () sim () não Data início: Data Retirada:

Óbito: () sim () não

Data de alta da UTI:

Data de alta do Hospital:

APÊNDICE B – Produção Científica no período do Doutorado**Artigos relacionados aos resultados da tese:**

1. **Hohl A**, Ronsoni MF, van de Sande-Lee S, Vieira FCF, Schwarzbald ML, Diaz AP, Walz R. Androgens, Male Hypogonadism and Traumatic Brain Injury. Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases, 2014, 4, 13-23. doi: 10.4236/ojemd.2014.41002

2. **Hohl A**, Ronsoni MF, Debona R, Ben J, Schwarzbald ML, Diaz AP, de Oliveira Thais MER, Linhares MN, Latini A, Prediger RD, Dal Pizzol F, Walz R. Role of hormonal levels on hospital mortality for male patients with severe traumatic brain injury. Submetido e em primeira revisão – Brain Injury 2014.

3. **Acute and chronic levels of gonadotrophic hormones and the prognosis of male patients with severe traumatic brain injury.** Submetido – Curr Neurovasc Res, 2014.

Demais artigos publicados no período:

1. Pinto HF, Weber TR, Rohr JF, Linhares RMM, Coral MHC, **Hohl A**. Avaliação somatotrófica tardia em pacientes adultos que sofreram traumatismo crânio-encefálico grave. Arquivos Catarinenses de Medicina 2010: número 4, volume 39, 68-72.

2. Sigwalt A R, Budde H, Helmich I, Glaser V, Ghisoni K, Lanza S, Cadore E L, Lhulier F L R, De Bem A F, **Hohl A**, Guglielmo G A, Latini A. Molecular aspects involved in swimming exercise training reducing anhedonia in a rat model of depression. Neuroscience 2011 Sep 29;192:661-74.

3. Remor AP, de Matos FJ, Ghisoni K, da Silva TL, Eidt G, Búrigo M, de Bem AF, Silveira PC, de León A, Sanchez MC, **Hohl A**, Glaser V, Gonçalves CA, Quincozes-Santos A, Borba Rosa R, Latini A. Differential effects of insulin on peripheral diabetes-related changes in mitochondrial bioenergetics: involvement of advanced glycosylated end products. Biochim Biophys Acta. 2011 Nov;1812(11):1460-71.

4. **Hohl A**, Gullo JS, Silva CCP, Bertotti MM, Felisberto F, Nunes JC, Souza B, Petronilho F, Soares FMS, Prediger R, Dal Pizzol F, Linhares MN, Walz R. Plasma levels of oxidative stress biomarkers and Hospital Mortality in Severe Head Injury: a Multivariate Analysis. *J Crit Care*. 2012 Oct;27(5):523.e11-9. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.06.007. Epub 2011 Jul 30.
5. Diaz AP, Schwarzbald ML, Thais ME, **Hohl A**, More M, Schmoeller R, Nunes JC, Prediger RD, Linhares MN, Guarnieri R, Walz R. Psychiatric disorders and health-related quality of life after severe traumatic brain injury - a prospective study. *J Neurotrauma*. 2012 Apr 10;29(6):1029-37.
6. Thais ME, Cavallazzi G, Schwarzbald ML, Diaz AP, Ritter C, Petronilho F, **Hohl A**, Prediger RD, Linhares MN, Pizzol FD, Walz R. Plasma levels of oxidative stress biomarkers and long-term cognitive performance after severe head injury. *CNS Neurosci Ther*. 2012 Jul;18(7):606-8. doi: 10.1111/j.1755-5949.2012.00346.x.
7. de Oliveira Thais ME, Cavallazzi G, Formolo DA, de Castro LD, Schmoeller R, Guarnieri R, Schwarzbald ML, Diaz AP, **Hohl A**, Prediger RD, Mader MJ, Linhares MN, Staniloiu A, Markowitsch HJ, Walz R. Limited predictive power of hospitalization variables for long-term cognitive prognosis in adult patients with severe traumatic brain injury. *J Neuropsychol*. 2012 Nov 20. doi: 10.1111/jnp.12000
8. Diaz AP, Schwarzbald ML, de Oliveira Thais ME, Cavallazzi GG, Schmoeller R, Nunes JC, **Hohl A**, Guarnieri R, Linhares MN, Walz R. Personality changes and return-to-work after severe traumatic brain injury: a prospective study. In press: *Rev Bras Psiquiatr* 2013;x(x):x-x
9. Diaz AP, Schwarzbald ML, Guarnieri R, de Oliveira Thais ME, **Hohl A**, Linhares MN, Prediger RDS, Walz R. Post-traumatic amnesia and personality changes after severe traumatic brain injury: preliminary findings. Submitted to *Journal of Neurotrauma* 2013;x(x):x-x)
10. de Souza RL, de Oliveira Thais MER, Cavallazzi GG, Nau AL, Rodrigues GM, Schwarzbald ML, Diaz AP, **Hohl A**, Linhares MN, Prediger RDS, Walz R. Side of pupillary mydriasis in transtentorial herniation predicts the long-term cognitive prognosis in severe brain

injured patients. Submitted to Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2014.

Pôsteres apresentados em Congressos (publicados em anais):

AVALIAÇÃO GONADOTRÓFICA PRECOCE EM HOMENS ADULTOS QUE SOFRERAM TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE

- Trabalho apresentado na Sessão Pôster do 29º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia (CBEM), realizado de 04 a 07 de setembro de 2010, em Gramado/RS

- Trabalho apresentado na Sessão Pôster do 6º Congresso de Endocrinologia e Metabologia da Região Sul (ENDOSUL), realizado de 05 a 07 de julho de 2011, em Florianópolis/SC

- Na qualidade de Autor

LONG-TERM COGNITIVE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY: A PROSPECTIVE STUDY

- Trabalho apresentado na Sessão Pôster da II Reunião Anual do IBNeC (Instituto Brasileiro de Neuropsicologia e Comportamento), realizado de 13 a 15 de outubro de 2011, em Recife – PE

Trabalho premiado com a Menção Honrosa

- Trabalho apresentado na Sessão Pôster da X Jornada Catarinense de Psiquiatria, V Jornada do CEPSC, III Jornada do NUPSC, realizado de 02 e 03 de dezembro de 2011, em Florianópolis – SC

- Na qualidade de Co-Autor

ADMISSION PUPILLARY EXAMINATION IS ASSOCIATED WITH LONG-TERM COGNITIVE PROGNOSIS IN SEVERE BRAIN INJURED PATIENTS

- Trabalho apresentado na Sessão Pôster do 40 th Annual Meeting of International Neuropsychological Society, realizado de 15 a 18 de fevereiro de 2012, em Montreal – Canadá

- Na qualidade de Co-Autor

ACUTE HYPOGONADISM IN MALE PATIENTS WITH SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

- Trabalho apresentado na Sessão Pôster do 94rd Annual Meeting & Expo of The Endocrine Society, realizado de 23 a 26 de junho de 2012, no George R. Brown Convention em Houston/TX (USA)

Endocr Rev, Vol. 33 (03_MeetingAbstracts): SUN-69

- Na qualidade de Co-Autor

AVALIAÇÃO GONADOTRÓFICA PRECOCE EM HOMENS ADULTOS QUE SOFRERAM TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE

- Trabalho apresentado como Tema Oral do Encontro Gaúcho de Endocrinologia e XVI Encontro Gaúcho de Diabetes, realizado de 30 de setembro a 02 de outubro de 2011, em Porto Alegre/RS

Colocação: 1º lugar

- Na qualidade de Co-Autor

Androgens, Male Hypogonadism and Traumatic Brain Injury

Alexandre Hohl^{1,2*}, Marcelo Fernando Ronsoni^{1,2}, Simone van de Sande-Lee¹,
 Fábio Cavalcanti de Faria Vieira², Marcelo Libório Schwarzbald²,
 Alexandre Paim Diaz², Roger Walz^{1,2}

¹Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), Florianópolis, Brazil

²Centro de Neurociências Aplicadas (CeNap), Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), Florianópolis, Brazil

Email: alexandrehoehl@endocrino.org.br

Received December 22, 2013; revised January 10, 2014; accepted January 16, 2014

Copyright © 2014 Alexandre Hohl *et al.* This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. In accordance of the Creative Commons Attribution License all Copyrights © 2014 are reserved for SCIRP and the owner of the intellectual property Alexandre Hohl *et al.* All Copyright © 2014 are guarded by law and by SCIRP as a guardian.

ABSTRACT

Traumatic brain injury (TBI) is a worldwide public health problem. Populations with a growing number of vehicles are experiencing many traumas and accidents. The highest-risk group is young men. Significant advances in neurosurgery and intensive therapy have resulted in increased survival rates of TBI patients. These higher survival rates, in turn, have led to an increasingly higher number of patients with neurological, cognitive, clinical, and social problems. This lack of knowledge about TBI has been called by some “the silent epidemic”. In recent years, studies of patients with moderate and severe TBI are increasing. Glasgow Coma Scale ≤ 8 and abnormal pupils at admission are used to determine the prognosis of patients with moderate or severe TBI. Several biomarkers such as interleukins, thiobarbituric acid reactive species, and some hormones have been studied in an effort to aid prognosis. Testosterone plays a key role in men. Thus, an understanding of androgens in TBI is essential to follow these survivors of head trauma. This review will discuss the epidemiology of TBI, its association with male hypogonadism, and possible treatments.

KEYWORDS

Traumatic Brain Injury; Androgens; Male; Hypogonadism; Treatment

1. Introduction

The world population is growing rapidly. Similarly, the number of traffic accidents is also increasing. Unfortunately, public policies to reduce these accidents have not been efficient. As medicine improves, there are increasingly more survivors of traumatic brain injury (TBI). Patients with very peculiar characteristics arise: young men who have moderate or severe TBI. Many of them undergo long periods of stay in an intensive care unit.

In this context, analysis of the gonadotropic axis becomes important. The maintenance of androgens in adult men is very important. It seems that men who have had TBI are equally reliant on androgens and these hormones

can be fundamental in recovery, both physical and emotional.

2. Traumatic Brain Injury: An Epidemic

TBI is a concern in most countries regardless of the country's developmental state. It is a worldwide health problem because of its long-lasting disability, even in people with mild TBI. An in-depth knowledge of this disease may facilitate the development of rehabilitation services [1].

The real challenge involved in this knowledge is determining the number of people who suffer from TBI. Nowadays, most research articles are population-based epidemiological studies, consisting of emergency depart-

*Corresponding author.

Table 3. Hypogonadism in TBI acute phase.

Study	Number of patients	GCS score	Time to testing (months)	Gonadotropin deficiency (%)
Kelly and cols. [42]	22	3 - 15	Median 26	22.7
Lieberman and cols. [47]	70	N/A	Median 13	1.4
Agha and cols. [41]	102	3 - 13	Median 17	11.8
Aimaretti and cols. [48]	100	3 - 15	3	17.0
Bondanelli and cols. [43]	50	3 - 15	Range 12 - 64	14.0
Popovic and cols. [36]	67	9 - 13	Median 44	9.0
Leal-Cerro and cols. [37]	99	<8	>12	17.0
Aimaretti and cols. [35]	70	3 - 15	12	11.4
Schneider and cols. [38]	78	3 - 15	3 12	32.0 20.0
Tanriverdi and cols. [7]	52	3 - 15	12	7.7
Hermann and cols. [39]	76	<8	Range 4 - 47	17.0
Klose and cols. [44]	104	3 - 15	Median 13	2.0
Bavissety and cols. [45]	70	3 - 14	Range 6 - 9	10.5
Wachter and cols. [49]	53	3 - 15	Range 12 - 36	15.0
Berg and cols. [32]	246	3 - 15	Range 4 - 47	9.0
Kleindienst and cols. [27]	23	3 - 15	Range 24-36	0.0
Hohl and cols. [2]	30	3 - 8	Mean 48	9.1
Van der Eerden and cols. [50]	107	3 - 15	Range 3 - 30	6.5 (transient)
Krahulik and cols. [29]	89	3 - 14	12	26.0
Kokshoorn and cols. [51]	112	3 - 15	Median 36	0.9
Schneider and cols. [33]	825	3 - 15	≥5	9.0
Koslowski Moreau and cols. [40]	55	3 - 15	Mean 79	3.6
Wilkinson and cols. [52]	26	N/A	≥24	11.5
Baxter and cols. [53]	19	N/A	Range 2 - 48	0.2
Ulfarsson and cols. [54]	51	≤8	Range 48 - 120	3.9

GCS: Glasgow Coma Scale; N/A: not available.

and carbonyl increase significantly in the first 70 hours after severe TBI but are not independently associated with hospital mortality. The final model showed a higher adjusted odds ratio for death for patients with admission GCS scores lower than 5 compared with those patients with higher GCS scores. Abnormal pupils were also associated with higher mortality [63]. On the other hand, the measurements of plasma TBARS and carbonyl levels up to 70 hours after severe TBI are not useful biomarkers to predict the cognitive morbidity of patients with severe TBI [66].

Our group also investigated the mortality of 748 Brazilian patients with severe TBI (admission GCS score ≤8) treated in our intensive care unit, using a multiple logistic regression analysis. Age, CT findings, GCS score, pupil examination, and the presence of thoracic trauma at admission were independently associated with mortality at the time of discharge in Brazilian patients with severe TBI [67].

Cytokines have been shown to be involved in TBI. Elevated serum levels of IL-10 correlate significantly with GCS severity and are associated with hospital mortality in patients with severe TBI. Multiple logistic regression analysis showed that higher IL-10 levels (190 pg/mL) at 10 or 30 hours after TBI were 6 and 5 times, respectively, more frequently associated with hospital mortality than lower levels (<50 pg/mL), independent of age, GCS score, pupil reactions at admission, and associated trauma. Based on these data, serum IL-10 levels may be a useful marker for severe TBI prognosis [68].

TBI patients frequently suffer from long-term sequelae, which have personal, family, and social impacts [69,70]. The mechanisms and determinants of cognitive impairment following TBI are poorly understood. Psychiatric disorders (PDs) have been recognized as major components of TBI morbidity. A recent review of PDs and TBI has revealed that the literature about this theme is relatively vast but limited regarding unequivocal scientific evidence [12]. A prospective TBI-related psychiatric study following TBI showed a significant increase in the prevalence of major depressive disorder (MDD) and generalized anxiety disorder and a significant decrease in the prevalence of alcohol and cannabinoid abuse. The most frequent PDs following severe TBI were found to be MDD (30.3%) and personality changes (33.3%). In comparison with patients without personality changes, patients with personality changes experienced a decline in general health and impairments in physical and social functioning. Patients with MDD showed impairment in all domains of the Medical Outcomes Study's 36-item Short-Form Health Survey to determinate health-related quality of life compared with non-depressed patients [69].

Few studies have evaluated the association between

hospitalization variables and cognitive impairment after TBI. Thais *et al.* [66] analyzed prospectively the demographic and hospitalization variables of 234 consecutive patients with severe TBI ($GCS \leq 8$) and after correction for education and age distribution, the variables that are commonly associated with mortality or Glasgow Out-

come Scale including admission pupils' examination, Marshal CT Classification, and serum glucose showed a limited predictive power for long-term cognitive prognosis. Identification of clinical, radiological, and laboratory variables as well as new biomarkers independently associated with cognitive outcome remains an important

Table 4. The major routes of administration of androgens [75-83].

Oral Androgens	<ul style="list-style-type: none"> The use of prepared 17α-alkylated (flumetazona and methyltestosterone) should not be prescribed for its high rate of hepatotoxicity. The ester testosterone undecanoate (40 to 80 mg, 2 - 3 times daily) is the only effective as oral administration due to their absorption via the lymphatic system thus minimizing the side effects of its use. Disadvantages: multiple daily doses and variability in serum hormone. Not been approved for use in the United States of America (USA).
Transdermal Androgens	<ul style="list-style-type: none"> Present in the form of gels, adhesives and non-scrotal scrotal.
Testosterone gel (1%):	<ul style="list-style-type: none"> Hydroalcoholic formulation, applied in doses of 50 to 100 mg per day applicable in the body region with low hairiness. Practical and with good tolerability, allowing flexibility in dose with few side effects, mostly limited to local irritation. Disadvantages: potential transfer of the gel to partner through direct contact with skin.
Testosterone topical solution (2%) applied to the axillae:	<ul style="list-style-type: none"> A nonocclusive topical formulation administered to the axillae with an applicator instead of the hands. About 5% - 10% of the testosterone applied to the axilla is absorbed and appears in serum.
Transdermal patches:	<ul style="list-style-type: none"> Both scrotal as not scrotal should be applied once daily at night. Easy application and ready interrupt if necessary. Less tolerated the gel due to the high rate of local irritation. Need by an area devoid of for adhesion. The application can provide scrotal testicular atrophy light.
Androgens Injectables:	<ul style="list-style-type: none"> Oil formulations which allow increased dosing interval and the prolongation of the action of testosterone derivative.
Testosterone cypionate (200 mg ampoules):	<ul style="list-style-type: none"> Oil formulation safely administered intramuscularly. Elevates serum testosterone levels, reaching a peak serum rapidly around the first 2 - 5 days with mean nadir around the 15 - 20 days. Allows doses are administered at intervals ranging from 2 to 4 weeks, depending on the clinical response of the patient. Advantage: fewer applications, low cost and easy access. Disadvantage: not mimic physiological hormonal cycle, with supraphysiological levels achieved in the first days after application.
Testosterone esters (ampoules containing 250 mg of 4 esters: propionate, phenylpropionate, testosterone decanoate and isocaproate):	<ul style="list-style-type: none"> Oil formulation safely administered intramuscularly. The mixture of four kinds of testosterone esters with proportions and different peaks of activity confers hormone peaks at different times. Try to avoid peak supraphysiological initial cycle and promote a closer to normal. The advantages and disadvantages are similar to testosterone cypionate.
Undecylate (or undecanoate) Testosterone (ampoules 1000 mg):	<ul style="list-style-type: none"> Oil formulation and administration intramuscularly, using as the castor oil vehicle. Shows no peak action and its action is longer, keeping close to physiological levels for a period of 10 to 14 weeks. At the time of the first application range for the second dose should be 6 weeks and has settled down after a mean interval between doses of 12 weeks, individually adjusted according to clinical response and laboratory. Advantages: mimicry to normal hormonal cycle, longer duration of action of application and convenience in dosing. Disadvantage: high cost.
Androgens subcutaneous	<ul style="list-style-type: none"> In the form of pellets are implanted subcutaneously. The dose and regimen vary with the formulation used, but generally have duration of action of about 3 to 6 months and the dose varies between 150 and 450 mg. Disadvantages: local complications, discomfort, infection at the site of application and the possibility of extrusion of the <i>pellet</i>. Advantage: Dosage of long-term use.
Adhesive oral	<ul style="list-style-type: none"> Gum formulation (30 mg) applicable twice a day.

challenge for further work involving severe TBI patients.

Man with moderate or severe TBI is a complex patient. Besides hormonal issue, all knowledge of clinical, emotional and social variables increase the chance of recovery and decrease the morbidity of these men.

7. Treatment of Hypogonadism after TBI

The main goal of treatment of patients with hypogonadism is the reestablishment of sexual function and its subsequent maintenance, along with the secondary sexual characteristics and sexual extra effect of androgens (bone mineral density, muscle hypertrophy, and wellness, among others) [71-73].

Testosterone substitution is necessary in all hypogonadal patients, because androgen deficiency causes slight anemia, changes in coagulation parameters, decreased bone density, muscle atrophy, regression of sexual function, and alterations in mood and cognitive abilities. There is no universal agreement regarding target levels of replacement therapy, but most physicians aim for the mid to upper normal range [74]. Major routes of administration of androgens (Table 4) include the following:

During treatment monitoring of testosterone levels, PSA and hematocrit is advised [75].

If fertility is desired, spermatogenesis can be initiated and maintained by clomiphene, gonadotropin therapy, conventionally in the form of human chorionic gonadotropin (hCG) and human menopausal gonadotropin (hMG) or, more recently, purified or recombinant FSH [84]. Apart from this option, patients with disorders at the hypothalamic level can be stimulated with pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH). Both treatment modalities have to be administered on average for 7 - 10 months until pregnancy is achieved. In individual cases, treatment may be necessary for up to 46 months [84].

8. Conclusion

Each year, the number of publications on TBI in the medical literature increases. As young men are the most affected population, it is essential to understand the functioning of TBI in this population. The male gonadal axis is affected in acute severe TBI and may represent a cause of late-onset hypogonadism. The treatment of patients with TBI and evolved hypogonad is misimportant for their recovery.

Disclosure Statement

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

This work was supported by grants from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

(CNPq), Fundação de Apoio à Pesquisa Científica e Tecnológica do Estado de Santa Catarina (FAPESC). Programa de Apoio a Núcleos de Excelência—PRONEX (NENASC project) and Programa Pesquisas para o SUS—PPSUS.

REFERENCES

- [1] N. Andelic "The Epidemiology of Traumatic Brain Injury," *The Lancet Neurology*, Vol. 12, No. 1, 2013, pp. 28-29. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70294-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70294-6)
- [2] A. Hohl, T. L. Mazzuco, M. H. Coral, M. Schwarzbold and R. Walz, "Hypogonadism after Traumatic Brain Injury," *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, Vol. 53, No. 8, 2009, pp. 908-914. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000800003>
- [3] D. J. Thurman, C. Alverson, K. A. Dunn, J. Guerrero and J. E. Sniezek, "Traumatic Brain Injury in the United States: A Public Health Perspective," *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, Vol. 14, No. 6, 1999, pp. 602-615. <http://dx.doi.org/10.1097/00001199-199912000-00009>
- [4] F. Tagliaferri, C. Compagnone, M. Korsic, F. Servadei and J. Kraus, "A Systematic Review of Brain Injury Epidemiology in Europe," *Acta Neurochirurgica (Wien)*, Vol. 148, No. 3, 2006, pp. 255-268. <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-005-0651-y>
- [5] R. N. R. Fernandes and M. Silva, "Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Brazil," *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia*, Vol. 32, No. 3, 2013, pp. 136-142.
- [6] R. J. Urban, "Hypopituitarism after Acute Brain Injury," *Growth Hormone & IGF Research*, 2006, Vol. 16, Supplement A, pp. S25-S29.
- [7] F. Tanriverdi, H. Senyurek, K. Unluhizarci, A. Selcuklu, F. F. Casanueva and F. Kelestimur, "High Risk of Hypopituitarism after Traumatic Brain Injury: A Prospective Investigation of Anterior Pituitary Function in the Acute Phase and 12 Months after Trauma," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 91, No. 6, 2006, pp. 2105-2111. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2476>
- [8] F. Tanriverdi, H. Ulutabanca, K. Unluhizarci, A. Selcuklu, F. F. Casanueva and F. Kelestimur, "Pituitary Functions in the Acute Phase of Traumatic Brain Injury: Are They Related to Severity of the Injury or Mortality?" *Brain Injury*, Vol. 21, No. 4, 2007, pp. 433-439. <http://dx.doi.org/10.1080/026990507013111083>
- [9] A. Agha and C. J. Thompson, "High Risk of Hypogonadism after Traumatic Brain Injury: Clinical Implications," *Pituitary*, Vol. 8, No. 3-4, 2005, pp. 245-249. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-005-3463-4>
- [10] M. O. van Aken and S. W. Lamberts, "Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism: An Update," *Pituitary*, Vol. 8, No. 3-4, 2005, pp. 183-191. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-006-6039-z>
- [11] S. Deb, I. Lyons, C. Koutzoukis, I. Ali and G. McCarthy, "Rate of Psychiatric Illness 1 Year after Traumatic Brain Injury," *The American Journal of Psychiatry*, Vol. 156,

- No. 3, 1999, pp. 374-378.
- [12] M. Schwarzbald, A. Diaz, E. T. Martins, A. Rufino, L. N. Amante, M. E. Thais, *et al.*, "Psychiatric Disorders and Traumatic Brain Injury," *Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Vol. 4, No. 4, 2008, pp. 797-816.
 - [13] J. W. Tomlinson, N. Holden, R. K. Hills, K. Wheatley, R. N. Clayton, A. S. Bates, *et al.*, "West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group, "Association between Premature Mortality and Hypopituitarism," *Lancet*, Vol. 357, No. 9254, 2001, pp. 425-431.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04006-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04006-X)
 - [14] V. Gasco, F. Prodam, L. Pagano, S. Grotto, S. Belcastro, P. Marzullo, *et al.*, "Hypopituitarism Following Brain Injury: When Does It Occur and How Best to Test?" *Pituitary*, Vol. 15, No. 1, 2012, pp. 20-24.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-010-0235-6>
 - [15] T. P. Young, H. M. Hoaglin and D. T. Burke, "The Role of Serum Testosterone and TBI in the In-Patient Rehabilitation Setting," *Brain Injury*, Vol. 21, No. 6, 2007, pp. 645-649. <http://dx.doi.org/10.1080/02699050701210426>
 - [16] N. E. Carlson, L. A. Brenner, M. E. Wierman, C. Harrison-Felix, C. Morey, S. Gallagher, *et al.*, "Hypogonadism on Admission to Acute Rehabilitation Is Correlated with Lower Functional Status at Admission and Discharge," *Brain Injury*, Vol. 23, No. 4, 2009, pp. 336-344.
<http://dx.doi.org/10.1080/02699050902788535>
 - [17] R. Clapauch, D. J. Braga, L. P. Marinheiro, S. Buksman and Y. Schrank, "Risk of Late-Onset Hypogonadism (Andropause) in Brazilian Men over 50 Years of Age with Osteoporosis: Usefulness of Screening Questionnaires," *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, Vol. 52, No. 9, 2008, pp. 1439-1447.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000900006>
 - [18] E. Ghigo, B. Masel, G. Aimaretti, J. Leon-Carrion, F. F. Casanueva, M. R. Dominguez-Morales, *et al.*, "Consensus Guidelines on Screening for Hypopituitarism Following Traumatic Brain Injury," *Brain Injury*, Vol. 19, No. 9, 2005, pp. 711-724.
<http://dx.doi.org/10.1080/02699050400025315>
 - [19] M. Lorenzo, R. Peino, A. I. Castro, M. Lage, V. Popovic, C. Dieguez, *et al.*, "Hypopituitarism and Growth Hormone Deficiency in Adult Subjects after Traumatic Brain Injury: Who and When to Test," *Pituitary*, Vol. 8, No. 3-4, 2005, pp. 233-237.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-006-6046-0>
 - [20] N. E. Kokshoorn, M. J. Wassenaar, N. R. Biermasz, F. Roelfsema, J. W. Smit, J. A. Romijn, *et al.*, "Hypopituitarism Following Traumatic Brain Injury: Prevalence Is Affected by the Use of Different Dynamic Tests and Different Normal Values," *European Journal of Endocrinology*, Vol. 162, No. 1, 2010, pp. 11-18.
<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-09-0601>
 - [21] J. Feibel, M. Kelly, L. Lee and P. Woolf, "Loss of Adrenocortical Suppression after Acute Brain Injury: Role of Increased Intracranial Pressure and Brain Stem Function," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 57, No. 6, 1983, pp. 1245-1250.
<http://dx.doi.org/10.1210/jcem-57-6-1245>
 - [22] J. M. Hackl, M. Gottardis, C. Wieser, E. Rumpl, C. Stadler, S. Schwarz, *et al.*, "Endocrine Abnormalities in Severe Traumatic Brain Injury—A Cue to Prognosis in Severe Craniocerebral Trauma?" *Intensive Care Medicine*, Vol. 17, No. 1, 1991, pp. 25-29.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF01708405>
 - [23] F. Della Corte, A. Mancini, D. Valle, F. Gallizzi, P. Carducci, V. Mignani, *et al.*, "Provocative Hypothalamic-pituitary Axis Tests in Severe Head Injury: Correlations with Severity and Prognosis," *Critical Care Medicine*, Vol. 26, No. 8, 1998, pp. 1419-1426.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199808000-00030>
 - [24] A. Agha, B. Rogers, D. Mylotte, F. Taleb, W. Tormey, J. Phillips, *et al.*, "Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury," *Clinical Endocrinology (Oxford)*, Vol. 60, No. 5, 2004, pp. 584-591.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02023.x>
 - [25] I. Cemak, V. J. Savic, A. Lazarov, M. Joksimovic and S. Markovic, "Neuroendocrine Responses Following Graded Traumatic Brain Injury in Male Adults," *Brain Injury*, Vol. 13, No. 12, 1999, pp. 1005-1015.
<http://dx.doi.org/10.1080/026990599121016>
 - [26] S. C. Lee, N. D. Zasler and J. S. Kreutzer, "Male Pituitary-Gonadal Dysfunction Following Severe Traumatic Brain Injury," *Brain Injury*, Vol. 8, No. 6, 1994, pp. 571-577. <http://dx.doi.org/10.3109/02699059409151009>
 - [27] A. Kleindienst, G. Brabant, C. Bock, C. Maser-Gluth and M. Buchfelder, "Neuroendocrine Function Following Traumatic Brain Injury and Subsequent Intensive Care Treatment: A Prospective Longitudinal Evaluation," *Journal of Neurotrauma*, Vol. 26, No. 9, 2009, pp. 1435-1446. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2008.0601>
 - [28] J. Wagner, J. R. Dusick, D. L. McArthur, P. Cohan, C. Wang, R. Swerdloff, *et al.*, "Acute Gonadotroph and Somatotroph Hormonal Suppression after Traumatic Brain Injury," *Journal of Neurotrauma*, Vol. 27, No. 6, 2010, pp. 1007-1019. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2009.1092>
 - [29] D. Krahulik, J. Zapletalova, Z. Frysak and M. Vaverka, "Dysfunction of Hypothalamic-Hypophysial Axis after Traumatic Brain Injury in Adults," *Journal of Neurosurgery*, Vol. 113, No. 3, 2010, pp. 581-584.
<http://dx.doi.org/10.3171/2009.10.JNS09930>
 - [30] Z. Olivecrona, P. Dahlqvist and L. O. Koskinen, "Acute Neuro-Endocrine Profile and Prediction of Outcome after Severe Brain Injury," *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, Vol. 21, 2013, p. 33. <http://dx.doi.org/10.1186/1757-7241-21-33>
 - [31] N. K. Sundaram, E. B. Geer and B. D. Greenwald, "The Impact of Traumatic Brain Injury on Pituitary Function," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Vol. 42, No. 3, 2013, pp. 565-583.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2013.05.003>
 - [32] C. Berg, A. Oeffner, P. M. Schumm-Draeger, F. Badorrek, G. Brabant, G. Gerbert, *et al.*, "Prevalence of Anterior Pituitary Dysfunction in Patients Following Traumatic Brain Injury in a German Multi-Centre Screening Program," *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, Vol. 118, No. 2, 2010, pp. 139-144.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1225611>
 - [33] H. J. Schneider, M. Schneider, I. Kreitschmann-Ander-

- mahr, U. Tuschy, H. Wallaschofski, S. Fleck, *et al.*, "Structured Assessment of Hypopituitarism after Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in 1242 Patients: The German Interdisciplinary Database," *Journal of Neurotrauma*, Vol. 28, No. 9, 2011, pp. 1693-1698. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2011.1887>
- [34] A. Hohl, J. B. Daltrozo, C. G. Pereira, T. R. Weber, H. F. Pinto, J. da Silva Gullo, *et al.*, "Late Evaluation of the Pituitary-Gonadal Axis in Survivors of Severe Traumatic Brain Injury," *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, Vol. 53, No. 8, 2009, pp. 1012-1019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000800016>
- [35] G. Aimaretti, M. R. Ambrosio, C. Di Somma, M. Gasperi, S. Cannavo, C. Scaroni, *et al.*, "Residual Pituitary Function after Brain Injury-Induced Hypopituitarism: A Prospective 12-Month Study," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 90, No. 11, 2005, pp. 6085-6092. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-0504>
- [36] V. Popovic, S. Pekic, D. Pavlovic, N. Maric, M. Jasovic-Gasic, B. Djurovic, *et al.*, "Hypopituitarism as a Consequence of Traumatic Brain Injury (TBI) and Its Possible Relation with Cognitive Disabilities and Mental Distress," *Journal of Endocrinological Investigation*, Vol. 27, No. 11, 2004, pp. 1048-1054.
- [37] A. Leal-Cerro, J. M. Flores, M. Rincon, F. Murillo, M. Pujol, F. Garcia-Pesquera, *et al.*, "Prevalence of Hypopituitarism and Growth Hormone Deficiency in Adults Long-Term after Severe Traumatic Brain Injury," *Clinical Endocrinology*, Vol. 62, No. 5, 2005, pp. 525-532. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02250.x>
- [38] H. J. Schneider, M. Schneider, B. Saller, S. Petersenn, M. Uhr, B. Husemann, *et al.*, "Prevalence of Anterior Pituitary Insufficiency 3 and 12 Months after Traumatic Brain Injury," *European Journal of Endocrinology*, Vol. 154, No. 2, 2006, pp. 259-265. <http://dx.doi.org/10.1530/eje.1.02071>
- [39] B. L. Herrmann, J. Rehder, S. Kahlke, H. Wiedemayer, A. Doerfler, W. Ischebeck, *et al.*, "Hypopituitarism Following Severe Traumatic Brain Injury," *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, Vol. 114, No. 6, 2006, pp. 316-321. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-924254>
- [40] O. Kozlowski Moreau, E. Yollin, E. Merlen, W. Daveluy and M. Rousseaux, "Lasting Pituitary Hormone Deficiency after Traumatic Brain Injury," *Journal of Neurotrauma*, Vol. 29, No. 1, 2012, pp. 81-89. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2011.2048>
- [41] A. Agha, B. Rogers, M. Sherlock, P. O'Kelly, W. Tormey, J. Phillips, *et al.*, "Anterior Pituitary Dysfunction in Survivors of Traumatic Brain Injury," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 89, No. 10, 2004, pp. 4929-4936. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0511>
- [42] D. F. Kelly, I. T. Gonzalo, P. Cohan, N. Berman, R. Swerdloff and C. Wang, "Hypopituitarism Following Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Preliminary Report," *Journal of Neurosurgery*, Vol. 93, No. 5, 2000, pp. 743-752. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2000.93.5.0743>
- [43] M. Bondanelli, L. De Marinis, M. R. Ambrosio, M. Mo-nesi, D. Valle, M. C. Zatelli, *et al.*, "Occurrence of Pituitary Dysfunction Following Traumatic Brain Injury," *Journal of Neurotrauma*, Vol. 21, No. 6, 2004, pp. 685-696. <http://dx.doi.org/10.1089/089715041269713>
- [44] M. Klose, A. Juul, L. Poulsgaard, M. Kosteljanetz, J. Brennum and U. Feldt-Rasmussen, "Prevalence and Predictive Factors of Post-Traumatic Hypopituitarism," *Clinical Endocrinology*, Vol. 67, No. 2, 2007, pp. 193-201. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02860.x>
- [45] S. Bavisetty, D. L. McArthur, J. R. Dusick, C. Wang, P. Cohan, W. J. Boscardin, *et al.*, "Chronic Hypopituitarism after Traumatic Brain Injury: Risk Assessment and Relationship to Outcome," *Neurosurgery*, Vol. 62, No. 5, 2008, pp. 1080-1093.
- [46] H. J. Schneider, I. Kreitschmann-Andermahr, E. Ghigo, G. K. Stalla and A. Agha, "Hypothalamic-pituitary Dysfunction Following Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review," *JAMA*, Vol. 298, No. 12, 2007, pp. 1429-1438. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.12.1429>
- [47] S. A. Lieberman, A. L. Oberoi, C. R. Gilkison, B. E. Massel and R. J. Urban, "Prevalence of Neuroendocrine Dysfunction in Patients Recovering from Traumatic Brain Injury," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 86, No. 6, 2001, pp. 2752-2756. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.86.6.2752>
- [48] G. Aimaretti, M. R. Ambrosio, C. Di Somma, A. Fusco, S. Cannavo, M. Gasperi, *et al.*, "Traumatic Brain Injury and Subarachnoid Haemorrhage Are Conditions at High Risk for Hypopituitarism: Screening Study at 3 Months after the Brain Injury," *Clinical Endocrinology*, Vol. 61, No. 3, 2004, pp. 320-326. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02094.x>
- [49] D. Wachter, K. Gundling, M. F. Oertel, H. Stracke and D. K. Boker, "Pituitary Insufficiency after Traumatic Brain Injury," *Journal of Clinical Neuroscience*, Vol. 16, No. 2, 2009, pp. 202-208. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2008.01.009>
- [50] A. W. van der Eerden, M. T. Twickler, F. C. Sweep, T. Beems, H. T. Hendricks, A. R. Hermus, *et al.*, "Should Anterior Pituitary Function Be Tested during Follow-Up of All Patients Presenting at the Emergency Department because of Traumatic Brain Injury?" *European Journal of Endocrinology*, Vol. 162, No. 1, 2010, pp. 19-28. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-09-0436>
- [51] N. E. Kokshoom, J. W. Smit, W. A. Nieuwlaat, J. Tiemensma, P. H. Bisschop, R. Grootte Veldman, *et al.*, "Low Prevalence of Hypopituitarism after Traumatic Brain Injury: A Multicenter Study," *European Journal of Endocrinology*, Vol. 165, No. 2, 2011, pp. 225-231. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-11-0365>
- [52] C. W. Wilkinson, K. F. Pagulayan, E. C. Petrie, C. L. Mayer, E. A. Colasurdo, J. B. Shofer, *et al.*, "High Prevalence of Chronic Pituitary and Target-Organ Hormone Abnormalities after Blast-Related Mild Traumatic Brain Injury," *Frontiers in Neurology*, Vol. 3, 2012, p. 11. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2012.00011>
- [53] D. Baxter, D. J. Sharp, C. Feeney, D. Papadopoulou, T. E. Ham, S. Jilka, *et al.*, "Pituitary Dysfunction after Blast

- Traumatic Brain Injury: The UK BIOSAP Study," *Annals of Neurology*, Vol. 74, No. 4, 2013, pp. 527-536. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23958>
- [54] T. Ulfarsson, G. Arnar Gudnason, T. Rosen, C. Blomstrand, K. S. Sunnerhagen, A. Lundgren-Nilsson, et al., "Pituitary Function and Functional Outcome in Adults After Severe Traumatic Brain Injury: The Long-Term Perspective," *Journal of Neurotrauma*, Vol. 30, No. 4, 2013, pp. 271-280. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2012.2494>
- [55] R. M. Friedlander, "Apoptosis and Caspases in Neurodegenerative Diseases," *New England Journal of Medicine*, Vol. 348, No. 14, 2003, pp. 1365-1375. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr022366>
- [56] D. P. Graham and A. L. Cardon, "An Update on Substance Use and Treatment Following Traumatic Brain Injury," *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 1141, 2008, pp. 148-162. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1441.029>
- [57] M. C. LaPlaca, C. M. Simon, G. R. Prado and D. K. Cullen, "CNS Injury Biomechanics and Experimental Models," *Progress in Brain Research*, Vol. 161, 2007, pp. 13-26. [http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)61002-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123(06)61002-9)
- [58] J. M. Spaethling, D. M. Geddes-Klein, W. J. Miller, C. R. von Reyn, P. Singh, M. Messin, et al., "Linking Impact to Cellular and Molecular Sequelae of CNS Injury: Modeling in Vivo Complexity with in Vitro Simplicity," *Progress in Brain Research*, Vol. 161, 2007, pp. 27-39. [http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)61003-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123(06)61003-0)
- [59] F. Dal-Pizzol, F. Klamt, M. M. Vianna, N. Schroder, J. Quevedo, M. S. Benfato, et al., "Lipid Peroxidation in Hippocampus Early and Late after Status Epilepticus Induced by Pilocarpine or Kainic Acid in Wistar Rats," *Neuroscience Letters*, Vol. 291, No. 3, 2000, pp. 179-182. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01409-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01409-9)
- [60] F. Petronilho, G. Feier, B. de Souza, C. Guglielmi, L. S. Constantino, R. Walz, et al., "Oxidative Stress in Brain According to Traumatic Brain Injury Intensity," *Journal of Surgical Research*, Vol. 164, No. 2, 2010, pp. 316-320. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2009.04.031>
- [61] M. L. Schwarzbold, D. Rial, T. De Bem, D. G. Machado, M. P. Cunha, A. A. dos Santos, et al., "Effects of Traumatic Brain Injury of Different Severities on Emotional, Cognitive, and Oxidative Stress-Related Parameters in Mice," *Journal of Neurotrauma*, Vol. 27, No. 10, 2010, pp. 1883-1893. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2010.1318>
- [62] A. P. Diaz, M. L. Schwarzbold, M. E. de Oliveira Thais, G. G. Cavallazzi, R. Schmoeller, J. C. Nunes, A. Hohl, R. Guarnieri, M. N. Linhares and R. Walz, "Personality Changes and Return-to-Work after Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective Study," *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2014, in Press.
- [63] A. Hohl, S. Gullo Jda, C. C. Silva, M. M. Bertotti, F. Felisberto, J. C. Nunes, et al., "Plasma Levels of Oxidative Stress Biomarkers and Hospital Mortality in Severe Head Injury: A Multivariate Analysis," *Journal of Critical Care*, Vol. 27, No. 5, 2012, pp. 523e11-523e19.
- [64] E. D. Hall, R. A. Vaishnav and A. G. Mustafa, "Antioxidant Therapies for Traumatic Brain Injury," *Neurotherapeutics*, Vol. 7, No. 1, 2010, pp. 51-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2009.10.021>
- [65] E. D. Hall and J. M. Braugher, "Central Nervous System Trauma and Stroke: II. Physiological and Pharmacological Evidence for Involvement of Oxygen Radicals and Lipid Peroxidation," *Free Radical Biology and Medicine*, Vol. 6, No. 3, 1989, pp. 303-313. [http://dx.doi.org/10.1016/0891-5849\(89\)90057-9](http://dx.doi.org/10.1016/0891-5849(89)90057-9)
- [66] M. E. de Oliveira Thais, G. Cavallazzi, D. A. Fomolo, L. D. de Castro, R. Schmoeller, R. Guarnieri, et al., "Limited Predictive Power of Hospitalization Variables for Long-Term Cognitive Prognosis in Adult Patients with Severe Traumatic Brain Injury," *Journal of Neuropsychology*, Epub Ahead of Print, 2012. <http://dx.doi.org/10.1111/jnp.12000>
- [67] E. T. Martins, M. N. Linhares, D. S. Sousa, H. K. Schroeder, J. Meinerz, L. A. Rigo, et al., "Mortality in Severe Traumatic Brain Injury: A Multivariate Analysis of 748 Brazilian Patients from Florianopolis City," *Journal of Trauma*, Vol. 67, No. 1, 2009, pp. 85-90. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e318187acee>
- [68] F. M. Schneider Soares, N. Menezes de Souza, M. Liborio Schwarzbold, A. Paim Diaz, J. Costa Nunes, A. Hohl, et al., "Interleukin-10 Is an Independent Biomarker of Severe Traumatic Brain Injury Prognosis," *Neuroimmunomodulation*, Vol. 19, No. 6, 2012, pp. 377-385. <http://dx.doi.org/10.1159/000342141>
- [69] A. P. Diaz, M. L. Schwarzbold, M. E. Thais, A. Hohl, M. M. Bertotti, R. Schmoeller, et al., "Psychiatric Disorders and Health-Related Quality of Life after Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective Study," *Journal of Neurotrauma*, Vol. 29, No. 6, 2012, pp. 1029-1037. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2011.2089>
- [70] N. V. Marsh and D. A. Kersel, "Frequency of Behavioural Problems at One Year Following Traumatic Brain Injury: Correspondence between Patient and Caregiver Reports," *Neuropsychological Rehabilitation*, Vol. 16, No. 6, 2006, pp. 684-694. <http://dx.doi.org/10.1080/09602010500220290>
- [71] N. E. Skakkebaek, J. Toppari, O. Soder, C. M. Gordon, S. Divall and M. Draznin, "The Exposure of Fetuses and Children to Endocrine Disrupting Chemicals: A European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) Call to Action Statement," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 96, No. 10, 2011, pp. 3056-3058. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1269>
- [72] S. H. Swan, K. M. Main, F. Liu, S. L. Stewart, R. L. Kruse, A. M. Calafat, et al., "Decrease in Anogenital Distance among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure," *Environmental Health Perspectives*, Vol. 113, No. 8, 2005, pp. 1056-1061. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.8100>
- [73] F. H. Pierik, A. Burdorf, J. A. Deddens, R. E. Juttman and R. F. Weber, "Maternal and Paternal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Case-Control Study in Newborn Boys," *Environmental Health Perspectives*, Vol. 112, No. 15, 2004, pp. 1570-1576. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.7243>

- [74] E. L. Rhoden and A. Morgentaler, "Risks of Testosterone-Replacement Therapy and Recommendations for Monitoring," *New England Journal of Medicine*, Vol. 350, No. 5, 2004, pp. 482-492.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr022251>
- [75] S. Bhasin, G. R. Cunningham, F. J. Hayes, A. M. Matsumoto, P. J. Snyder, R. S. Swerdloff, et al., "Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 95, No. 6, 2010, pp. 2536-2559.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2354>
- [76] G. Corona, G. Rastrelli, G. Forti and M. Maggi, "Update in Testosterone Therapy for Men," *Journal of Sexual Medicine*, Vol. 8, No. 3, 2011, pp. 639-654.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02200.x>
- [77] V. A. Giagulli, V. Triggiani, G. Corona, D. Carbone, B. Licchelli, E. Tafaro, et al., "Evidence-Based Medicine Update on Testosterone Replacement Therapy (TRT) in Male Hypogonadism: Focus on New Formulations," *Current Pharmaceutical Design*, Vol. 17, No. 15, 2011, pp. 1500-1511.
<http://dx.doi.org/10.2174/138161211796197160>
- [78] G. Corona, G. Rastrelli, L. Vignozzi and M. Maggi, "Emerging Medication for the Treatment of Male Hypogonadism," *Expert Opinion on Emerging Drugs*, Vol. 17, No. 2, 2012, pp. 239-259.
<http://dx.doi.org/10.1517/14728214.2012.683411>
- [79] C. Wang, R. S. Swerdloff, A. Iranmanesh, A. Dobs, P. J. Snyder, G. Cunningham, et al., "Transdermal Testosterone Gel Improves Sexual Function, Mood, Muscle Strength, and Body Composition Parameters in Hypogonadal Men," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 85, No. 8, 2000, pp. 2839-2853.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.85.8.2839>
- [80] C. Wang, N. Ilani, S. Arver, R. I. McLachlan, T. Soulis and A. Watkinson, "Efficacy and Safety of the 2% Formulation of Testosterone Topical Solution Applied to the Axillae in Androgen-Deficient Men," *Clinical Endocrinology*, Vol. 75, No. 6, 2011, pp. 836-843.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04152.x>
- [81] C. Fennell, G. Sartorius, L. P. Ly, L. Tumer, P. Y. Liu, A. J. Conway, et al., "Randomized Cross-Over Clinical Trial of Injectable vs. Implantable Depot Testosterone for Maintenance of Testosterone Replacement Therapy in Androgen Deficient Men," *Clinical Endocrinology*, Vol. 73, No. 1, 2010, pp. 102-109.
- [82] A. Hohl, M. O. Marques, M. H. Coral and R. Walz, "Evaluation of Late-Onset Hypogonadism (Andropause) Treatment Using Three Different Formulations of Injectable Testosterone," *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, Vol. 53, No. 8, 2009, pp. 989-995.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000800013>
- [83] R. M. Meirelles and A. Hohl, "Men's Health: So Neglected, Mainly by Men," *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, Vol. 53, No. 8, 2009, pp. 899-900.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000800001>
- [84] M. Zitzmann and E. Nieschlag, "Hormone Substitution in Male Hypogonadism," *Molecular and Cellular Endocrinology*, Vol. 161, No. 1-2, 2000, p. 73-88.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0303-7207\(99\)00227-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0303-7207(99)00227-0)

Role of hormonal levels on hospital mortality for male patients with severe traumatic brain injury

Alexandre Hohl,^{1,2} Marcelo Fernando Ronsoni,^{1,2} Rodrigo Debona,¹ Juliana Ben,¹ Marcelo Liborio Schwarzbald,¹ Alexandre Paim Diaz,¹ Maria Emília Rodrigues de Oliveira Thais,¹ Marcelo Neves Linhares,^{1,3,5,6} Alexandra Latini,^{1,4} Rui Daniel Prediger,^{1,7} Felipe Dal Pizzol,⁸ Roger Walz^{1,2,6}

Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, UFSC, Campus Universitário, Trindade Florianópolis, SC, Brazil. e-mail: alexandrehohl@endocrino.org.br

Introduction: Changes in hormone blood levels during the acute phase of traumatic brain injury (TBI) has been described in the literature. Our objective was to investigate the association among several hormones plasma levels in the acute phase of severe TBI and the hospital mortality rate of male patients.

Methods: The independent association among plasma levels of TSH, LH, FSH, GH, free T₄, cortisol, IGF-1, and total testosterone was measured 10 hours and 30 hours after severe TBI and the hospital mortality of 60 consecutive male patients were evaluated.

Results: At least one hormonal level abnormality was demonstrated in 3.6% to 73.1% of patients. The multiple logistic regressions showed a trend for an independent association among hospital mortality and normal or elevated LH levels measured at 10 hours (OR 3.7, CI 95% 0.8 – 16.3, p = 0.08) and 30 hours (OR 3.9, CI 95% 0.9 – 16.7, p = 0.06). Admission with abnormal pupils and a lower Glasgow Coma Score also were independently associated with hospital mortality.

Conclusion: The hormonal changes are frequent in the acute phase of severe TBI. The hormones plasma levels, excepting the LH, are not highly consistent with the hospital mortality of male patients.

INTRODUCTION

TBI is the leading cause of morbidity and mortality of young people worldwide, especially in male subjects, including Brazil as well [1–5]. After the primary injury that is related to the trauma itself (contusions, lacerations, hemorrhage), lesions may be aggravated at pre-hospital or post-hospital level due to hemodynamic imbalance, intracranial hypertension, anemia, infections, fever, hypoxia, seizures, and metabolic and electrolytic imbalances[6,7]. TBI can cause direct damage to the pituitary [8–11], although after the diagnosis, hypopituitarism may occur temporarily during the acute (post-trauma) phase or permanently with lesions at the pituitary or hypothalamus. The precise time for permanent hypopituitarism onset is not clearly defined, although the diagnosis can be established within a few months after TBI; alternatively, it may take years until recognition [7,12,13].

To date, the role of cortisol in the acute phase of severe TBI has been investigated in a limited number of reports [14]. Some studies indicate that the hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) axis dysfunction may be present in a large number of patients during the initial phase of severe TBI. These findings conflict with cortisol ranging from lower [15] to increased levels [16]. The acute trauma and other serious diseases may also induce changes in the thyroid axis within a few hours [17], which can persist for several weeks: injury severity has been related to lower levels of T_3 and T_4 [17 – 19]. Given the somatotrophic axis modulation during acute and chronic phases of TBI, the glucagon stimulation test showed that about 20% of patients may have marked compromise of this axis only 1 week after moderate or severe TBI [20]. Aimaretti et al. assessed the GH/IGF-1 axis by GHRH along with the arginine test, and found severe deficiency of GH in 25% of patients following 3 months of TBI [8].

Hypogonadism is another common feature post-TBI, especially among men [13]; Agha and colleagues reported 80% of patients presented altered gonadal axis during the acute phase after TBI [20]. Increasing evidence has demonstrated that sex hormones may be associated with the outcome of neurological injury. Female gonadal hormones contribute to these differences by attenuating neurotoxicity and ischemia-reperfusion injury [21, 22], although the effects of testosterone are unclear. Yang et al. showed that testosterone increases neurotoxicity of glutamate *in vitro* as well as ischemia-reperfusion injury in an animal model [23]; they also showed that stress-induced testosterone reduction contributes to ischemia tolerance in cerebral ischemia-reperfusion injury

in male rats [24]. This model is useful for understanding the action of testosterone in stroke, but the mechanism of action of androgens in severe TBI is uncertain. On the other hand, our group demonstrated that physical exertion (exercise-induced) increased blood concentrations of testosterone as a neuroprotective mechanism in an experimental animal model of depression [25].

Changes in hormonal levels have been described in the acute phase of severe TBI, although their independent association with hospital mortality must be better elucidated. We have investigated the association between hospital mortality and hormone levels measured in male patients at different times in the acute phase after severe TBI, using a multiple logistic regression analysis.

SUBJECTS AND METHODOLOGY

We included prospectively 60 consecutive adult male patients (18 to 73 years of age) with severe TBI (Glasgow Coma Scale score ≤ 8) admitted to the intensive care unit of the Hospital Governador Celso Ramos between April 2006 and April 2008. Gunshot injury victims and patients who progress to brain death within 24 hours of admission were excluded.

The protocol study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Written informed consent was obtained from the families.

Hospital mortality was the dependent variable. The clinical, demographic, radiological, and neurosurgical independent variables analyzed were age, computed tomography (CT) findings, presence of associated trauma (thorax and/or abdomen), admission GCS score and pupil examination at admission. CT findings were classified in six categories according to Marshall et al [26] and presence of subarachnoid hemorrhage. Blind CT analysis was done by one of the researchers (RW) and confirmed by another (MNL), when necessary. These variables have been associated with hospital mortality in severe TBI in our and others population [1, 2, 5, 6, 26, 27].

TSH, free T₄, cortisol, GH, IGF-1, LH, FSH, and total testosterone were determined in plasma on the first and second day after TBI. The time span between TBI and blood sampling was prospectively determined by one of our researchers. Five mL of peripheral venous blood were collected, centrifuged and the plasma was stored for 24 hours at -20°C and then at -70°C until biochemical analysis. Hormone levels were

determined by an automated immuno-chemiluminescence method, using an Immulite analyzer (Diagnostic Products Corporation - DPC). For each hormone dosage, a specific kit was used (Immulite ® freeT₄, Immulite ® TSH, Immulite ® cortisol, Immulite ® GH, Immulite ® IGF-1, Immulite ® LH, Immulite ® FSH, Immulite ® total testosterone), and the results were expressed as ng/dL (free T₄, total testosterone), μ UI/mL (TSH), μ g/dL (cortisol), ng/mL (GH, IGF-1), and mUI/mL (FSH, LH). The normal ranges for the hormone measurements are showed in the table 2. Blinded researchers carried out analysis of hormones for patient's clinical, demographical, neurosurgical, neuroradiological, and hemodynamic variables.

The first blood sample was collected in a median of 10 hours (Inter quartile range 6 - 18) after the severe TBI. The second blood sample was collected in median 30 hours (Inter quartile range 22 - 37) after severe TBI. There were no differences ($p > 0.25$) in the time between TBI and sample collection of survivors and non-survivor patients (data not shown). Patients did not receive hormonal or corticosteroid treatment during hospitalization.

STATISTICAL ANALYSIS

The univariate analysis was used to determine the association among the clinical, demographical, radiological, and neurosurgical variables, hormones levels, and the hospital mortality. Continuous variables were analyzed by the non-parametric test (Mann-Whitney test) because of the relative asymmetry in the number of survivors and non-survivors. Differences in plasma levels of hormones groups among the two blood samples collected from the patients after the TBI were analyzed by Wilcoxon signed ranks test. Continuous variables were also categorized for analysis. The association between the hospital mortality and the studied variables were analyzed by binary logistic regression. The magnitude of the association between death and the independent categorical variables was measured by the odds ratio (OR) and respective 95% confidence interval (CI) estimated by unconditional logistic regression.

Statistical models, which combine two or more variables of patient data to predict clinical outcome (also called prognostic models) have been applied by TBI research [5, 6, 28, 29]. The investigation associated with prognosis may help in medical decisions, as well as identifying possible therapeutic targets for the patients [30–32]. The association between hormones and TBI prognosis can be affected by several confounding

variables in the context of critically ill patients. The multiple logistic regression analysis is useful to reduce the possibility of bias, often leading to spurious links between the studied variables and prognosis.

To identify variables that were independently associated with death, a multiple logistic regression was performed using the forward conditional method. For this analysis, continuous variables including the hormones were categorized. Variables showing associations with death through the univariate analysis with a “p” level of significance lower than 0.20 were included in the analysis. The probability of stepwise entry was 0.05 and removal 0.10. The classification cutoff was 0.5 with maximum interactions of 20. The “p” levels lower than 0.05 were considered significant. All the variables were obtained prospectively and missing cases were clearly described in the results and tables. All the blood-sampling failures occurred by chance, due to difficulties in the schedule of the researchers' team, and were not wittingly related to any clinical or laboratory criteria that could affect the patient's prognosis. Statistical analysis was done using the SPSS program 17.0 (Chicago, IL).

RESULTS

The clinical, demographic, radiological, and neurosurgical variables, as well as hospital mortality of patients are shown in Table 1. The mean age was 34.8 (± 15.4) years, while twenty patients died during hospitalization (33.3%). There was no association between death and age, admission tomographic findings, sub-arachnoid hemorrhage, and associated trauma ($p \geq 0.32$). There was a significant association between death and GCS < 5 (OR 3.9, CI 95% 1.2 – 12.0, $p = 0.02$) and abnormal pupils at admission (OR 4.5, CI 95% 4.5 – 14.5, $p = 0.01$). One patient died because of acute myocardial infarction, and the other patient died because of pneumonia. The analyses remain unaltered, but two deaths not attributed to TBI were excluded (data not shown).

Table 2 shows hormonal levels according to the time after the severe TBI. All analyzed hormones showed a wide range of abnormalities, from 3.6% of patients showing abnormalities in FSH to 73.1% of patients showing abnormal total testosterone levels.

Table 3 shows the association between hormones levels measured in the first blood sample, collected after the severe TBI and hospital mortality. There was no significant association ($p \geq 0.20$) between the free T₄, Cortisol, FSH, GH, and IGF-1 levels, and hospital mortality. There was

a non-significant trend for association between higher mortality and normal TSH levels in comparison to lower levels (OR 2.1, CI 95% 0.7 – 6.6, $p = 0.18$). Normal levels of total testosterone also showed a non-significant trend for association with hospital mortality in comparison to lower levels (OR 2.8, CI 95% 0.7 – 10.1, $p = 0.12$). There was a significant association between normal or high LH levels and mortality in comparison to low levels (OR 4.8, CI 95% 1.2 – 19.2, $p = 0.03$).

Table 4 shows the multiple logistic regression analysis of variables independently associated with hospital mortality of patients with severe TBI, including hormone levels measured 10 hours on average. There was a significant association between admission CGS lower than 5 and mortality in comparison to higher CGS scores (OR 4.5, CI 95% 1.2 – 17.0, $p = 0.03$). Abnormal pupils were four times more associated with death than the presence of normal pupils (OR 4.1, CI 95% 1.1 – 15.4, $p = 0.04$). There was a trend for an independent association between the presence of normal or elevated LH levels measured in the first blood sample and death, in comparison to low levels (OR 3.7, CI 95% 0.8 – 16.3, $p = 0.08$).

Table 5 shows the association between hormones levels measured in the second blood sample, collected after the severe TBI and hospital mortality. There were no significant association ($p \geq 0.20$) between the TSH, FSH, total testosterone, GH, and IG-1 levels and hospital mortality. There was a non-significant trend for association between higher mortality and low levels of free T_4 in comparison to normal levels (OR 2.3, CI 95% 0.7 – 7.3, $p = 0.17$). High levels of cortisol also showed a non-significant trend of association with hospital mortality in comparison to normal or low levels (OR 2.5, CI 95% 0.7 – 9.6, $p = 0.17$). There was a significant association between normal or high LH levels and mortality in comparison to low levels (OR 4.8, CI 95% 1.3 – 17.1, $p = 0.02$).

Table 6 shows the multiple logistic regression analysis of variables independently associated with hospital mortality of patients with severe TBI, including hormone levels measured in a median of 10 hours after the severe TBI. There was a significant association between admission CGS lower than 5 and mortality, in comparison to higher CGS scores (OR 4.3, CI 95% 1.1 – 16.6, $p = 0.03$). Abnormal pupils were four times more associated with death than the presence of normal pupils (OR 4.9, CI 95% 1.3 – 19.0, $p = 0.02$). There was a trend for an independent association between the presence of normal or elevated LH levels

measured in the second blood sample and death, in comparison to low levels (OR 3.9, CI 95% 0.9 – 16.7, $p = 0.06$).

DISCUSSION

The acute phase of severe TBI is associated with variable changes in central (pituitary) and peripheral hormonal levels in male patients. Independent of the observed trend for an association between normal or high levels of LH and hospital mortality, hormonal changes showed a limited predictive power in the patient sample.

Acute adrenal insufficiency after TBI is described as a severe situation, and is associated with hemodynamic instability [20, 33]. The presence of hypocortisolism in critically ill patients had led to the development of some treatment guidelines [34]. In our study, there were no group differences between plasma levels of cortisol in survivors and non-survivor male patients with severe TBI. Rise in cortisol levels occurred early (within the first 10 hours) and maintained this pattern in non-survivors on the second day after severe TBI. Likewise, Tanriverdi et al. showed that cortisol levels were associated with the GCS in TBI, but not with mortality in the initial 24 hours [35].

Acute illness is known to affect thyroid function, but there are few studies correlating the severity of TBI with thyroid function indices. Woolf et al. showed triiodothyronine (T_3) and thyroxine (T_4) levels fell significantly within 24 hours of injury [17]. Patients who died or remained vegetative had T_4 levels 30% lower than those with a good recovery ($p < 0.05$). In our study, low levels of free T_4 were not associated with mortality.

Della Corte et al. studied 22 patients admitted with severe TBI ($GCS \leq 8$). Determination of basal concentrations of TSH, T_3 , and T_4 was performed daily in the first week, and on days 15 and 16 after the trauma [18]. TSH concentrations showed a trend increase on day 4, but this value was not significantly different from normal values. T_3 values were low normal, while T_4 values were stable and in the normal range. Fifty-five percent of patients in the survivor group and 36% of patients in the non-survivor group had low TSH in the first 10 hours. This difference was not observed during other sampling times, and TSH levels were not associated with mortality.

Despite that the insulin tolerance test (ITT) has been considered the “gold standard” [36, 37], studies have shown the possibility of using

serum IGF-1 for the diagnosis of growth hormone deficiency (GHD) during the acute phase of TBI [38]. In the current study, we found that serum levels of IGF-1 decreased in 40% of patients in the first sample and 50% of patients in the second sample. However, there was no association between decreased levels of IGF-1 and mortality at the time of discharge.

Tanriverdi et al. demonstrated in 104 patients (only 31 patients had severe TBI) that pituitary function is affected by TBI, and that the most frequently deficient pituitary hormones in its early acute phase were gonadotropins. Basal hormone levels including cortisol, prolactin, and total testosterone were related to trauma severity, but were not associated with mortality [35].

Wagner et al. investigated 117 adults (28 women, 89 men) with severe TBI [39]. Structural equation models were used to determine the interrelationship between hormones and outcomes in a multivariate model. They showed increased estradiol and testosterone levels over time, which were associated with increased mortality and detrimental general outcome for both men and women.

In the current study, serum testosterone levels decreased between 10 and 30 hours after severe TBI, but were not independently associated with mortality. Increase of testosterone in animal models may cause neurotoxicity, but the acute hypogonadism in our patients can be seen as protective, while explaining the absence of association with mortality.

Conversely, normal or high LH levels measured 10 and 30 hours after TBI showed a trend for independent association with death. In general, one of the first pituitary hormone deficiencies found post-TBI is gonadotropin, probably due to the anatomical position of gonadotropic cells in the pituitary and their relation to the vasculature that can be easily affected during or after trauma. Despite that gonadotroph cells secrete both LH and FSH, our study showed significant changes only in LH. Patients with changes in LH levels may have suffered greater neurotoxicity and higher mortality. Thus, LH would be a possible marker of prognosis for patients with severe TBI. A larger sample size will confirm this observed association.

A series of studies has evaluated the acute neuroendocrine alterations following TBI [11, 15, 20]. The number of patients studied is usually not large (less than 60 patients) and with various degrees of severity (GCS score 3-15). Our study evaluated 60 men with severe TBI specifically. Therefore the number of the patients was relatively large when compared with some of the previous studies.

Our group previously demonstrated that age, CT findings, GCS, and pupil status were independently associated with mortality at the time of discharge for patients with severe TBI [5]. In this study, only GCS and pupil condition were associated with mortality at the time of hospital discharge among men with severe TBI; this was likely due to the relatively small sample size and the low mean age of patients.

In conclusion, hormonal changes are frequently observed in the acute phase of severe TBI. If confirmed by further studies with a different population and a higher sample size, the plasma LH levels seen earlier in severe TBI patients may become a prognostic marker of hospital mortality. The association between plasma hormones and early and long-term prognosis for fine motor abilities, including cognitive, psychiatric, and quality of life issues, must be carefully investigated in patients with TBI.

Acknowledgments: This work was supported by CNPq (Brazilian Council for Scientific and Technologic Development, Brazil), PRONEX Program of FAPESC/CNPq (NENASC Project) and PPSUS Program of FAPESC/MS/CNPq/SES-SC.

Disclosure statement: The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

- 1.Marshall LF, Toole BM, Bowers SA. The National Traumatic Coma Data Bank. Part 2: Patients who talk and deteriorate: implications for treatment. *J Neurosurg* 1983;59:285-8.
- 2.Marshall LF, Becker DP, Bowers SA, et al. The National Traumatic Coma Data Bank. Part 1: Design, purpose, goals, and results. *J Neurosurg* 1983;59:276-84.
- 3.Koizumi MS, Lebrao ML, Mello-Jorge MH, Primerano V. [Morbidity and mortality due to traumatic brain injury in Sao Paulo City, Brazil, 1997]. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:81-9.
- 4.Schwarzbold M, Diaz A, Martins ET, et al. Psychiatric disorders and traumatic brain injury. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:797-816.

5. Martins ET, Linhares MN, Sousa DS, et al. Mortality in severe traumatic brain injury: a multivariate analysis of 748 Brazilian patients from Florianopolis City. *J Trauma* 2009;67:85-90.
6. Perel P, Edwards P, Wentz R, Roberts I. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Med Inform Decis Mak* 2006;6:38.
7. Hohl A, Gullo Jda S, Silva CC, et al. Plasma levels of oxidative stress biomarkers and hospital mortality in severe head injury: a multivariate analysis. *J Crit Care* 2012;27:523 e11-9.
8. Aimaretti G, Ambrosio MR, 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)* 2004;61:320-6.
9. Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC, De Marinis L, degli Uberti EC. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol* 2005;152:679-91.
10. Agha A, Phillips J, Thompson CJ. Hypopituitarism following traumatic brain injury (TBI). *Br J Neurosurg* 2007;21:210-6.
11. Tanriverdi F, Agha A, Aimaretti G, et al. Manifesto for the current understanding and management of traumatic brain injury-induced hypopituitarism. *J Endocrinol Invest* 2011;34:541-3.
12. Behan LA, Phillips J, Thompson CJ, Agha A. Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:753-9.
13. Hohl A, Mazzuco TL, Coral MH, Schwarzbald M, Walz R. Hypogonadism after traumatic brain injury. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:908-14.
14. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Douka E, et al. The low-dose corticotropin stimulation test in acute traumatic and non-traumatic brain injury: incidence of hypo-responsiveness and relationship to outcome. *Intensive Care Med* 2004;30:1216-9.
15. Cernak I, Savic VJ, Lazarov A, Joksimovic M, Markovic S. Neuroendocrine responses following graded traumatic brain injury in male adults. *Brain Inj* 1999;13:1005-15.
16. Feibel J, Kelly M, Lee L, Woolf P. Loss of adrenocortical suppression after acute brain injury: role of increased intracranial pressure and brain stem function. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1245-50.
17. Woolf PD, Lee LA, Hamill RW, McDonald JV. Thyroid test abnormalities in traumatic brain injury: correlation with neurologic

impairment and sympathetic nervous system activation. *Am J Med* 1988;84:201-8.

18.Della Corte F, Mancini A, Valle D, et al. Provocative hypothalamopituitary axis tests in severe head injury: correlations with severity and prognosis. *Crit Care Med* 1998;26:1419-26.

19.De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:151-64.

20.Agha A, Rogers B, Mylotte D, et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:584-91.

21.Hurn PD, Macrae IM. Estrogen as a neuroprotectant in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:631-52.

22.Stein DG, Wright DW, Kellermann AL. Does progesterone have neuroprotective properties? *Ann Emerg Med* 2008;51:164-72.

23.Yang SH, Perez E, Cutright J, et al. Testosterone increases neurotoxicity of glutamate in vitro and ischemia-reperfusion injury in an animal model. *J Appl Physiol* 2002;92:195-201.

24.Yang SH, Liu R, Wen Y, et al. Neuroendocrine mechanism for tolerance to cerebral ischemia-reperfusion injury in male rats. *J Neurobiol* 2005;62:341-51.

25.Sigwalt AR, Budde H, Helmich I, et al. Molecular aspects involved in swimming exercise training reducing anhedonia in a rat model of depression. *Neuroscience* 2011;192:661-74.

26.Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma* 1992;9 Suppl 1:S287-92.

27.Eisenberg HM, Gary HE, Jr., Aldrich EF, et al. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg* 1990;73:688-98.

28.Li B, Lingsma HF, Steyerberg EW, Lesaffre E. Logistic random effects regression models: a comparison of statistical packages for binary and ordinal outcomes. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:77.

29.de Oliveira Thais ME, Cavallazzi G, Formolo DA, et al. Limited predictive power of hospitalization variables for long-term cognitive prognosis in adult patients with severe traumatic brain injury. *J Neuropsychol* 2012. doi: 10.1111/jnp.12000.

30.Gullo Jda S, Bertotti MM, Silva CC, et al. Hospital mortality of patients with severe traumatic brain injury is associated with serum PTX3 levels. *Neurocrit Care* 2011;14:194-9.

31. Schneider Soares FM, Menezes de Souza N, Liborio Schwarzbald M, et al. Interleukin-10 is an independent biomarker of severe traumatic brain injury prognosis. *Neuroimmunomodulation* 2012;19:377-85.
32. Thais ME, Cavallazzi G, Schwarzbald ML, et al. Plasma levels of oxidative stress biomarkers and long-term cognitive performance after severe head injury. *CNS Neurosci Ther* 2012;18:606-8.
33. Cohan P, Wang C, McArthur DL, et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med* 2005;33:2358-66.
34. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-49.
35. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary functions in the acute phase of traumatic brain injury: are they related to severity of the injury or mortality? *Brain Inj* 2007;21:433-9.
36. Popovic V, Leal A, Micic D, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet* 2000;356:1137-42.
37. Casanueva FF, Castro AI, Micic D, Kelestimur F, Dieguez C. New guidelines for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Horm Res* 2009;71 Suppl 1:112-5.
38. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2105-11.
39. Wagner AK, McCullough EH, Niyonkuru C, et al. Acute serum hormone levels: characterization and prognosis after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2011;28:871-88.

Table 1-Clinical, demographic, radiological, and neurosurgical variables according to the hospital mortality.

Variable	Outcome			Crude OR For Death (95 CI)	p Value
	All Patients n = 60 (%)	Survivors n = 40 (66.7%)	Non-survivors n = 20 (33.3%)		
Age					
Mean (\pm SD)	34.8 (\pm 15.4)	34.4 (\pm 15.4)	35.8 (\pm 15.8)		
18 to 44 years	42 (70.0)	29 (72.5)	13 (65.0)	1.0	
More than 44 years	18 (30.0)	11 (27.5)	7 (35.0)	1.4 (0.5-4.5)	0.55
Marshall CT classification^a					
Type I injury	3 (5.2)	2 (5.3)	1 (5.0)	1.0	
Type II injury	14 (24.1)	12 (31.6)	2 (10.0)	0.3 (0.02-5.6)	0.45
Type III injury	8 (13.8)	5 (13.2)	3 (15.0)	1.2 (0.07-19.6)	0.90
Type IV injury	6 (10.3)	4 (10.5)	2 (10.0)	1.0 (0.05-18.9)	1.0
Evacuated mass lesion	13 (22.4)	7 (18.4)	6 (30.0)	1.7 (0.1-23.9)	0.67
Non-evacuated lesion	14 (24.1)	8 (21.1)	6 (30.0)	1.5 (0.1-20.7)	0.76
SAH^b					
No	22 (41.5)	17 (45.9)	5 (31.3)	1.0	
Yes	31 (58.5)	20 (54.1)	11 (68.8)	0.5 (0.2-1.9)	0.32
Abdominal/ Toracic trauma^c					
Yes	11 (19.0)	7 (17.9)	4 (21.1)	1.0	
No	47 (81.0)	32 (82.1)	15 (78.9)	0.8 (0.2-3.3)	0.78
Admission GCS					
≥ 5	34 (56.7)	27 (67.5)	7 (35.0)	1.0	
< 5	26 (43.3)	13 (32.5)	13 (65.0)	3.9 (1.2-12.0)	0.02
Admission Pupils					
Isoconic	33 (55.9)	27 (67.5)	6 (31.6)	1.0	
Abnormal	26 (44.1)	13 (32.5)	13 (68.4)	4.5 (1.4-14.5)	0.01

^a Marshal CT classification was not evaluated in four patients; ^b Presence of sub-arachnoid hemorrhage was not evaluated in seven patients; Presence of associated trauma was not confirmed in 3 patients.

Table 2 - Hormonal levels according to the time after the severe TBI in male patients.

Hormones	Median time after TBI (IQ range)	
	10 (6 – 18) hours (n = 51 to 57)	30 (22 – 37) hours n = (51 to 55)
Free T4 (normal = 0.89 – 1.76 ng/dL)	n = 55	n = 54
Normal	42 (76.4)	34 (63.0)
Low	13 (26.6)	20 (37.0)
TSH (normal = 0.4 – 4.0 μIU/mL)	n = 57	n = 55
Low	28 (49.1)	29 (52.7)
Normal	29 (50.9)	26 (47.3)
Cortisol (normal = 5.0 – 25.0 μg/dL)	n = 51	n = 51
Low	06 (11.8)	11 (21.6)
Normal	20 (39.2)	28 (54.9)
High	25 (49.0)	12 (23.5)
LH (normal = 0.8 – 7.6 mIU/mL)	n = 57	n = 54
Low	21 (36.8)	23 (41.8)
Normal	33 (57.9)	31 (56.4)
High	03 (5.3)	↓(1.8)
FSH (normal = 0.7 – 11.1 mIU/mL)	n = 55	n = 54
Low	↓(1.8)	07 (13.0)
Normal	53 (96.4)	47 (87.0)
High	↓(1.8)	none
Total testosterone (normal = 241.0 – 827.0 ng/dL)	n = 52	n = 52
Low	33 (63.5)	38 (73.1)
Normal	19 (36.5)	14 (26.9)
GH (normal < 1.0 ng/mL)	n = 55	n = 54
Normal	19 (34.5)	18 (33.3)
High	36 (65.5)	36 (67.7)
IGF1 (varies according to age)	n = 57	n = 55
Normal	33 (57.9)	25 (45.5)
Low	24 (42.1)	30 (54.5)

IQ = Interquartile range 25 and 75 percent.

Table 3 - Association between hormones levels at a median time of 10 (IQ 6 – 18) hours after the severe TBI and hospital mortality.

Variable	All Patients n = 60 (%)	Outcome		Crude OR For Death (95 CI) ^a	p Value
		Survivors n = 40 (66.7%)	Non-survivors n = 20 (33.3%)		
Free T4 ^b	n = 55	n = 36	n = 19		
Normal	42 (76.4)	29 (80.6)	13 (68.4)	1.0	
Low	13 (23.6)	7 (19.4)	6 (31.6)	1.9 (0.5-6.8)	0.32
TSH ^c	n = 57	n = 38	n = 19		
Low	28 (49.1)	21 (55.3)	7 (36.8)	1.0	
Normal	29 (50.9)	17 (44.7)	12 (63.2)	2.1 (0.7 – 6.6)	0.18
Cortisol ^d	n = 51	n = 33	n = 18		
Normal or Low	26 (51.0)	19 (57.6)	7 (38.9)	1.0	
High	25 (49.0)	14 (42.4)	11 (61.1)	2.1 (0.7-6.9)	0.20
LH ^e	n = 57	n = 38	n = 19		
Low	21 (36.8)	18 (47.4)	3 (31.6)	1.0	
Normal or High	36 (63.2)	20 (52.6)	16 (68.4)	4.8 (1.2 – 19.2)	0.03
FSH ^f	n = 55	n = 36	n = 19		
Normal or High	54 (98.2)	35 (97.2)	19 (94.7)	N.A.	
Low	1 (1.8)	1 (2.8)	0	N.A.	0.65 ^j
Total testosterone ^g	n = 52	n = 34	n = 18		
Low	19 (36.5)	15 (44.1)	4 (22.2)	1.0	
Normal	33 (63.5)	19 (55.9)	14 (77.8)	2.8 (0.7 – 10.1)	0.12
GH ^h	n = 55	n = 36	n = 19		
Normal	19 (34.5)	13 (36.1)	6 (31.6)	1.0	
High	36 (65.5)	23 (63.9)	13 (68.4)	1.2 (0.4-4.0)	0.74
IGF1 ⁱ	n = 57	n = 38	n = 19		
Normal	33 (57.9)	22 (57.9)	11 (57.9)	1.0	
Low	24 (42.1)	16 (42.1)	8 (42.1)	1.0 (0.3-3.1)	1.0

^a Binary Logistic Regression; ^b Free T4 level was not measured in 5 patients; ^c TSH level was not measured in 3 patients; ^d Cortisol level was not measured in 9 patients; ^e LH level was not measured at in 3 patients; ^f FSH level was not measured in 5 patients; ^g Total testosterone level was not measured in 8 patients; ^h GH level was not measured in 5 patients; ⁱ IGF-1 level was not measured in 3 patients; ^j Comparison done by chi-square test; N.A. = Non-applied. All the blood-sampling failures occurred by chance and were not related to any clinical or laboratory criteria.

Table 4 - Multiple logistic regression showing a trend for independent association between the LH levels at a median time of 10 (IQ 6 – 18) hours after the severe TBI and the hospital mortality of patients.

Variable	All patients <i>n</i> = 60 (%)	Outcome		Crude OR for death (95% CI)	<i>p</i> Value	Adjusted OR for death (95% CI)	<i>p</i> Value
		Survivors <i>n</i> = 40 (66.7%)	Non-survivors <i>n</i> = 20 (33.3%)				
Admission GCS							
≥ 5	34 (56.7)	27 (67.5)	7 (35)	1.0		1.0	
< 5	26 (43.3)	13 (32.5)	13 (65)	3.9 (1.2-12.0)	0.02	4.5 (1.2 – 17.0)	0.03
Admission Pupils							
Isochoric	33 (55.9)	27 (67.5)	6 (31.6)	1.0		1.0	
Abnormal	26 (44.1)	13 (32.5)	13 (68.4)	4.5 (1.4-14.5)	0.01	4.1 (1.1 – 15.4)	0.04
LH							
Low	21 (36.8)	18 (47.4)	3 (31.6)	1.0		1.0	
Normal or High	36 (63.2)	20 (52.6)	16 (68.4)	4.8 (1.2 – 19.2)	0.03	3.7 (0.8 – 16.3)	0.08

Table 5 - Association between hormones levels at a median time of 30 (IQ 22 – 37) hours after the severe TBI and hospital mortality.

Variable	All Patients n = 60 (%)	Outcome		Crude OR For Death (95 CI) ^a	p Value
		Survivors n = 40 (66.7%)	Non-survivors n = 20 (33.3%)		
Free T4 ^b	n = 54	n = 36	n = 18		
Normal	34 (63)	25 (69.4)	9 (50)	1.0	
Low	20 (37)	11 (30.6)	9 (50)	2.3 (0.7-7.3)	0.17
TSH ^c	n = 55	n = 36	n = 19		
Low	29 (52.7)	20 (55.6)	9 (47.4)	1.0	
Normal	26 (47.3)	16 (44.4)	10 (52.6)	1.4 (0.5-4.2)	0.56
Cortisol ^d	n = 51	n = 34	n = 17		
Normal or Low	39 (76.5)	28 (82.4)	11 (64.7)	1.0	
High	12 (23.5)	06 (17.6)	6 (35.3)	2.5 (0.7-9.6)	0.17
LH ^e	n = 55	n = 35	n = 20		
Low	23 (41.8)	19 (54.3)	4 (20)	1.0	
Normal or High	32 (58.2)	16 (45.7)	16 (80)	4.8 (1.3-17.1)	0.02
FSH ^f	n = 54	n = 36	n = 18		
Low	7 (13)	6 (16.7)	1 (5.6)	1.0	
Normal or High	47 (87)	30 (83.3)	17 (94.4)	3.4 (0.4-30.7)	0.27
Total testosterone ^g	n = 52	n = 34	n = 18		
Normal	14 (26.9)	9 (26.5)	5 (27.8)	1.0	
Low	38 (73.1)	25 (73.5)	13 (72.2)	1.0 (0.4-3.4)	0.97
GH ^h	n = 54	n = 36	n = 18		
Normal	18 (33.3)	14 (38.9)	4 (22.2)	1.0	
High	36 (66.7)	22 (61.1)	14 (77.8)	2.2 (0.6-8.2)	0.23
IGF1 ⁱ	n = 55	n = 36	n = 19		
Low	30 (54.5)	20 (55.6)	9 (47.4)	1.0	
Normal	25 (45.5)	16 (44.4)	10 (52.6)	1.1 (0.4-3.4)	0.84

^a Binary Logistic Regression; ^b Free T4 level was not measured in 6 patients; ^c TSH level was not measured in 5 patients; ^d Cortisol level was not measured in 9 patients; ^e LH level was not measured in 5 patients; ^f FSH level was not measured in 6 patients; ^g Total testosterone level was not measured in 8 patients; ^h GH level was not measured in 6 patients; ⁱ IGF-1 level was not measured in 5 patients. All the blood-sampling failures occurred by chance and were not related to any clinical or laboratory criteria.

Table 6 - Multiple logistic regression model showing the trend for independent association between LH levels at a median time of 30 (IQ 22 – 37) hours after the severe TBI and the hospital mortality of patients.

Variable	All patients <i>n</i> = 60 (%)	Outcome		Crude OR for death (95% CI)	<i>p</i> Value	Adjusted OR for death (95% CI)	<i>p</i> Value
		Survivors <i>n</i> = 40 (66.7%)	Non-survivors <i>n</i> = 20 (33.3%)				
Admission CGS							
≥ 5	34 (56.7)	27 (67.5)	7 (35)	1.0		1.0	
< 5	26 (43.3)	13 (32.5)	13 (65)	3.9 (1.2-12.0)	0.02	4.3 (1.1 – 16.6)	0.03
Admission Pupils							
Isocoric	33 (55.9)	27 (67.5)	6 (31.6)	1.0		1.0	
Abnormal	26 (44.1)	13 (32.5)	13 (68.4)	4.5 (1.4-14.5)	0.01	4.9 (1.3 – 19.0)	0.02
LH							
Low	23 (41.8)	19 (54.3)	4 (20.0)	1.0		1.0	
Normal or High	32 (58.2)	16 (45.7)	16 (80.0)	4.8 (1.3-17.1)	0.02	3.9 (0.9 – 16.7)	0.06