



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Síndrome de Sheehan: uma revisão

Beatriz Dias Cordeiro Féria

JUNHO'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Síndrome de Sheehan: uma revisão

Beatriz Dias Cordeiro Féria

Orientado por:

Dra. Ana Mónica Miguel Mendonça Castro Centeno

JUNHO'2018

Resumo

A Síndrome de Sheehan, também conhecida como necrose pituitária pós-parto, refere-se ao desenvolvimento de hipopituitarismo em consequência da necrose da hipófise. Este evento é, habitualmente, precipitado por hemorragia uterina maciça durante o parto e/ou no período pós-parto mas acredita-se que outras condições também possam estar na origem da síndrome como a aumento fisiológico da glândula que não é acompanhado pelo aumento da irrigação sanguínea, alterações na coagulação que podem predispor a trombose e, possivelmente, uma sela turca de dimensões inferiores ao normal. A perpetuação e agravamento da disfunção podem estar associadas a alterações autoimunitárias. Devido a relações anatómicas, a hipófise anterior é mais frequentemente lesada resultando em déficit de hormona do crescimento, hipoadrenalismo, hipotireoidismo, hipoprolactinemia, e hipogonadismo secundário. A Diabetes Insípida é a forma clínica associada à disfunção da hipófise posterior. A sua instalação pode ser súbita ou crónica e, com maior frequência, desenvolve-se hipopituitarismo parcial com sintomas muito pouco específicos e insidiosos. A clínica mais sugestiva consiste na história de hemorragia pós-parto e subsequente agalactia e amenorreia. Ainda assim, muitas mulheres permanecem anos sem diagnóstico. Achados laboratoriais, imagiológicos e testes dinâmicos auxiliam e permitem estabelecer o diagnóstico definitivo. O tratamento consiste na substituição dos défices hormonais em falta. A Síndrome de Sheehan é uma condição com elevada morbidade e mortalidade e, como tal, a comunidade médica deve estar mais sensibilizada para que o diagnóstico e tratamento possa ser feito o mais precocemente possível.

Palavras-chave: Síndrome de Sheehan; Gravidez; Hemorragia pós-parto; Necrose Pituitária; Hipopituitarismo

Abstract

Sheehan's syndrome, also known as *postpartum* pituitary necrosis, refers to hypopituitarism as a consequence of necrosis of the pituitary gland. This event is precipitated by massive uterine hemorrhage during or after labor. Other factors may also

predispose for the ischemia such as pregnancy physiological hypertrophy of the hypophysis and impaired blood supply, coagulation dysfunction system leading to thrombosis and, possibly, a smaller sella turca. Autoimmune changes may contribute to the perpetuation and worsening of the hypopituitarism. Due to anatomical relationships, the anterior pituitary is more frequently injured resulting in possible deficit of growth hormone, hypoadrenalism, hypothyroidism, hypoprolactinemia, and secondary hypogonadism. Insipid Diabetes is the clinical manifestation of the posterior pituitary dysfunction. Symptoms may be present acutely or chronically and usually only partial hypopituitarism develops with unspecific symptoms. History of postpartum hemorrhage and subsequent agalactia and amenorrhea are very suggestive of Sheehan's Syndrome. Still, many women remain years without diagnosis. Laboratory, imaging and dynamic tests help to establish a definitive diagnosis. Treatment consists of hormone replacement therapy. Sheehan's syndrome is a condition with high morbidity and mortality, that's why medical community should be more aware of it so that the diagnosis and treatment can be made as early as possible.

Keywords: Sheehan's Syndrome; Pregnancy; *Postpartum* hemorrhage; Pituitary necrosis; Hypopituitarism

Índice

Lista de Acrónimos.....	6
Introdução.....	8
Epidemiologia.....	9
Anatomia e Fisiologia.....	10
Fisiopatologia	13
Manifestações Clínicas	16
Achados Laboratoriais.....	20
Achados Imagiológicos	22
Diagnóstico.....	23
Diagnóstico Diferencial.....	24
Tratamento.....	26
Prognóstico	30
Prevenção.....	31
Conclusão	32
Agradecimentos.....	33
Bibliografia.....	34

Lista de Acrónimos

ACTH	Hormona Adrenocorticotrófica
APTT	Tempo de Tromboplastina Pacial Activada
CRH	Hormona Libertadora de Corticotrofina
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DI	Diabetes Insípida
FSH	Hormona Folículo-estimulante
GAP	Péptido associado à Hormona do Crescimento
GHRH	Hormona Libertadora da Hormona do Crescimento
GHRP-6	Péptido Libertador da Hormona do Crescimento 6
GnRH	Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
GST	Teste de Estimulação com Glucagina
HAD	Hormona Anti-diurética
HC	Hormona do Crescimento
hcG	Gonadotrofina Coriónica Humana
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HPP	Hemorragia Pós-parto
IGF-1	Factor de Crescimento de Insulina 1
INR	Razão Normalizada Internacional
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LH	Hormona Luteinizante
MSH	Hormona Melanotrófica
MSHIF	Factor Inibidor da Hormona Estimuladora dos Melanócitos
MSHRF	Factor Libertador da Hormona Estimuladora dos Melanócitos
MTHFR	Metilenotetrahidrofolato Redutase
PAI-1	Inibidor do Activador do Plasminogénio tipo 1
RMN	Ressonância Magnética
SS	Síndrome de Sheehan
TAC	Tomografia Axial Computorizada
TRH	Hormona Libertadora de Tireotrofina

TSH	Hormona Estimuladora da Tiróide
TP	Tempo de Protrombina
TTI	Teste de Tolerância à Insulina
T3	Hormona Triiodotironina
T4	Hormona tetraiodotironina

Introdução

A Síndrome de Sheehan, primeiramente descrita, em 1937, por Harold Leeming Sheehan¹, é uma condição médica caracterizada pelo desenvolvimento de hipopituitarismo secundário à necrose isquémica da hipófise. Esta última surge como consequência de hipotensão ou choque devido a hemorragia uterina maciça durante ou imediatamente após o parto². Classicamente, é uma situação que evolui de forma lenta, sendo o seu diagnóstico, muitas vezes, tardio. Pode, por vezes, apresentar-se de forma aguda, geralmente, com quadros graves. As manifestações são variadas, desde queixas inespecíficas como fraqueza e cansaço até insuficiência pituitária grave que pode causar coma, ou mesmo morte. Esta diversidade de apresentações reflete, em parte, uma disfunção de diferentes regiões da glândula, e portanto, diferentes tipos celulares com diferentes funções biológicas. Geralmente, a região anterior é a mais lesada, sendo a secreção de hormona do crescimento e a prolactina as mais afectadas.

A verdadeira prevalência da doença é desconhecida. Como resultado de uma melhoria do conhecimento médico e do respectivo tratamento, estima-se que a sua incidência tenha vindo a diminuir nas últimas décadas, sobretudo nos países desenvolvidos. Contudo, e tendo em conta o número elevado de casos que permanecem por diagnosticar durante anos, esta é uma condição de elevada morbilidade e que carece de um maior conhecimento por parte dos profissionais médicos de forma a se conseguir obter um diagnóstico mais precoce e o seu tratamento adequado.

Esta revisão tem por objectivo descrever, à luz dos novos conhecimentos e avanços, a fisiopatologia, os aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos desta síndrome e sobretudo despertar a comunidade médica para esta entidade que tão frequentemente é subdiagnosticada. Pretende-se, também, reconhecer o que pode e deve ser melhor estudado e quais as novas perspectivas futuras no que respeita, sobretudo, à terapêutica.

Epidemiologia

Até à data, não existem dados concretos e precisos no que respeita à prevalência da SS. Tal deve-se, por um lado, ao facto de ser uma patologia cada vez mais rara nos países desenvolvidos e, por outro, de muitos dos casos não serem diagnosticados³. Nos seus primeiros trabalhos, em 1938, Sheehan estimou que 41% das mulheres que sobreviviam a hemorragia severa pós-parto ou choque desenvolviam hipopituitarismo moderado a severo quando comparado com 15% das mulheres que sofreram hemorragia apenas moderada⁴. Mais tarde, em 1965, Sheehan referiu uma incidência estimada da prevalência mundial de 100-200 a cada 100 000 mulheres⁵. A Organização Mundial de Saúde apontou uma prevalência estimada de 3 milhões de mulheres no mundo, ocorrendo cerca de 100 000 óbitos maternos anualmente devido à SS⁶.

Sabe-se que existe uma maior incidência da SS em países em desenvolvimento quando comparados com os países desenvolvidos. Por exemplo, um estudo populacional na Índia mostrou uma prevalência de 3.1% de mulheres com SS, sendo que dois terços destas tinha tido o parto no domicílio⁷. Num estudo realizado no mesmo país foi documentado 1 caso em cada mês⁸. Na Turquia, verificou-se que a SS era a causa mais prevalente de hipopituitarismo nas mulheres⁹ e num estudo retrospectivo nas Filipinas conclui-se que a SS era responsável de 8% dos casos de hipopituitarismo, sendo a 3^o causa mais frequente desta condição¹⁰. Por outro lado, os dados obtidos nos países desenvolvidos evidenciam que a SS é bastante mais rara. No Japão não foi detectado nenhum caso num grupo de 392 mulheres com história de hemorragia pós parto seguidas durante 10 anos¹¹. No Reino Unido, apenas foi detectado um caso num grupo de 404 pacientes com disfunção da hipófise¹² e na Islândia 5.1 casos numa população de 100.000 casos¹³. Ainda assim, alguns países do mundo ocidental apresentam uma prevalência superior à esperada. Em Espanha, um estudo populacional com 146 000 indivíduos, 6% dos casos de hipopituitarismo tinha como causa subjacente a SS¹⁴. Crê-se que tal possa ocorrer devido a uma elevada população migrante cujo parto se realizou no domicílio.

As razões apontadas para esta diferença entre países prende-se, sobretudo, com um melhor nível de conhecimento e cuidados médicos prestados nos países desenvolvidos, comparativamente aos países do terceiro mundo. |

Anatomia e Fisiologia

Anatomia da Hipófise

A glândula pituitária, ou hipófise, é uma glândula endócrina que se situa na sela turca do esfenóide. Apresenta um diâmetro transversal de 1.5 cm, um diâmetro ântero-posterior de 0.8 cm e um diâmetro vertical de 0.5 cm. O seu peso médio no adulto é de 0.5 gramas.

A hipófise é constituída por duas porções: o lobo posterior, a neuro-hipófise, e o lobo anterior, a adeno-hipófise. A neuro-hipófise está ligada ao hipotálamo ao nível do infundíbulo, por intermédio da haste hipofisária. A adeno-hipófise envolve a neuro-hipófise, sendo constituída por uma porção principal, *pars distalis*, e por uma porção situada superiormente em volta da haste hipofisária e do infundíbulo, a *pars tuberalis*. Entre ambas encontra-se a porção intermédia. A *pars distalis* contém células epiteliais cromófagas e cromófilas, assim chamadas por possuírem grânulos citoplasmáticos que coram com corantes específicos. Estas últimas segregam diversos tipos de hormonas (tabela1). A sua libertação e produção é regulada por mecanismos de feedback. A função da *pars tuberalis* é desconhecida. A parte intermédia é constituída por células estimulantes dos melanócitos, que produzem a hormona melanotrófica (tabela 1). A neuro-hipófise é constituída por axónios de neurónios cujos corpos celulares se encontram a nível do hipotálamo, nomeadamente nos núcleos supraóptico e paraventricular. Esta relação permite que as hormonas produzidas a este nível, nomeadamente hormona anti-diurética e a ocitocina (tabela 2) sejam transportadas para a neuro-hipófise, onde são, posteriormente, libertadas na corrente sanguínea.

Hormona	Células Produtoras	Função	Principais reguladores hipotalâmicos		Consequências do seu défice
			Estimulação (+)	Inibição (-)	
Hormona do Crescimento (GH) ou Somatotrófica	Células Somatotróficas	Crescimento humano Actua sobre múltiplos órgãos e tecido, na maioria dos casos, aumentando as suas capacidades funcional	Somatocrinina	Somatostatina	Ganho de peso

Prolactina (PRL)	Células Lactotróficas	Estimula directamente a actividade secretória de leite pela glândula mamária	TRH	Dopamina GAP	Hipogalactia ou agalactia
Hormona Corticotrófica (ACTH)	Células Corticotróficas	Estimula a secreção de corticoesteróides (sobretudo cortisol, mas também androgénios) pela glândula supra-renal	CRH HAD	-	Hipocortisolínemia secundária (fraqueza, cansaço, hipotensão, hipoglicémia, entre outros)
Hormona Tireotrófica (TSH)	Células Tireotróficas	Produção de hormonas tiroideias T3 e T4, aumentando o metabolismo basal do organismo	TRH	-	Hipotiroidismo secundário (fadiga, cansaço, perda de peso, intolerância ao frio, entre outros)
Hormona Folículo-estimulante (FSH)	Células Gonadotróficas	Gametogénese e produção de hormonas sexuais femininas e masculinas	GnRH	GAP	Hipogonadismo secundário (Amenorreia, infertilidade, entre outros)
Hormona Luteinizante (LH)					
Hormona melanotrófica (MSH)	Células estimulantes dos melanócitos	Produção de melanina pelos melanócitos, responsável pela pigmentação da pele	MSHRF	MSHIF	Sem significado clínico

Tabela 1- Hormonas Hipofisárias.

Hormona	Local de Origem	Função	Principais reguladores Hipotalâmicos	Consequências do seu défice
Anti-diurética (HAD)	Hipotálamo (núcleo)	Reabsorção de água no rim, concentração da urina	-	Poliúria, polidipsia, desidratação, Diabetes Insípida, entre outros

Ocitocina	paraventricular e supra-óptico)	Contração uterina durante o parto e ejeção de leite pela glândula mamária		Diminuição da contração uterina durante o parto
-----------	---------------------------------	---	--	---

Tabela 2- Hormonas hipotalâmicas.

A vascularização do sistema hipotálamo-hipófise é complexa. A hipófise recebe sangue proveniente de duas artérias principais: a artéria hipofisária superior e a inferior, ambos ramos da carótida interna e por um complexo vascular especializado chamado sistema porta hipotálamo-hipófise. A artéria hipofisária superior suprime o infundíbulo, eminência mediana, local do hipotálamo a partir do qual são libertadas as hormonas hipotalâmicas, e *pars tuberalis*, enquanto o ramo inferior é responsável pela irrigação do lobo posterior da hipófise.

A irrigação da *pars distalis* é feita através de uma rede de capilares venosos que formam dois sistemas- porta: o longo e o curto. O sistema longo é formado por capilares que vêm desde a eminência mediana, atravessam o infundíbulo e formam um leito na *pars distalis*. Este permite que as substâncias produzidas no hipotálamo sejam transportadas até à hipófise. O sistema curto estabelece a ligação entre o lobo posterior e o anterior e, portanto, de substâncias, e é responsável pelo suprimento de um terço da irrigação total da glândula. Este sistema venoso de anastomoses torna a hipófise mais susceptível a isquémia, particularmente a região anterior.

Alterações fisiológicas da Hipófise na gravidez

A anatomia e fisiologia da hipófise estão alteradas durante a gravidez. Está bem documentado que ocorre um aumento das dimensões da glândula. Durante o primeiro trimestre é possível observar-se um aumento de 45%, sendo que este pode mesmo chegar a atingir 136% do volume inicial perto do termo¹⁵. Em estudos *post-mortem*, verificou-se que o peso da glândula aumenta entre 30-100% durante a gravidez devido à hipertrofia fisiológica das células lactotróficas em resposta aos altos níveis de estrogénio¹⁵, o que permite preparar o tecido mamário para lactação. Por outro lado, as células gonadotróficas e somatotróficas estão diminuídas e as células tiroitróficas e corticotróficas não sofrem alterações significativas¹⁷.

Fisiopatologia

O mecanismo fisiopatológico da SS não está, ainda, completamente elucidado e carece de uma explicação clara e bem definida¹⁸. Sabe-se que a SS resulta da isquémia da hipófise, levando à sua involução e hipopituitarismo de diferentes graus. No entanto, desconhece-se com clareza quais os mecanismos que predisõem, inciam e perpetuam esta alteração. De facto, apesar de se admitir que a **hemorragia maciça** seja o principal mecanismo, no entanto, nem todas as mulheres com hemorragia maciça desenvolvem SS, que leva a supor que existem outras razões para que tal ocorra.

Existe um conjunto de circunstâncias ou características que aumentam a suscetibilidade para a ocorrência de SS.

Como anteriormente referido, o factor que mais contribui é a **hemorragia maciça** que se desenvolve devido à atonia uterina, imediatamente após este. A hemorragia pós-parto é definida como perda igual ou superior a 500 mL durante as 24h após o parto vaginal ou 750-1.000 mL após parto por cesariana. A perda superior a 2000mL é considerada maciça². Quando ultrapassados estes valores, e sobretudo se a hemorragia não for tratada, a pressão arterial começa a descer. O comprometimento do débito para a hipófise e conseqüente vasoespasmo arterial leva à hipoperfusão e isquémia da hipófise. De notar que não é necessário que a hemorragia seja maciça para que ocorra a isquémia.

A **maior susceptibilidade para a isquémia** é explicada pelo, já descrito, aumento fisiológico da glândula durante da gravidez uma vez que as exigências de oxigénio são superiores ao habitual. Deve, também, atender-se ao facto de que o aumento das dimensões da hipófise se dá numa estrutura **inexpansível**, a **sela turca**, o que poderá condicionar a compressão dos vasos que a suprimem, aumentando ainda mais o potencial de isquémia. Bakiri *et al.* refere que a maioria das mulheres tem sela turca de tamanho normal¹⁹. Contudo, outros autores apresentam achados contrários. Abs *et al.* sugere que a média do tamanho da sela turca em pacientes com SS é $340.5 \pm 214 \text{mm}^3$ comparado com $602.5 \pm 192 \text{mm}^3$ que é considerado o normal²⁰. Apesar de ser um achado a merecer melhores estudos, ainda assim, pode inferir-se que mulheres com sela turca menor poderão ter maior susceptibilidade para a isquémia hipofisária.

O **suprimento de sangue** para a hipófise durante a gravidez não foi extensamente estudado, mas acredita-se que ele se mantenha inalterado em relação ao estado pré-gestacional²¹, **não acompanhando, assim, as maiores necessidades** de oxigénio e nutrientes da glândula.

Alguns autores especulam que as tentativas de **manobras de Vasalva** podem impedir o fluxo venoso no sistema porta e, assim, contribuir para o enfarte da hipófise²².

Alterações procoagulantes, têm vindo a ser associados a SS ainda que sem um mecanismo claro. Estas alterações conferem um maior estado de **hipercoagulabilidade** que pode levar à trombose e enfarte da hipófise. |

O evento desencadeante da SS é a necrose da hipófise que pode ser secundária a **vasoespasm** devido a instabilidade hemodinâmica ou, menos comumente, **trombose** ou **compressão** vascular²³. De acordo com a zona de enfarte e a extensão da necrose, diferentes tipos de células, produtoras de diferentes tipos de hormonas, podem estar afectadas e, portanto, diferentes funções hipofisárias. De ressaltar que, na maioria dos casos, ocorre a coexistência de défices na produção de várias hormonas e não apenas de uma, podendo desenvolver-se hipopituitarismo de vários graus. Com maior frequência, a hipófise anterior é mais afectada que o lobo posterior, o que é justificado, em parte pela vascularização. No entanto, também pode haver envolvimento do lobo posterior, resultando no desenvolvimento de Diabetes Insipida Central. Quando o lobo anterior é afectado, normalmente, as células mais lesadas são as produtoras de hormona do crescimento e prolactina, em virtude da sua localização mais externa, o que as torna mais susceptíveis à isquémia. As células tireotróficas e corticotróficas encontram-se na região mediana e as gonadotróficas encontram-se espalhadas difusamente pelo lobo. Assim, pode desenvolver-se hipopituitarismo, se a disfunção da glândula for apenas parcial ou panhipopituitarismo, se todas as funções estiverem afectadas. |

Está ainda pouco estudado se o grau hipopituitarismo desenvolvido se mantém, piora ou melhora ao longo do tempo. Apesar de terem sido reportados casos nos quais houve melhoria do quadro, sugerindo uma possível regeneração do tecido hipofisário, o que ocorre na maioria das vezes é uma progressão lenta e gradual ao longo do tempo, com agravamento do hipopituitarismo²⁴. A razão pela qual tal ocorre é pouco clara, hipotetizando-se possível atrofia do tecido remanescente ou processos de auto-imunidade subjacente. Parece haver uma relação, entre a possível reversibilidade do hipopituitarismo e o tempo de instalação deste, sendo que, ao contrário do SS agudo, quanto mais crónico for o SS, maior a irreversibilidade do processo. Diri *et al.* afirma que a melhoria espontânea do défice de uma hormona após 1 ano de instalação é muito improvável³.

Cerca de 30-60% dos pacientes apresentam **autoimunidade**^{25,26}. Alguns anos após a SS se ter estabelecido, é possível detetar no soro dos pacientes anticorpos contra a

hipófise e hipotálamo. Este achado levanta a questão sobre a origem destes anticorpos e qual o seu significado clínico, hipotetizando-se se a autoimunidade será consequência da SS ou um possível factor contributivo para a etiopatogénese da Síndrome. Foi sugerida a possibilidade destes anticorpos serem produzidos em resposta a antigénios libertados no tecido necrótico libertado pela hipófise²⁶. Por outro lado, autores sugerem que, em alternativa, a auto-imunidade pode destruir o tecido pituitário remanescente²⁵ e, assim, terem um papel sobretudo na progressão da doença ao longo dos anos. À semelhança deste achado, também foram encontradas alterações a nível de determinadas **subpopulações linfocitárias** a nível periférico, com particular interesse para a maior percentagem de células CD3⁺DR1⁺, que parece correlacionar-se com a duração da doença e sugere que um processo inflamatório possa acompanhar a progressão da doença. No entanto, mais uma vez, não é claro se esta alteração é causa ou consequência da SS²⁷.

Por último, é de ressaltar que a isquémia pituitária na gravidez pode ser observada em situações sem causa obstétrica subjacente como traumatismo craniano, AVC hemorrágico maciço, febre hemorrágica. No entanto, essas causas não estão incluídas, por definição, na Síndrome de Sheehan, que atribui a isquémia sobretudo à hemorragia maciça²³.

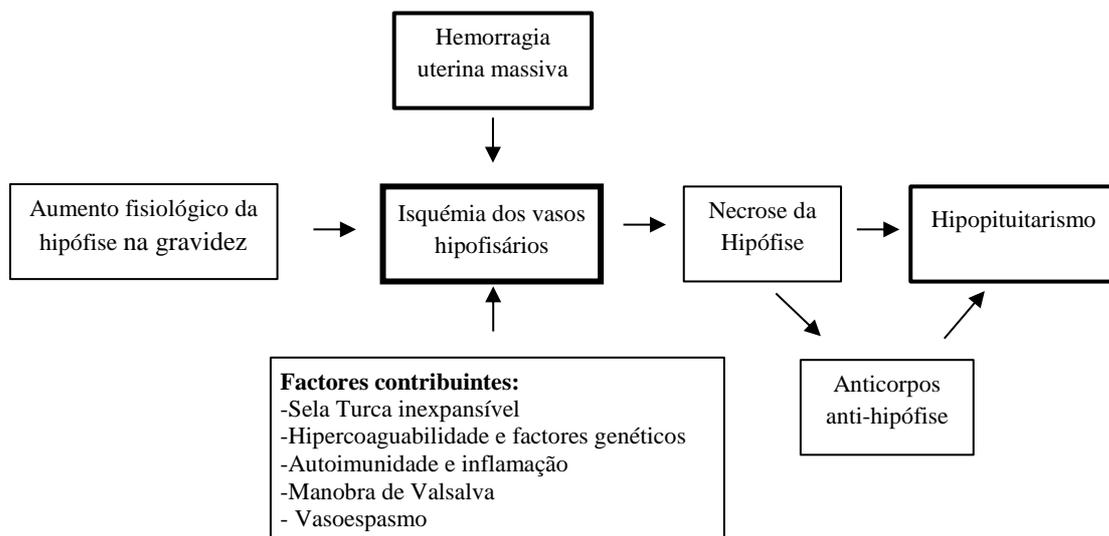


Figura 1- Etiopatogénese da Síndrome de Sheehan

Manifestações Clínicas

A Síndrome de Sheehan pode apresentar-se com um espectro muito alargado de sinais e sintomas, que podem ir desde sintomas muito inespecíficos como fadiga até quadros graves de insuficiência supra-renal. É necessário que pelo menos 75% do tecido pituitário seja destruído de forma a que as manifestações clínicas se tornem evidentes²⁸.

A forma de instalação dos sintomas pode fazer-se de forma aguda, em dias ou semanas após o parto, ou de forma lenta, em meses ou anos. A doença crónica, a forma mais frequente, ocorrendo em mais de 50% das pacientes²⁴, caracteriza-se, geralmente, por um quadro clínico altamente inespecífico, com sintomas como cansaço e fadiga, o que leva a que o diagnóstico seja atrasado muitos anos. O período de tempo que decorre entre o evento obstétrico e o diagnóstico, bem como a idade média em que este é estabelecido é pouco consensual. A tabela 3 mostra algumas estimativas apontadas por diferentes autores, segundo estudos em diferentes regiões do mundo. Ainda assim, estima-se que 10% dos casos sejam assintomáticos a longo prazo²⁹.

Estudo	Região/País	Idade média de diagnóstico (anos)	Atraso no diagnóstico (anos)
Furnica <i>et al.</i> ³⁰ (2015)	França	-	14 ± 6
Taniverdi <i>et al.</i> ⁹ (2014)	Turquia	52.8 ± 12.3	-
Ramiandrasoa <i>et al.</i> ³¹ (2013)	França	38 ± 7.7	9.1 ± 9.7
Gei-Guardia <i>et al.</i> ³² (2011)	Costa Rica	45.8 ± 10.6	13
Dökmetaş <i>et al.</i> ³³ (2006)	Turquia	60 ± 3.41	27 ± 2.6
Zargar <i>et al.</i> ⁷ (2005)	Índia	50.4 ± 14.6	20 ± 8.34

Tabela 3- Estimativa da idade média de diagnóstico e de atraso de diagnóstico segundo diferentes autores.

A apresentação clássica consiste numa história de hemorragia massiva pós-parto, dificuldade na amamentação e amenorreia pós-parto e a sua ocorrência deve levar à suspeita de SS. No entanto, podem ocorrer, de forma muito mais rara, formas agudas de apresentação, por vezes fatais, caracterizadas por, por exemplo, hipovolémia e colapso hemodinâmico, hipoglicémia e DI. Outras formas de apresentação ainda mais raras incluem psicose^{34,35}, cefaleia^{36,37}, hiponatrémia³⁸⁻⁴⁰ e insuficiência cardíaca congestiva⁴¹.

Pacientes com um curso clínico crónico podem ser diagnosticadas durante um período latente no entanto, a maioria das vezes o diagnóstico é feito quando ocorre deterioração total ou quando é introduzido um factor de stress que acaba por precipitar hipotireoidismo ou uma crise de insuficiência supra-renal como cirurgia, trauma ou infecção grave³.

Disfunção Anterior

Na maioria dos casos de SS, ocorre lesão da hipófise anterior. De acordo com a extensão da lesão e das células afectadas, pode haver comprometimento de diferentes hormonas e, como tal, diferentes apresentações clínicas. Na tabela 4 é possível encontrar a sintomatologia decorrente da disfunção da hipófise anterior de acordo com o tipo celular afectado e o tempo de instalação. Há um maior envolvimento, entre 90-100%, das células somatotróficas e lactotróficas, conseqüentemente umas das formas mais comuns de apresentação é a **deficiência na lactação**. A deficiência na secreção de cortisol, hormonas tiroideias e gonadotrofinas, no seu conjunto, ocorre entre 50 a 100%⁴². Note-se que ausência de agalactia não exclui a SS.

Apesar da **insuficiência supra-renal** ser rara, este é um dos desfechos mais graves e que merece mais atenção. O clínico deve estar atento aos sinais de crise supra-renal, que pode ser fatal se não for imediatamente tratado. A ocorrência desta síndrome deve ser investigada nos pacientes que apresentam hipotensão e hiponatrémia pós-parto³⁰.

A Síndrome de Sheehan aumenta o risco de **osteoporose e osteopenia**. Num estudo realizado, cerca de 40% das pacientes apresentava um Z score ≤ 2 ⁴³. A etiologia não está completamente esclarecida mas pode atribuir-se, em parte, à múltipla deficiência de hormonas, sobretudo ao hipogonadismo secundário e ao diagnóstico tardio⁴⁴.

Disfunção Posterior

O surgimento de **Diabetes Insípida** nas mulheres ocorre em 3-5%^{41,45} dos casos. Contudo, constata-se que as funções da neuro-hipófise estão mais frequentemente afectadas do que anteriormente se pensava, mesmo que não manifestem DI. Estudos realizados em pacientes sem clínica aparente de DI, mostram que, após teste de sobrecarga hipertónica, houve secreção de HAD inferior à esperada e maior osmolaridade sérica. Quando submetidas a teste de privação de água havia uma diminuição da osmolalidade da urina⁴⁶. Estas respostas anormais aos testes anteriores em pacientes sem poliúria e polidipsia é definido como Diabetes Insípida parcial³. Além disso, em estudos *post-mortem* verificou-se atrofia e cicatrizes no lobo posterior em mais de 90% das mulheres com SS⁴⁷.

1.História de hemorragia pós-parto

2.1 Hipófise anterior

Défice de ACTH

Agudo: Fadiga extrema, fraqueza, tontura, náusea, vômitos, hipotensão, hipoglicémia, hiponatremia

Crónico: Cansaço, palidez, anorexia, perda ponderal, hipoglicémia, pele seca, enrugada e hipopigmentada

Défice de TSH

Cansaço, intolerância ao frio, obstipação, ganho ponderal, rarefação pilosa, pele seca, bradicardia, diminuição dos reflexos osteo-tendinosos, disfunção cognitiva

Défice de FSH e LH

Amenorreia, oligomenorreia, infertilidade, diminuição da libido, dispareunia, atrofia mamária, rarefação pilosa, osteoporose e aterosclerose prematura (longo prazo)

Défice de HC

Diminuição da massa muscular, aumento da gordura visceral, aterosclerose prematura

Défice de Prolactina

Hipolactia/agaláctia

2.2 Hipófise Posterior

Défice de HAD

Diabetes insipida, poliúria, polidipsia, noctúria

Tabela 4- Manifestações clínicas da Síndrome de Sheehan. Disfunção anterior *versus* Posterior. Adaptado de ^{21,48}.

Achados Laboratoriais

Alterações Endócrinas

Diferentes alterações endocrinológicas podem ocorrer dependendo da extensão da lesão e o tempo que ocorreu desde o evento e o diagnóstico, uma vez que estas alterações não são estáticas.

Os níveis de **cortisol** encontram-se, geralmente, diminuídos devido a valores diminuídos de ACTH. Os testes disponíveis para avaliar esta função são o teste de estimulação de ACTH, teste de estimulação com glucagina (GST) ou teste de tolerância à insulina (TTI) ⁴⁹. Nos primeiros 6 meses pós-parto é possível que estes testes se encontrem normais uma vez que o córtex da supra-renal ainda não está atrofiado⁵⁰.

Os níveis de **hormona do crescimento** podem ser aferidos pelos testes GST ou teste de intolerância à insulina. A sua deficiência na SS é muito frequente e está associada a valores de **IGF-1** baixos²⁸.

Os pacientes apresentam um hipotireoidismo central com valores da **fracção livre de T3 e T4** diminuídos bem como níveis de **TSH** normais ou diminuídos. Mais raramente os níveis de TSH podem encontrar-se elevados devido ao feedback negativo gerado pelo défice de T4, que faz com que o TSH seja secretado pelas células tireotróficas remanescentes. No entanto, as moléculas de TSH tem um grau de sialilação elevado e portanto, bioactividade reduzida e taxa metabólica reduzida⁵¹. O teste de estimulação de TRH tem sido sugerido como um bom teste de diagnóstico em pacientes com TSH normal ou ligeiramente elevados ou T4 normal. Perante o estímulo de TRH, há uma ausência de resposta adequada, com níveis sérios de TSH normais ou levemente elevados. A resposta da prolactina a este teste também é insuficiente.

Pode ser detectado hipogonadismo central na SS pelos baixos níveis de **estradiol (E2)** com níveis de **FSH e LH** baixos ou inapropriadamente normais. Aquando da menopausa, os níveis hormonais estão abaixo dos que seria expectável e quando realizado o teste de estimulação com GnRH, não há subida dos valores das gonadotrofinas.

A **Hipoglicémia** pode ser encontrada em pacientes com SS, sobretudo naqueles que estão em coma. Esta alteração é atribuída à insuficiência supra-renal, na qual a diminuição nos níveis de cortisol leva a um defeito na gliconeogénese e à depleção das reservas de glicogénio que, em determinadas circunstâncias, como o jejum, leva a baixos

níveis de glicémia. A SS foi apontada como a segunda causa mais frequente de coma hipoglicémico depois da diabetes mellitus⁵⁵.

Alterações Electrolíticas

A **hiponatremia** é o achado mais comum (21-59%), embora possa, também, observar-se hipocaliémia, hipomagnesémia, hipocalcémia e hipofosfatémia⁵². A etiologia da hiponatremia não está completamente esclarecida, sendo apontados vários mecanismos para a sua origem. A deficiência de glicocorticóides pode levar a um aumento da secreção de HAD, logo hiponatremia por diluição, através da (1) diminuição da pressão arterial e do débito cardíaco, conduzindo a aumento da estimulação produção de HAD, (2) estimulação de TRH (glicocorticóides parecem inibir a TRH), que por sua vez leva à estimulação da secreção de HAD⁵³. Por outro lado, o hipotiroidismo e a deficiência de cortisol causam diminuição da *clearance* da água independente da HAD². Além disso, a deficiência de GH e de PRL também ter associação com a hiponatremia⁵². A hiponatremia aguda pós-parto como resultado directo de hipopituitarismo é rara, esta é, mais provavelmente, precipitada por cirurgias, infecções, fármacos ou sobrecarga hídrica⁵⁴.

Alterações Hematológicas

A alteração hematológica mais comum é a **anemia** (45-87%), podendo ocorrer também trombocitopenia (63-105%), pancitopenia (15%) e alterações na coagulação^{56,57}. A anemia é, geralmente, normocrómica normocítica, embora também possa existir na forma hipocrómica microcítica e, mais raramente, macrocítica⁵⁷. Crê-se que a origem desta anemia se deva ao défice de hormonas tiroideias e cortisol, deixando de haver, assim, parte do estímulo para a produção de eritropoietina e/ou diminuição dos seus efeitos biológicos. A pancitopenia está associada à hipoplasia da medula óssea e mostrou-se que esta é reversível com a reposição de hormonas tiroideias e, sobretudo, de glicocorticóides⁵⁸. No que respeita à coagulação, tem sido reportados achados contraditórios: Com frequência ocorre diminuição do TP e APTT embora estudos tivessem sido reportado aumento do TP e INR⁵⁹. Encontram-se, também, outras alterações como valores elevados de fibrinogénio e D-dímeros, deficiência adquirida do factor VII e de Von Willebrand. Além disso, Gokalp *et al.* estudou a prevalência de mutações em genes de coagulação em 40 mulheres e detectou, em 38 destas um aumento significativo dos polimorfismos da MTHFR, factor II, factor V e PAI-1, além de um valor

mais elevado de homocisteína⁵⁹. Por oposição, num outro estudo, em 50 mulheres, os mesmos resultados não foram observados, permanecendo dentro dos parâmetros normais⁶⁰.

Achados Imagiológicos

O exame mais indicado para avaliação da glândula pituitária na SS é a RMN, pois permite fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças, embora a TAC também possa auxiliar no diagnóstico. Na SS, os achados imagiológicos variam de acordo com o estadiamento da doença. No início, é descrita uma imagem da glândula de dimensões aumentadas com aumento da intensidade periférica em forma de anel, e região central irregular e hipointensa em T1 e hiperintensa em T2 e, o que é consistente com enfarte central não hemorrágico. Semanas depois, a hipófise volta a diminuir de volume. Nos meses e anos seguintes, devido à atrofia progressiva das células glandulares, o achado imagiológico final da síndrome é a **sela turca vazia** (70% dos pacientes) ou parcialmente vazia (30%) dos pacientes. Este achado é tão comum que pode ser considerado como característica diagnóstica³. Porém, têm sido, raramente, reportados alguns pacientes como tendo achados imagiológicos normais^{31,61}. Ao contrário de que alguns autores sugeriram, tem-se vindo a constatar que o remanescente hipofisário não reflecte de forma linear o grau de hipopituitarismo, uma vez que este pode estar necrótico e, portanto, não funcional, ou intacto e funcional. Muitas pacientes com sela turca parcialmente vazia tinham panhipopituitarismo, enquanto que pacientes com a sela turca totalmente vazia apresentavam apenas hipopituitarismo parcial. Assim, não há correlação entre o grau de necrose e “vazio” da sela turca e a severidade do hipopituitarismo^{24,62}.

Diagnóstico

O diagnóstico de SS baseia-se na história clínica, achados físicos, avaliação dos níveis hormonais e dados imagiológicos. É muito importante uma história obstétrica detalhada. A história típica que deve levar à suspeição é a ocorrência de hemorragia maciça durante ou logo após o parto associada a história de hipogaláctia ou agaláctia e amenorreia. Outros eventos obstétricos passados são mais frequentes nas mulheres com SS e devem, por isso, ser activamente procurados, como história de morte fetal, abortos, ruptura uterina, histerectomia, curetagem, placenta retida, descolamento da placenta, trauma abdominal e gestações múltiplas^{24,31}.

Nas mulheres com história compatível de SS, uma avaliação dos valores basais incluindo prolactina, T4 livre, TSH, cortisol, ACTH, FSH, LH, Estradiol e IGF-1 são normalmente suficientes. No entanto, a maioria dos pacientes necessita de uma avaliação mais detalhada com testes dinâmicos²⁹ (tabela 5).

Hormona	Teste
TSH	Teste de estimulação com TRH (pouco utilizado actualmente)
Prolactina	Teste de estimulação com TRH (o valor isolado baixo é suficiente para estabelecer como a causa para agalactia)
ACTH	TTI ou GST ou baixas doses de ACTH
GH	TTI ou GST ou estimulação com GHRH + arginina ou GHRH+GHRP-6
FSH e LH	Teste de estimulação com GnRH
HAD	Teste de privação de água

Tabela 5 – Testes dinâmicos para avaliação de défice hormonal.

Quando se suspeita de Diabetes Insípida deve medir-se a osmolalidade sérica e urinária. A terapêutica com desmopressina produz uma resposta clínica com diminuição do volume urinário, e confirma o diagnóstico através da diminuição da osmolalidade sérica e aumento da osmolalidade urinária.

Diri *et al.* propôs critérios para o diagnóstico da Síndrome de Sheehan e diferenciou-os em essenciais e não essenciais mas que, se presentes, são sugestivos de diagnóstico (tabela 6).

Crítérios Essenciais
1) História obstétrica de Hemorragia pós-parto grave 2) Insuficiência pituitária anterior em grau variável (défice de pelo menos um tipo de hormona pituitária) 3) Sela turca vazia ou parcialmente vazia na TC ou RM
Crítérios não essenciais
4) Hipotensão grave ou choque que requer transfusão sanguínea ou fluidoterapia 5) Hipoagaláctia ou agaláctia pós-parto 6) Amenorreia pós-parto

Tabela 6- Critérios diagnósticos propostos por Diri *et al.*³

Diagnóstico Diferencial

A principal causa de hipopituitarismo são os **tumores hipofisários** e o seu tratamento (60%). A **Apoplexia**, hemorragia aguda no interior do tumor pituitário, de um **Adenoma** pituitário pré-existente na altura do pós-parto pode mimetizar a apresentação aguda da SS⁶³. O quadro clínico caracterizar-se por cefaleias severas de instalação súbita, perda da visão e consciência e sinais de hipopituitarismo e os achados na RM são semelhantes aos da SS. Contudo, normalmente, não há história de HPP e os estudos imagiológicos não revelam a diminuição da hipófise nos primeiros meses. Por outro lado, o aumento da sela turca, a erosão do pavimento selar, o aumento do contraste periférico e a invasão das regiões teciduais em redor da sela turca, presentes mesmo meses depois, e desvio lateral da haste hipofisária são achados mais sugestivos de apoplexia^{2,3}. A distinção entre estas duas entidades é muito importante uma vez que o adenoma hipofisário pode requerer descompressão cirúrgica, enquanto esta está contra-indicada na SS.

A **Hipofisite Linfocítica** é, por vezes, observada no período peri-parto, até dois meses pós-parto e, como consequência da infiltração linfocítica e destruição do tecido

linfocitário saudável, pode desenvolver-se atrofia glândular e observar-se a sela turca vazia. Pode, igualmente, apresentar-se com aumento agudo da glândula e hipopituitarismo. Mais uma vez, a história prévia obstétrica é importante, sendo que história de hemorragia HPP aponta para a SS e a presença de outras doenças auto-imunes pode sugerir hipofisite linfocítica⁶⁴. A apresentação mais característica da hipofisite Linfocítica consiste no início agudo de cefaleias com sintomas compressivos, como oftalmoplegia, náuseas, vômitos. Costumam ser observadas deficiências hormonais isoladas, normalmente a ACTH é a mais afectada e pode ou não associar-se a défice de TSH. Cerca de um terço dos doentes pode apresentar hiperprolactinémia, no entanto, a dificuldade na lactação também pode ocorrer e não exclui esta patologia^{65,66}. A detecção de anticorpos anti-pituitários também pode auxiliar no diagnóstico. Embora possam estar presentes nos adenomas pituitários e nas fases mais avançadas da SS, valores elevados são mais sugestivos de Hipofisite Linfocítica⁶⁷. Por vezes, o envolvimento da haste e do infundíbulo pode causar Diabetes Insípida, que pode ser uma forma de apresentação mais comum comparativamente à SS. Por último, a alteração da função hipofisária normalmente é desproporcional à imagem, na qual se detecta um aumento difuso simétrico da hipófise, que por vezes pode ser incorrectamente confundido com hemorragia ou adenoma, com sinal de contraste homogéneo, perda do ponto brilhante do lobo posterior ou espessamento da haste hipofisária, o sinal mais característico^{66,68}. Ainda assim, por vezes é muito difícil distingui-la das outras doenças, o que poderá requerer biópsia pituitária transfenoidal³.

O achado imagiológico característico de sela turca vazia deve ser diferenciado da **Síndrome Primária de Sela Turca Vazia**. Esta última não apresenta, normalmente, hipopituitarismo e a sela turca tem muitas vezes dimensões superiores às consideradas normais²⁹.

Tratamento

As doentes com Síndrome de Sheehan devem ser tratados de acordo com os mesmos princípios de tratamento aplicado em situação de Hipopituitarismo e baseia-se na substituição hormonal. Além de corrigir os défices hormonais também reduz a mortalidade, no entanto não melhora a função pituitária e não previne a progressão da necrose. Assim, devem ser realizadas avaliações regulares da função hipofisária, devido à possível progressão do hipopituitarismo^{2,29}.

Reposição de glicocorticóides⁶⁹

Uma vez estabelecido o diagnóstico de insuficiência supra-renal deve ser iniciado de imediato reposição de glicocorticóides. Recomenda-se uma dose diária de 15-20mg de hidrocortisona, devendo este valor ser posteriormente ajustado de acordo com o estado clínico, comorbilidades e preferência do paciente, e não de acordo com os dados laboratoriais. |

Todos os pacientes devem ser educados a reconhecer uma crise supra-renal, quais os possíveis desencadeantes como cirurgia, trauma e infecção e devem ser instruídos a aumentar as doses nessas ocasiões. Adicionalmente, necessitam de um cartão de emergência e de um kit de emergência com altas doses de glicocorticóides injectáveis.

Reposição de hormonas tiroideias⁶⁹

A reposição é feita com Levotiroxina e os seus valores devem ser ajustados de acordo com situação clínica, idade e valores séricos de T4 livre. Recomenda-se uma dose inicial de 1.6µg/Kg/dia com posteriores titulações de forma a atingir valores de T4 livres próximos do limite superior de referência. O valor de TSH não deve ser usado como critério de ajuste da terapêutica. Frequentemente o seu valor é indetectável e este é um achado normal e não um sinal de tratamento em excesso.

Reposição de estrogénios e progesterona⁶⁹

O tratamento com estrogénios não é vital, no entanto pode ter benefícios e, como tal, deve ser considerado.

É recomendado o tratamento de substituição hormonal em mulheres em pré-menopausa desde que não haja contra-indicações. Deve ser administrada uma combinação de estrogénio e progesterona ou apenas estrogénio se histerectomizadas.

Além do alívio dos sintomas, a sua utilização até aos 45 anos ou mais reduz o risco cardiovascular e mortalidade. Ainda assim, recomenda-se alguma precaução pois os níveis de evidência existentes baseiam-se em estudo realizados em mulheres com hipogonadismo primário e não central, não se sabendo, ao certo, que implicações isso poderá ter.

A monitorização da terapêutica deve ser feita de acordo com a melhoria dos sintomas e aparecimento de efeitos adversos e não com a medição dos níveis de estrogénios, pois estes são frequentemente indetectáveis. A sua continuação deve ser feita até à idade média da menopausa. Não deve ser continuada após os 50 anos⁷⁰. Pacientes jovens terão maior benefício nesta terapia pois o hipogonadismo a longo prazo provoca osteoporose e maior risco de eventos cardiovasculares.

Reposição de Hormona do Crescimento⁶⁹

Aconselha-se fazer terapêutica de reposição de GH a ser iniciada com doses pequenas com progressão consoante os valores de IGF-1 que devem ficar abaixo do limite superior normal e reduzidos se causar efeitos adversos. A dose inicial recomendada é 0.2-0.4mg/d se <60 anos ou 0.1-0.2mg/d se >60 anos, escalando-se 0.1-0.2 mg/d a cada 6 semanas de intervalo até à dose adequada. Saliente-se que os pacientes com SS tem um défice de hormona do crescimento mais grave dos que os outros pacientes de hipopituitarismo por outras etiologias, assim as doses preconizadas nestes doentes devem ser superiores⁷².

A terapêutica com GH é ainda controversa devido ao risco-benefício e aos elevados custos. Os benefícios já documentados são alteração benéfica do perfil lipídico com diminuição de LDL e do colesterol total e aumento de HDL, apolipoproteína B100 e triglicéridos. Ocorre melhoria na composição corporal com redução massa adiposa, aumento da massa magra, da força muscular, redução do perímetro abdominal e rácio cintura anca⁷². Verifica-se aumento densidade mineral óssea, das funções cognitivas e melhoria no tónus simpático sem potencial arritmogénico⁷³. Contudo, 20% dos doentes experimentam efeitos secundários, normalmente reversíveis com a diminuição da dose terapêutica, como retenção de fluidos, artralguas, mialgias, parestesias, síndrome do túnel cárpico, apneia do sono, perturbações do sono e dispneia. Além destes, outros efeitos são mais preocupantes, nomeadamente o aumento da resistência à insulina e DM e a suspeita de que o seu uso possa estar associado ao surgimento de novos cancros ou recorrência de

tumores pré-existentes, devido ao seu efeito mitogénico. Apesar disso, o seu tratamento parece ser favorável a longo prazo.

Reposição de Prolactina⁶⁹

A prolactina, estando em défice, não tem implicações clínicas e, como tal, não necessita de ser resposta. No que respeita a mulheres que pretendam voltar a engravidar, geralmente opta-se por aleitamento artificial.

Reposição de HAD⁶⁹

A Desmopressina, um análogo de HAD de longa acção, é usada para tratamento da DI. Deve ter-se especial atenção para o possível efeito colateral de hiponatremia, especialmente em doentes idosos, cuja função renal poderá estar comprometida.

Actualmente, estão a ser investigadas novas opções para o tratamento da SS que passam pela utilização de células estaminais e terapia com transplante de células como lactotróficas e gonadotróficas^{82,83}.

Gestações Subsequentes

Não foram relatados gravidezes de sucesso após casos com apresentação aguda³⁸. Nos restantes casos, é raro que as pacientes com SS consigam engravidar espontaneamente, mas é possível com mulheres com secreção preservada de gonadotropinas e ciclos menstruais mantidos⁷⁴, tendo já sido relatados alguns casos⁷⁵⁻⁷⁷. Ainda assim, a maioria das vezes é necessária indução da ovulação nas mulheres com deficiência de gonadotrofinas para que seja possível a fertilidade. As alterações do estado fisiológico induzidas pela gravidez exigem, também, um controlo mais apertado das outras hormonas em falta, nomeadamente cortisol, hormonas tiroideias e hormona do crescimento, de forma a preparar a gestante não só para todo o curso da gravidez com também para o momento de parto⁷⁸.

O ajuste da dose de glicocorticóides na gravidez deve ser feito de forma regular e apertada uma vez que numa gravidez normal o eixo hipotálamo-hipófise-supra-senal está supra-regulado e os níveis de cortisol sérios aumentados, sobretudo no terceiro trimestre⁷⁹. No que respeita às hormonas tiroideias, também estas se encontram elevadas

durante a gravidez devido a semelhança bioquímica entre a TSH e gonadotrofina coriônica humana (hCG). Por outro lado, as necessidades estão aumentadas pois a placenta degrada maiores quantidades de T4, há maior transferência para o feto e maior *clearance* materna da hormona. A dose de Levotiroxina deve ser ajustada para 30% acima dos valores de referência⁸⁰. Relativamente à HC, está recomendada a sua suspensão durante a gravidez por falta de evidência sobre o sua eficácia ou segurança. Além de que na gravidez normal, a produção materna de HC diminui e a placenta também produz esta hormona². Em mulheres sob tratamento com desmopressina devido à DI devem continuar e ser feito ajuste de terapêutica se necessário.

Prognóstico

A glândula não se consegue regenerar e, portanto, trata-se de uma disfunção secretória permanente³. O desenvolvimento de sintomas pouco específicos como fraqueza, anemia e o diagnóstico tardio e, por vezes, tratamento desadequado, fazem com que a qualidade de vida seja menor, e a morbidade e mortalidade seja maior². A taxa de mortalidade está aumentada em 1.2-2.7 vezes mais nos pacientes com SS em comparação com a população geral⁸¹. Não há dados referentes à esperança média de vida destas pacientes.

Prevenção

A diminuição da incidência da SS passa sobretudo na prática de uma medicina preventiva que pode actuar em vários aspectos: (1) Uma das razões apontadas para a elevada incidência da SS em países em vias de desenvolvimento é o elevado número de partos em casa. Em estudos epidemiológicos realizados na Índia, verificou-se que quase dois terços dos casos de SS ocorreram em mulheres que haviam tido partos domiciliários⁷.

É importante consciencializar para o facto de não ser possível dar toda a assistência técnica em partos no domicílio e que esta opção acarreta riscos; (2) Sendo a hemorragia maciça o evento major envolvido na patogénese da SS, devem ser tomadas medidas que a previnam, como a massagem uterina e ocitocina, e a tratem eficazmente. Algumas medidas terapêuticas devem ser consideradas: prostaglandinas, ácido tranexâmico, tamponamento com balão intra-uterino, suturas uterinas hemostáticas e histerectomia.

Conclusão

A Síndrome de Sheehan é ainda uma causa importante de hipopituitarismo. O grau de suspeita deve aumentar em mulheres com história de hemorragia pós-parto e, sobretudo se história de dificuldade na amamentação e amenorreia. A importância da colheita de uma história clínica detalhada é crucial. O facto de o diagnóstico ser geralmente tardio pode condicionar aumento da morbilidade associada a esta síndrome. Assim, torna-se essencial alertar a comunidade médica para esta doença para permitir adoptar medidas terapêuticas o mais precocemente possível.

São necessários estudos mais aprofundados no que respeita não só a dados epidemiológicos mas também da patogénese da doença, o que poderá revelar novas pistas para o tratamento da mesma.

Agradecimentos

À Dra. Ana Mónica Miguel Mendonça Castro Centeno pela sua orientação, conhecimento e críticas construtivas, apoio, disponibilidade e colaboração, os quais foram extremamente preciosos para a realização desta dissertação.

Bibliografia

1. Sheehan, H., L. Post-partum necrosis of the anterior pituitary (1937) *J. Pathol.*, 45: 189-214.
2. Karaca, Z., Laway, B. A., Dokmetas, H. S., Atmaca, H. & Kelestimur, F. Sheehan syndrome. (2016) *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2, 16092.
3. Diri, H., Karaca, Z., Tanriverdi, F., Unluhizarci, K. & Kelestimur, F. (2016) Sheehan's syndrome: new insights into an old disease. *Endocrine* 51, 22–31.
4. Sheehan, H. L. & Murdoch, R. (1938) Post-partum Necrosis of the Anterior Pituitary; Pathological and Clinical Aspects. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 45, 456–487.
5. Sheehan, h. L. (1965) the frequency of post-partum hypopituitarism. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 72, 103–111.
6. Adamson, P. (1996) The Progress of Nations 1996, Commentary: a failure of imagination. *The Progress of Nations 1996, Commentary: a failure of imagination. UNICEF 1996.* Available at: <https://www.unicef.org/pon96/womfail.htm>. (Accessed: 3rd January 2018)
7. Zargar, A. H. *Et al.* (2005) Epidemiologic aspects of postpartum pituitary hypofunction (Sheehan's syndrome). *Fertil. Steril.* 84, 523–528.
8. Laway, B., Misgar, R., Mir, S. & Wani, A. (2016) Clinical, hormonal and radiological features of partial Sheehan's syndrome: an Indian experience. *Arch. Endocrinol. Metab.* 60, 125–129.
9. Tanriverdi, F. *Et al.* (2014) Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: Analysis of 773 patients from pituitary study group database. *Endocrine* 47, 198–205.
10. Elumir-Mamba, L. A. S., Andag-Silva, A. A., Fonte, J. S. & Mercado-Asis, L. B. (2010) Clinical profile and etiology of hypopituitarism at the University Of Santo Tomas Hospital. *Phillippine J. Intern. Med.* 48, 23–28.
11. Asaoka, K. (1977) [A study on the incidence of post-partum hypopituitarism, (Sheehan's syndrome)]. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi* 53, 895–909.
12. Andrew, T. & Stephen, S. (2008) GH deficiency and the degree of hypopituitarism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 42, 443–444.

13. Kristjansdottir, H. L., Bodvarsdottir, S. P. & Sigurjonsdottir, H. A. (2011) Sheehan's syndrome in modern times: A nationwide retrospective study in Iceland. *Eur. J. Endocrinol.* 164, 349–354.
14. Regal, M., Páramo, C., Sierra, J. M. & Garci-Mayor, R. V. (2001) Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 55, 735–740.
15. Gonzalez, J. G. *Et al.* (2017) Pituitary gland growth during normal pregnancy: An *in Vivo* study using magnetic resonance imaging. *Am. J. Med.* 85, 217–220.
16. Dinç, H., Esen, F., Demirci, a, Sari, a & Resit Gümele, H. (1998) Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum. MR assessment. *Acta radiol.* 39, 64–69.
17. Scheithauer, B. W. *Et al.* (2017) The Pituitary Gland in Pregnancy: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 69 Cases. *Mayo Clin. Proc.* 65, 461–474.
18. Kilicli, F., Dokmetas, H. S. & Acibucu, F. (2013) Sheehan's syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 29, 292–295.
19. Bakiri, F., Bendib, S. E., Maoui, R., Bendib, A. & Benmiloud, M. (1991) The sella turcica in Sheehan's syndrome: computerized tomographic study in 54 patients. *J. Endocrinol. Invest.* 14, 193–196.
20. Abs, R. *Et al.* (1999) GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: Demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 50, 703–713.
21. Soares, D. V., Conceição, F. L. & Vaisman, M. (2008) Aspectos diagnósticos e terapêuticos da síndrome de Sheehan. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 52, 872–878.
22. Tessnow, A. H. & Wilson, J. D. (2010) The changing face of Sheehan's syndrome. *American Journal of the Medical Sciences* 340, 402–406.
23. Kovacs, K. (2003) Sheehan syndrome. *Lancet* 361, 520–522.
24. Diri, H. *Et al.* (2014) Extensive investigation of 114 patients with Sheehan's syndrome: A continuing disorder. *Eur. J. Endocrinol.* 171, 311–318.
25. Goswami, R., Kochupillai, N., Crock, P. A., Jaleel, A. & Gupta, N. (2002) Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 4137–4141.

26. De Bellis, A. *Et al.* (2008) Anti-hypothalamus and anti-pituitary antibodies may contribute to perpetuate the hypopituitarism in patients with Sheehan's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 158, 147–152.
27. Atmaca, H., Arasli, M., Yazici, Z. A., Armutçu, F. & Tekin, I. Ö. (2013) Lymphocyte subpopulations in Sheehan's syndrome. *Pituitary* 16, 202–207.
28. Shivaprasad, C. (2011) Sheehan's syndrome: Newer advances. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 15, 203.
29. Keleştimur, F. (2003) Sheehan's syndrome. *Pituitary* 6, 181–188.
30. Furnica, R. M. *Et al.* (2015) Early diagnosis of Sheehan's syndrome. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 34, 61–63.
31. Ramiandrasoa, C. *Et al.* (2013) Delayed diagnosis of Sheehan's syndrome in a developed country: A retrospective cohort study. *Eur. J. Endocrinol.* 169, 431–438.
32. Gei-Guardia, O., Soto-Herrera, E., Gei-Brealey, A. & Chen-Ku, C. (2011) Sheehan Syndrome in Costa Rica: Clinical Experience with 60 Cases. *Endocr. Pract.* 17, 337–344.
33. Dökmetaş, H., Kilicli, F., Korkmaz, S. & Yonem, O. (2006) Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 22, 279–283.
34. Report, C., Shoib, S., Dar, M. M., Arif, T. & Bashir, H. (2013) Sheehan ' s syndrome presenting as psychosis : a rare clinical presentation. 27, 35–37.
35. Reddy, M. S. S., Nahar, A., Thippeswamy, H. & Kumar, C. S. (2017) Psychosis as a late manifestation of Sheehan's syndrome. *Asian J. Psychiatr.* 25, 228–230.
36. Hale, B. & Habib, A. (2014) S. Sheehan syndrome: Acute presentation with severe headache. *Int. J. Obstet. Anesth.* 23, 383–386.
37. Lust, K. & McIntyre, H. D. Sheehan ' s syndrome - acute presentation with hyponatraemia and headache. 6–9
38. Matsuzaki, S. *Et al.* (2017) A case of acute Sheehan's syndrome and literature review: a rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth* 17, 188.
39. Munz, W., Seufert, R., Knapstein, P. G. & Polmow, K. (2004) Early postpartum hyponatremia in a patient with transient Sheehan's syndrome. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 112, 278–280.
40. Kurtulmus, N. & Yarman, S. (2006) Hyponatremia as the presenting manifestation of Sheehan's syndrome in elderly patients. *Aging Clin. Exp. Res.* 18, 536–539.

41. Wang, S.-Y., Hsu, S.-R., Su, S.-L. & Tu, S.-T. (2005) Sheehan's syndrome presenting with early postpartum congestive heart failure. *J. Chin. Med. Assoc.* 68, 386–391.
42. Huang, Y. Y., Ting, M. K., Hsu, B. R. & Tsai, J. S. (2000) Demonstration of reserved anterior pituitary function among patients with amenorrhea after postpartum hemorrhage. *Gynecol. Endocrinol.* 14, 99–104.
43. Chihaoui, M. *Et al.* (2016) Bone Mineral Density in Sheehan's Syndrome; Prevalence of Low Bone Mass and Associated Factors. *J. Clin. Densitom.* 19, 413–418.
44. Acibucu, F., Kilicli, F. & Dokmetas, (2014) H. S. Assessment of bone mineral density in patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 30, 532–535.
45. Banzal, S., Ayoola, E. A. & Banzal, (1999) S. Sheehan's syndrome in Saudi Arabia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 66, 181–182.
46. Arnaout, M. A. & Ajlouni, K. (1992) Plasma vasopressin responses in postpartum hypopituitarism: impaired response to osmotic stimuli. *Acta Endocrinol* 127, 494–498.
47. Sheehan, H. L. & Whitehead, R. (1963) The neurohypophysis in post-partum hypopituitaris. *J. Pathol. Bacteriol.* 85, 145–169.
48. Van Aken, M. O. & Lamberts, S. W. J. (2005) Diagnosis and treatment of hypopituitarism: An update. *Pituitary* 8, 183–191
49. Simsek, Y. *Et al.* (2015) A comparison of low-dose ACTH, glucagon stimulation and insulin tolerance test in patients with pituitary disorders. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 82, 45–52.
50. Molitch, M. E. (2006) Pituitary Disorders During Pregnancy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 35, 99–116.
51. Oliveira, J. H. A., (2001) Persani, L., Beck-Peccoz, P. & Abucham, J. Investigating the paradox of hypothyroidism and increased serum thyrotropin (TSH) levels in Sheehan's syndrome: Characterization of TSH carbohydrate content and bioactivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 1694–1699.
52. Hoan Lim, C. *Et al.* (2015) Electrolyte Imbalance in Patients with Sheehan's Syndrome. *Org Endocrinol Metab* 30, 502–508.
53. Oelkers, W. (1989) Hyponatremia and Inappropriate Secretion of Vasopressin (Antidiuretic Hormone) in Patients with Hypopituitarism. *N. Engl. J. Med.* 321, 496.
54. PC, P., PA, P. & PT, P. (2001) Sodium and water disturbances in patients with Sheehan's syndrome. *Am J Kidney Dis* 38, E14–E14.

55. Güven, M., Bayram, F., Güven, K. & Kelestimur, F. (2000) Evaluation of patients admitted with hypoglycaemia to a teaching hospital in Central Anatolia. *Postgrad. Med. J.* 76, 150–152.
56. Laway, B. A. *Et al.* (2011) Prevalence of hematological abnormalities in patients with Sheehan's syndrome: Response to replacement of glucocorticoids and thyroxine. *Pituitary* 14, 39–43.
57. Gokalp, D. *Et al.* (2009) Sheehan's syndrome as a rare cause of anaemia secondary to hypopituitarism. *Ann. Hematol.* 88, 405–410.
58. Laway, B. A. *Et al.* (2010) Sheehan's syndrome with pancytopenia-complete recovery after hormone replacement (Case series with review). *Ann. Hematol.* 89, 305–308.
59. Gokalp, D. *Et al.* (2011) Analysis of thrombophilic genetic mutations in patients with Sheehan's syndrome: Is thrombophilia responsible for the pathogenesis of Sheehan's syndrome? *Pituitary* 14, 168–173.
60. Diri, H. *Et al.* (2014) Etiopathogenesis of sheehan's syndrome: Roles of coagulation factors and TNF-alpha. *Int. J. Endocrinol.*
61. Gokalp, D. *Et al.* (2016) Four decades without diagnosis: Sheehan's syndrome, a retrospective analysis. *Gynecol. Endocrinol.* 32, 904–907.
62. Dash, R. J., Gupta, V. & Suri. (1993) S. Sheehan's syndrome: clinical profile, pituitary hormone responses and computed sellar tomography. *Aust. N. Z. J. Med.* 23, 26–31.
63. Dejager, S., Gerber, S., Foubert, L. & Turpin, G. (1998) Sheehan's syndrome: Differential diagnosis in the acute phase. *J. Intern. Med.* 244, 261–266.
64. Karaca, Z., Tanriverdi, F., Unluhizarci, K. & Kelestimur, F. (2010) Pregnancy and pituitary disorders. *Eur. J. Endocrinol.* 162, 453–475.
65. Thodou, E. *Et al.* (1995) Clinical case seminar: Lymphocytic hypophysitis: Clinicopathological findings. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 2302–2311.
66. Gutenberg, A. *Et al.* (2006) Primary hypophysitis: Clinical-pathological correlations. *Eur. J. Endocrinol.* 155, 101–107.
67. De Marinis, L., Bonadonna, S., Bianchi, A., Maira, G. & Giustina, A. (2005) Primary empty sella. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 5471–5477.
68. Zak, I. T., Dulai, H. S. & Kish, K. K. (2007) Imaging of neurologic disorders associated with pregnancy and the postpartum period. *Radiographics* 27, 95–108.

69. Fleseriu, M. *Et al.* (2016) Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101, 3888–3921.
70. Higham, C. E., Johannsson, G. & Shalet, S. M. (2016) Hypopituitarism. *The Lancet* 388, 2403–2415.
71. Stockholm, K., Christiansen, J., Laursen, T. & Gravholt, C. H. (2007) Mortality and reduced growth hormone secretion. *Hormone research* 68 Suppl 5, 173–176.
72. Tanriverdi, F. *Et al.* (2005) Effects of 18-month of growth hormone (GH) replacement therapy in patients with Sheehan’s syndrome. *Growth Horm. IGF Res.* 15, 231–237.
73. Tanriverdi, F. *Et al.* (2005) The effects of 12 months of growth hormone replacement therapy on cardiac autonomic tone in adults with growth hormone deficiency. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 62, 706–712.
74. See, T. T., Lee, S. P. & Chen, H. F. (2005) Spontaneous pregnancy and partial recovery of pituitary function in a patient with Sheehan’s syndrome. *J. Chinese Med. Assoc.* 68, 187–190.
75. Zargar, A. H., Masoodi, S. R., Laway, B. A., Sofi, F. A. & Wani, A. I. (1998) Pregnancy in Sheehan’s syndrome : A report of three cases. *J. Assoc. Physicians India* 46, 476–478.
76. Grimes, H. G. & Brooks, M. H. (1980) Pregnancy in Sheehan’s syndrome. Report of a case and review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 35, 481–488.
77. Laway, B. A., Ganie, M. A., Wani, I. R., Butt, T. P. & Zargar, A. H. (2009) Multiple spontaneous pregnancies in sheehan syndrome with preserved gonadotrophin function: A case report. *Endocrinologist* 19, 253–254.
78. Karaca, Z. & Kelestimur, F. (2011) Pregnancy and other pituitary disorders (including GH deficiency). *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 25, 897–910.
79. Nolten, W. E., Lindheimer, M. D., Rueckert, P. A., Oparil, S. & Ehrlich, E. N. (1980) Diurnal patterns and regulation of cortisol secretion in pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51, 466–472.
80. De Groot, L. *Et al.* (2012) Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 2543–65.
81. Tomlinson, J. W. *Et al.* (2001) Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 357, 425–431.

82. Willems, C. *Et al.* (2016) Regeneration in the pituitary after cell-ablation injury: Time-related aspects and molecular analysis. *Endocrinology* 157, 705–721.
83. Ozone, C. *Et al.* (2016) Functional anterior pituitary generated in self-organizing culture of human embryonic stem cells. *Nat. Commun.* 7.