

Revisão de literatura: da definição ao tratamento da Síndrome de Sheehan

Resumo: Introdução: a Síndrome de Sheehan (SS) apresenta epidemiologia, fisiopatologia e manifestações clínicas incertas e variáveis. Isso dificulta o diagnóstico e medidas preventivas, contribuindo com subdiagnóstico. Dessa forma, este trabalho propõe avaliar o panorama da bibliografia atual sobre essa condição, a fim de ressaltar a importância do manejo adequado, visando diminuir sua morbimortalidade. **Metodologia:** selecionou-se artigos mais pertinentes, de 2015 a 2020, contidos no Pubmed para revisão integrativa. Utilizou-se como palavras-chave: "Sheehan's syndrome" OR "postpartum hypopituitarism" OR "postpartum pituitary necrosis". As publicações passaram por identificação, triagem, elegibilidade e inclusão. **Resultados e Discussão:** a SS é uma complicação neuroendócrina obstétrica resultante de necrose isquêmica pituitária, afetando principalmente adeno-hipófise, ocasionando hipopituitarismo parcial ou total e, portanto, comprometimento da função hormonal. É causada, majoritariamente, após hemorragia pós-parto (HPP) moderada a grave. Dados epidemiológicos são incertos devido ao atraso e falha no diagnóstico, sobretudo nos países subdesenvolvidos. A base patológica da SS é a interrupção ou restrição do fluxo sanguíneo pituitário, acarretando necrose variada e, conseqüentemente, hipofunção hormonal nas regiões afetadas. Pode ocorrer por 1) hipotensão e vasoespasmó nas artérias hipofisárias desencadeados pela HPP; 2) aumento fisiológico da hipófise na gravidez sem elevação correspondente do fluxo sanguíneo fornecido e/ou sela túrcica pequena, causando compressão vascular; 3) trombose pela hipercoagulação e/ou 4) anticorpos anti-hipófise causando progressão do hipopituitarismo. Há variação das manifestações clínicas decorrentes dos déficits hormonais. Hipofunção da região anterior pode cursar com deficiência de hormônio do crescimento, insuficiência de lactação, hipogonadismo, hipotireoidismo secundário e insuficiência adrenal; já da região posterior manifesta-se com *diabetes insipidus* (DI). Apresentação aguda é rara e grave; possui achados como inconsciência, cefaleia, crise adrenal e DI. Fenômenos crônicos são comuns, progressivos e inespecíficos; cursam com sonolência, anorexia, náusea, anemia, fadiga física e mental, envelhecimento prematuro, hipopigmentação, pele seca, fria e grossa, madarose, pelos axilares e pubianos esparsos, atrofia mamária, amenorreia, lentidão de reflexos, sensibilidade aumentada ao frio, bradicardia e coma. Pode estar associada não só à diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e da espessura central corneana e ao aumento do risco cardiovascular, mas

também com condições psiquiátricas. O diagnóstico busca achados sugestivos de hipofunção pituitária e condições do passado obstétrico através de história clínica detalhada, exame físico e exames complementares, como testes de estimulação e análise dos níveis hormonais, além das características da hipófise na imagem de Ressonância Magnética, a qual pode revelar sela túrcica parcial ou completamente vazia. Hipofisite linfocítica é o principal diagnóstico diferencial, seguido por tumores hipofisários. Terapia de reposição hormonal contínua é, atualmente, única alternativa para reparar a hipofunção, porém não corrige função hipofisária perdida nem interfere no processo necrótico. **Conclusão:** A SS é uma entidade com falha e atraso no diagnóstico devido não só à fisiopatologia incerta e às manifestações inespecíficas, mas também ao despreparo médico e negligência com sintomas sugestivos da síndrome. Assim, posterga-se o tratamento e aumenta a morbimortalidade, principalmente pela ausência de acompanhamento de pacientes que cursam com HPP. Ademais, partos domiciliares sem auxílio profissional aumentam o risco de hemorragias e dificultam a coleta precisa da história obstétrica e, portanto, devem ser desencorajados. Por fim, o manejo da HPP deve ser precoce e eficaz, com transfusão sanguínea e reposição de fluidos suficientes.

Palavras-chave: Síndrome de Sheehan, hipopituitarismo, insuficiência pituitária pós-parto.

Introdução

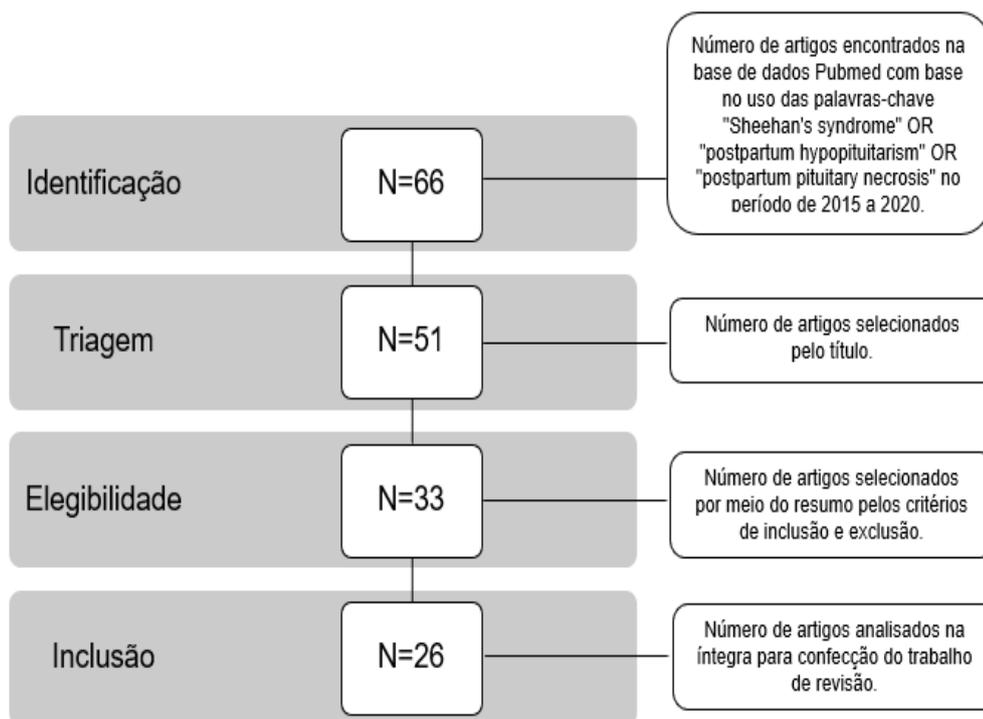
A Síndrome de Sheehan (SS) é uma condição que acomete a hipófise após hemorragia maciça no pós-parto, com consequente graus variados de disfunção pituitária^{1,4}. Desse modo, é de se esperar que sua apresentação clínica seja bastante diversificada, sendo geralmente caracterizada por sintomas inespecíficos^{1,4,6}. Isso acaba acarretando diagnóstico tardio, de meses a anos, ou incorreto, fazendo com que a maioria das mulheres afetadas fique sem tratamento adequado, resultando em alta morbimortalidade^{4,6}. Diante disso, há grande dificuldade em avaliar a prevalência dessa patologia, sobretudo em países em desenvolvimento, onde a síndrome ainda é uma causa significativa de hipopituitarismo^{1,4}.

Uma melhor compreensão a respeito dessa síndrome pode permitir que medidas preventivas, muitas vezes consideradas mais importantes do que a terapêutica, sejam estabelecidas, assim como um diagnóstico precoce dessa condição para posterior tratamento adequado e diminuição das taxas de morbimortalidade¹. Dessa forma, este

trabalho propõe avaliar o panorama da bibliografia atual sobre definição, epidemiologia, fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento da SS, a fim de ressaltar a importância do manejo adequado, visando diminuir sua morbimortalidade

Metodologia

Revisão integrativa com pesquisa de artigos na base de dados Pubmed, usando as combinações de palavras-chave: "Sheehan's syndrome" OR "postpartum hypopituitarism" OR "postpartum pituitary necrosis". A partir disso, avaliou-se os trabalhos primeiro pelo título e resumo, para refinar a amostra e, posteriormente, fez-se a leitura na íntegra. Foram adotados como critérios de inclusão: publicações dos últimos cinco anos (2015-2020), completas e livres, escritas em língua portuguesa, inglesa e/ou francesa. Foram excluídos artigos escritos em línguas diferentes das mencionadas, publicações cujo tema difere dos objetivos apresentados e trabalhos sem reconhecimento. É válido ressaltar houve avaliação por dois revisores independentes e, após processo de adequação aos critérios, foram obtidas a versão completa dos artigos selecionados. Procedeu-se, então, à leitura crítica destes, verificando também suas respectivas referências em busca de dados adicionais. O presente trabalho é uma revisão de literatura, portanto não necessita de avaliação pelo comitê de ética.



Resultados e Discussão

A Síndrome de Sheehan (SS) é uma complicação neuroendócrina obstétrica que resulta de necrose isquêmica da adeno-hipófise e, mais raramente, da neuro-hipófise, após um episódio de hemorragia pós-parto (HPP) moderada a grave, levando ao hipopituitarismo parcial ou total, com consequente comprometimento da função hormonal hipofisária ^{1,2,3,4}.

Em relação à epidemiologia da SS, nota-se dificuldade em estabelecer números exatos, tendo em vista não só o atraso diagnóstico, mas também casos não diagnosticados. Nesse sentido, sabe-se que fatores como cuidados obstétricos precários, partos domiciliares sem auxílio profissional, baixo nível socioeconômico com consequente demora na procura por atendimento médico e pouco conhecimento dos profissionais de saúde acerca da patologia faz com que seja uma importante causa de morbimortalidade, principalmente em países em desenvolvimento ^{2,5}. O atraso no diagnóstico pode ser de aproximadamente nove anos em países desenvolvidos e cerca de vinte anos nos países em desenvolvimento ⁶. A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1996, estimou que cerca de 100.000 mulheres morriam anualmente devido à SS e mais de três milhões apresentavam sintomas na síndrome em todo o mundo ¹. Na Índia, região da Caxemira, em 2005, estimou-se que a prevalência da SS era de 3,1% e cerca de 2/3 dos partos ocorriam em residências ^{1,4,5,6,7,9}. Já na Islândia, a prevalência da doença foi estimada em 5,1 por 100.000 mulheres em 2009 ^{1,5,6,7,9}. Na Espanha, a prevalência de 45,5 por 100.000 e incidência de 4,2 novos casos por 1.000.000 em 2001 ⁴. Melhorias nos cuidados obstétricos e métodos de prevenção de choque hipovolêmico (transfusão sanguínea precoce e/ou administração de fluidos intravenosos) diminuíram consideravelmente a incidência de SS em países desenvolvidos ⁴. Não obstante, HPP é emergência obstétrica que acontece em 1-2% dos partos com nascidos-vivos ⁸. Enquanto a incidência da síndrome em pacientes que sofreram HPP varia de 0 a 30% ³. Ademais, SS corresponde a 6% dos casos de hipopituitarismo e taxa de mortalidade pode aumentar até 2,7 vezes nas pacientes com SS em comparação com a população geral ⁴.

A fisiopatologia permanece incerta. Contudo, sabe-se que SS decorre de necrose isquêmica da glândula hipófise, geralmente após hipotensão grave ou choque causado por HPP ^{1,4}. Essas áreas necróticas podem envolver principalmente a adeno-hipófise e, em menor grau, a neuro-hipófise, resultando em hipopituitarismo parcial ou panhipopituitarismo ¹. É válido ressaltar que HPP é definida como perda sanguínea maior que 500 ml após parto vaginal e de 750-1000 ml após cesariana, sendo maciça quando a perda de sangue é superior a 2000 ml, com atonia uterina relacionada a principal etiologia

desencadeadora^{3,4}. No entanto, alguns casos raros são relatados mesmo na ausência de HPP, podendo ter relação com Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), insuficiência hepática aguda ou choque anafilático¹.

Para o melhor entendimento da fisiopatologia da síndrome, é preciso compreender a vascularização pituitária. Nessa perspectiva, sabe-se que as duas artérias que nutrem a hipófise são ramos da artéria carótida interna, assim: 1) a artéria hipofisária superior (AHS) dirige-se para a eminência mediana, infundíbulo e *pars tuberalis*, formando o sistema portal hipofisário de capilares, o qual supre a adeno-hipófise; 2) a artéria hipofisária inferior (AHI) fornece suprimento sanguíneo ao pedúnculo e neuro-hipófise^{1,4}. Além disso, ocorre anastomoses entre as duas artérias na parte médio-posterior da adeno-hipófise¹. Ou seja, por conta disso, essa região pode continuar recebendo sangue dos ramos arteriais da AHI em caso de parada de fluxo de sangue da AHS e, portanto, continuar com seu funcionamento. Contudo, especula-se que tais junções podem não ser benéficas em caso de obliteração simultânea das duas principais artérias, o que resultaria em hipopituitarismo pós-parto imediato¹.

A partir disso, é essencial compreender a função hormonal desempenhada pela hipófise, a fim de, posteriormente, entender as principais manifestações da SS. Nesse sentido, a adeno-hipófise é responsável por seis hormônios peptídeos importantes: 1) hormônio do crescimento (GH), que age sobre o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), promove o crescimento de todo organismo, afeta formação de proteínas e multiplicação e diferenciação celular, inibe ações da insulina e é produzido nas células somatotróficas; 2) hormônio prolactina (PRL), produzido pelas células lactotróficas, promove desenvolvimento da glândula mamária e produção de leite; 3) hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) controla produção de glicocorticóides e androgênios pelo córtex suprarrenal, sendo produzido pelas células corticotróficas; 4) hormônio estimulante da tireóide (TSH) controla secreção de tiroxina (T4) e da triiodotironina (T3) pela tireóide e é produzido pelas células tireotróficas; 5) hormônio foliculoestimulante (FSH) e 6) hormônio luteinizante (LH) são produzidos pelas células gonadotróficas e suas funções relacionam-se com desenvolvimento dos folículos ovarianos, processo de ovulação e estimulação da produção de estrogênio e progesterona pelos ovários⁴. Por sua vez, esses hormônios são controlados pelos fatores de liberação e inibição secretados pelo hipotálamo, sendo que o hormônio liberador do crescimento (GHRH) provoca liberação do GH e o hormônio somatostatina inibe sua liberação, o hormônio inibidor da prolactina (PIH) causa a inibição da secreção de PRL, o hormônio

liberador de corticotropina (CRH) causa liberação do ACTH, hormônio liberador de tireotropina (TRH) provoca liberação do TSH, o hormônio liberador de gonadotropina leva à liberação de FSH e LH⁴. Por outro lado, neuro-hipófise libera dois hormônios que são sintetizados no hipotálamo: 1) hormônio antidiurético (ADH) ou vasopressina controla excreção de água na urina; 2) hormônio ocitocina auxilia na ejeção de leite e nas contrações uterinas durante trabalho de parto⁴.

A interrupção ou restrição do fluxo sanguíneo hipofisário é base patológica da SS. Isso ocorre devido à alta vascularização da glândula, algo que aumenta o risco de isquemia, já que pequenas variações na pressão intravascular causam parada do fluxo de sangue¹. Nessa lógica, o comprometimento da circulação sanguínea pituitária pode ocorrer, principalmente, devido à 1) HPP, a qual ocasiona hipotensão e vasoespasmo, pois permite a continuação da circulação de sangue para placenta mesmo após o parto; associada ao 2) aumento fisiológico da hipófise durante gravidez e/ou sela túrcica pequena, podendo ocasionar compressão vascular; 3) trombose pela hipercoagulação; 4) fatores genéticos relacionados aos anticorpos anti-hipófise^{1,2,4,9,10}.

A paralisação do fluxo sanguíneo arterial ocorre principalmente devido à HPP, a qual causa vasoespasmo e/ou trombose nas artérias hipofisárias¹. Isso resulta em graus variados de necrose e, portanto, afeta função da glândula, manifestando-se com hipopituitarismo. Nesse sentido, vasoespasmo arterial pode ocorrer pela liberação de citocinas vasoconstritoras devido ao choque hipovolêmico¹. Já trombose pode ser desencadeada pelo estado de hipercoagulabilidade gestacional e/ou presença de coagulopatias prévias¹. No entanto, convém ressaltar que nem toda paciente com SS tem histórico de HPP, assim como nem toda HPP leva ao desenvolvimento da síndrome, podendo haver componente genético, ainda incerto⁴. Dessa forma, hipofunção hipofisária, com deficiência de hormônios, depende do tamanho e local da necrose⁴. Se mais de 70%⁴ ou 75%⁹ da glândula for acometida pode ocorrer hipopituitarismo parcial ou total. O envolvimento das células somatotróficas e lactotróficas é mais comum, pois recebem sangue somente pela circulação portal da AHS, seguidas das gonadotróficas (estão espalhadas por toda adeno-hipófise), corticotróficas e tireotróficas (presentes na cunha mediana) e, portanto, as deficiências de GH e prolactina predominam^{2,4}.

Sabe-se que as células hipofisárias atingidas pela isquemia são substituídas por detritos necróticos, sangue coagulado, células inflamatórias e células fantasmas e, com isso, ocorre ausência de hormônios na área acometida⁴. Cronicamente, forma-se cicatriz

fibrosa, que pode desencadear alteração atrófica da hipófise e esvaziamento da sela túrcica ⁴.

Outrossim, aumento fisiológico da hipófise durante a gestação é fator contribuinte na gênese da SS. Desse modo, o volume pituitário aumenta em 45% no primeiro trimestre, chegando a 120-136% do seu tamanho original ao fim da gravidez ^{1,4}. Isso pode ser explicado pelas mudanças nas demandas da mãe e do feto e pela liberação de alguns hormônios placentários ⁴. Assim, ocorre hipertrofia e hiperplasia das células lactotróficas, enquanto o número das gonadotróficas e somatotróficas diminui e das tireotróficas e corticotróficas permanece inalterado ^{2,4}. Todavia, não há aumento correspondente do fluxo sanguíneo fornecido à hipófise, tornando-a vulnerável ao sangramento materno excessivo ^{2,4}. Logo, pode ocorrer compressão arterial devido ao tamanho aumentado da hipófise em associação com o menor tamanho da sela túrcica ¹.

Por outro lado, além do fator ambiental, pode ocorrer influência genética no desenvolvimento e progressão da SS. Nesse sentido, alteração na expressão de genes poderia facilitar necrose hipofisária. Assim, os genes HESX1, TLE1 e TLE3, envolvidos no desenvolvimento da hipófise, e o MSX2, relacionado ao desenvolvimento de ossos cranianos especialmente o esfenóide, apresentam perfil de expressão anormal em pacientes com SS, porém mais estudos são necessários para entender como essa alteração interfere no desenvolvimento da síndrome ¹¹. Ademais, a existência de anticorpos anti-hipófise e/ou anti-hipotálamo pode estar envolvida na patogênese da SS ^{3,4}. Dessa forma, há evidências não só de que autoimunidade possa ocorrer pelo extravasamento de antígeno do tecido necrótico, mas também, por causa do curso natural da doença, é plausível que autoanticorpos possam ser encontrados meses ou anos após exposição do antígeno ao sistema imunológico e perpetue disfunção do hipopituitarismo ^{1,3}. No entanto, há incerteza se os anticorpos estão envolvidos na etiologia, na potencialização da progressão da doença - com destruição de células restantes intactas e agravamento das funções hipofisárias após insulto inicial isquêmico - ou se são consequências do desenvolvimento da patologia ^{1,3}.

Dessa maneira, é possível afirmar que SS é uma entidade que depende do grau de lesão isquêmica causada na glândula pituitária aumentada fisiologicamente pela gestação. Assim, é um distúrbio progressivo, ou seja, deficiências hormonais da hipófise em pacientes com hipopituitarismo parcial podem aumentar com o tempo, pois não há regeneração da glândula e um componente imune pode estar presente ^{1,4}.

As manifestações clínicas da SS são bastante variáveis e dependem do grau de acometimento da hipófise, algo que reflete diretamente na deficiência hormonal pituitária; além disso, essa cursa, na maioria dos casos, de forma insidiosa, podendo raramente ter uma apresentação aguda, situação relacionada a sintomas mais graves^{1,4}. Os sintomas mais frequentes na SS são agalactia, consequência da deficiência de PRL, e amenorreia, resultado do déficit de FSH e LH, sendo ambas manifestações comuns no pós-parto^{4,12}.

Hipofunção da adeno-hipófise pode se manifestar com deficiência de GH, insuficiência de lactação, hipogonadismo, hipotireoidismo secundário e insuficiência adrenal; a neuro-hipófise é raramente afetada e, quando isso ocorre, o principal desfecho é *diabetes insipidus* central (DI), manifestando-se com poliúria e polidipsia⁴.

A apresentação aguda da SS é comumente relacionada a hipopituitarismo grave, com achados como DI, distúrbios visuais, inconsciência e cefaleia, além de sintomas de crise adrenal – como choque hipovolêmico, hipoglicemia e hiponatremia – devido à deficiência de ACTH, resultando em condição emergencial ameaçadora à vida^{1,2,13}. Vale destacar que sintomas relacionados à hipoglicemia podem estar presentes, sobretudo em pacientes comatosos; inclusive, depois do *diabetes mellitus*, a SS é o segundo fator mais frequente do coma associado à hipoglicemia⁴. Ainda, cabe ressaltar que hiponatremia, apesar não ser principal manifestação da forma aguda da SS, é a disfunção eletrolítica mais frequente, podendo provocar fraqueza, náusea, vômito, mal-estar e alterações cognitivas; esse distúrbio pode ser ocasionado pela secreção inapropriada de ACTH, bem como ser decorrente de hipotireoidismo ou insuficiência adrenal^{4,14,45}.

As manifestações crônicas da SS podem acontecer tardiamente, meses ou anos após o episódio de HPP, já que o acometimento pituitário imediatamente após parto pode ter sido parcial, com lenta progressão temporal; além disso, situações de estresse, como cirurgia, trauma ou infecção, podem despertar insuficiência adrenal latente, levando aos sintomas da SS^{1,4}. Os achados mais comuns no curso crônico da doença, muitos deles inespecíficos, são sonolência, anorexia, náusea, anemia, fraqueza física, apatia mental, envelhecimento prematuro pelo aumento de rugas ao redor da boca e olhos, hipopigmentação, pele seca, fria e grossa, edema facial, madarose, pelos axilares e pubianos esparsos, lentidão de reflexos, atrofia mamária, agalactia, amenorreia, sensibilidade aumentada ao frio, bradicardia e, até mesmo, coma; no entanto, 10% dos casos podem cursar sem sintomas^{1,4,6}.

Além de todas os achados clínicos citados anteriormente, estudos têm demonstrado, ainda, que a SS pode estar associada à diminuição da densidade mineral

óssea (DMO), à osteoporose e à osteopenia, provavelmente devido à deficiência dos hormônios GH, FSH e estradiol (E2)^{5,7}. Ademais, um estudo que correlacionou achados oculares à SS constatou que o déficit de GH também influencia em menor espessura central da córnea (CTT)¹⁶. Outrossim, outro estudo envolvendo pacientes com SS verificou que casos com deficiência de GH e sem terapia de reposição desse hormônio são mais expostos a fatores de risco metabólicos – como obesidade, dislipidemia e resistência à insulina – e pró-inflamatórios, o que representa risco cardiovascular aumentado¹⁷. De fato, ainda que raramente, pacientes com SS podem apresentar, a longo prazo, manifestações cardíacas, como derrame pericárdico e miocardiopatia, que melhoram com terapêutica endócrina; todavia, nesses relatos não há correlação direta entre doenças cardíacas e fatores de risco metabólicos^{18,19,20}. A associação da SS a condições psiquiátricas, como transtorno depressivo maior (TDM), psicose e catatonia, também tem sido relatada como apresentação tardia e importante, que, geralmente, respondem melhor ao tratamento hormonal^{9,21,22}. A SS também já foi relatada como um fator que pode complicar a pancreatite aguda²³.

Pacientes com SS necessitam de atenção redobrada durante procedimentos anestésicos, pois complicações podem ocorrer devido às mudanças que essa condição impõe ao organismo, como hipotensão, diminuição da temperatura corporal central, metabolismo reduzido com conseqüente menor necessidade de anestésico, maior incidência de complicações gastrointestinais e neuropsiquiátricas pós-operatórias, distúrbios eletrolíticos e de coagulação, saída tardia da anestesia, gerenciamento de estresse perioperatório e de esteróides²⁴.

Por último, em relação à possibilidade de gestação espontânea, embora seja rara, é possível caso o sistema reprodutivo não tenha se atrofiado devido às mudanças hormonais características da síndrome; contudo, geralmente, faz-se necessário uso de técnicas para engravidar em mulheres que tiveram SS previamente, sendo que a nova gestação pode ocorrer sem complicações^{8,18,24}.

O diagnóstico da SS, na maioria dos casos, costuma ser tardio, variando de meses a anos após o insulto inicial^{1,2,4,8}. Na fase aguda, o diagnóstico é difícil e, portanto, raramente ocorre no peri-parto^{15,26}. Assim, a morosidade em estabelecer diagnóstico acarreta morbimortalidade significativa e conseqüências físicas, psicológicas e sociais para a portadora da patologia^{2,6}. O tempo médio do atraso diagnóstico é aproximadamente 9,1 anos, sendo relatado intervalos entre um mês e 39 anos entre o insulto inicial e a confirmação de SS^{1,9,13}. Isso ocorre por diversos motivos: 1) curso

natural da doença com início progressivo, lento e indolente sem manifestar um padrão de acometimento entre as pacientes; 2) hipopituitarismo com alta prevalência de sintomas inespecíficos; 3) orientação médica inadequada na alta hospitalar sobre possíveis consequências de história hemorrágica pós-gestação; 4) paciente que não procura ajuda médica para os sintomas apresentados; 5) tratamento apenas dos sintomas manifestados pelas pacientes e não da causa subjacente; 6) baixo nível socioeconômico ^{1,4,9,10,13}. Dessa forma, as apresentações variadas refletem maior probabilidade de falha e postergação do diagnóstico, por isso a importância de obter história clínica e exame físico completos e detalhados, além de exames complementares, como análise laboratorial dos níveis hormonais e das características da hipófise na imagem de Ressonância Magnética (RM) e/ou Tomografia Computadorizada (TC) ^{6,13}.

Nesse sentido, é importante que a avaliação clínica seja direcionada à busca de achados sugestivos de deficiência hormonal hipofisária e de condições relacionadas à história obstétrica [25]. Dessa forma, é fundamental investigar a regularidade da lactação e ciclos menstruais pós-parto; número de partos e local onde foram realizados; história de natimorto, aborto, rotura uterina e descolamento de placenta; gestação múltipla; hemorragia durante e/ou após parto e necessidade de transfusão de sangue ou fluidos e sintomas de hipopituitarismo ^{1,13}. Assim, os critérios para diagnóstico de SS incluem: 1) passado obstétrico com HPP moderada a grave; 2) hipotensão grave ou choque, sendo necessário transfusão de sangue ou reposição de fluidos; 3) falha na lactação pós-parto; 4) falha em retomar a menstruação no pós-parto; 5) grau variável de insuficiência hipofisária que pode variar desde hipopituitarismo parcial a completo; 6) sela túrcica parcial ou completamente vazia na imagem de TC e/ou RM; sendo que 1, 5 e 6 são ditos essenciais, enquanto 2, 3 e 4 não são essenciais, porém, se presentes, reforçam a suspeita e diagnóstico ^{1,2,4,25}. A agalactia e amenorreia pós-parto podem não estar presentes em todas as pacientes, assim como história de hipotensão grave ou choque no parto podem ser indisponíveis devido aos partos domiciliares, questões que dificultam decisão diagnóstica ¹. O exame físico pode revelar atrofia mamária, pelos axilares e/ou pubianos esparsos, envelhecimento prematuro, pele seca e grossa, hipopigmentação e mixedema, variando conforme deficiência hormonal presente ^{4,13}.

A investigação laboratorial inclui análise dos níveis hormonais hipofisários, das células sanguíneas e parâmetros bioquímicos ^{13,25}. Nessa perspectiva, testes de estimulação hormonal são necessários para determinar se há deficiência, especialmente quando níveis de hormônios são limítrofes ⁴. Sendo assim, déficit de GH pode ser

diagnosticado pelo teste de estimulação com glucagon (GST), teste de tolerância à insulina (ITT) e pelo baixo nível de IGF-1^{1,2,4}. Ademais, hipogonadismo central pode ser detectado pelos níveis reduzidos de E2 basal, com níveis baixos ou inapropriadamente normais de FSH e LH^{1,2}. Outrossim, baixos níveis de PRL no soro são suficientes para estabelecer agalactia; administração de TRH com ausência de resposta da PRL tem sido sugerida como triagem para suspeita de SS^{1,9}. Por outro lado, deficiência de ACTH causa baixos níveis séricos de cortisol; testes de estimulação com esse hormônio seriam normais nos primeiros meses do estágio pós-parto, pois o córtex adrenal não estaria atrofiado^{1,2}. Já deficiência do TSH é percebida nos baixos níveis de T3 e T4-livre, porém hipotireoidismo central devido à SS pode ocasionalmente apresentar níveis levemente elevados de TSH, mas as moléculas são anormais, com baixa atividade biológica; assim, teste de estimulação do TRH em pacientes com níveis normais ou elevados de TSH ou nível normal de T4 são indicados para diagnóstico^{1,2,4}. O diagnóstico de DI pode ser comprovado pela poliúria (>3L/dia), osmolaridade sérica urinária e resposta clínica à terapia com desmopressina¹. Muitos pacientes demonstram anemia, trombocitopenia e pancitopenia⁴. Distúrbios da coagulação são diagnosticados medindo-se deficiências do fator adaptativo VIII e do fator de Von Willebrand, diminuição do tempo de protrombina e aumento dos níveis de fibrinogênio e d-dímero⁴. Por fim, anormalidades eletrolíticas podem ocorrer; hiponatremia é mais comum, mas hipocalcemia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipofosfatemia podem ser observados⁴.

A imagem de RM é padrão ouro para confirmar diagnóstico de SS e os achados variam conforme estágio da doença^{4,13}. Nessa perspectiva, no período pós-parto imediato, a hipófise geralmente apresenta tamanho maior do que o fisiológico para uma gestação, sendo descrita na imagem de RM com hiposinal em T1 e hipersinal na imagem ponderada em T2^{1,8,26}. Imagens posteriores podem evidenciar grau total ou parcial de esvaziamento da sela túrcica, já que a glândula passa por processo de atrofia progressiva durante anos^{1,4,8}. Não há correlação entre gravidade do hipopituitarismo e grau de sela túrcica vazia, nem mesmo grau de necrose hipofisária pós-parto e gravidade dos sintomas clínicos^{1,4,26}. Em alguns casos, ainda, a estrutura da hipófise pode apresentar-se de forma normal, porém a viabilidade dos tecidos necróticos reduz sua funcionalidade⁴.

O diagnóstico diferencial é feito, principalmente, com: 1) tumores hipofisários, visto que uma apoplexia de um adenoma hipofisário silencioso pré-existente na fase pós-parto precoce pode imitar SS aguda; 2) hipofisite linfocítica, que é difícil de descartar, já que pode não só apresentar cefaleia, comprometimento do campo visual, sintomas de

hipopituitarismo, principalmente deficiência de ACTH e TSH, mas também explicitar achados similares na RM - imagem de massa hipofisária realçada após contraste e sela túrcica vazia posteriormente à agressão - porém acomete ambos os sexos, pode ocorrer sem gravidez associada e não cursa com hemorragia hipofisária, no entanto pode apresentar aparência cística, a qual pode ser incorretamente interpretada como área hemorrágica ou adenoma de hipófise na RM ^{1,4}.

Tendo em vista a morbimortalidade inerente à SS, é imprescindível que o diagnóstico seja estabelecido mais precocemente possível, a fim de reduzir o período não tratado ⁷. Sendo assim, a terapia de reposição hormonal contínua é, atualmente, única alternativa disponível, consistindo em suprir a deficiência dos hormônios afetados e oferecendo bons resultados na melhora das manifestações clínicas desta patologia ^{4,8,9}. Cabe ressaltar, no entanto, que tal método terapêutico não repara a função da hipófise, bem como não interfere na continuação do processo de necrose pituitária ⁴. Além disso, sempre que possível, o tratamento deve pautar-se nos resultados de testes hormonais basais, buscando estabelecer os eixos afetados antes de iniciar as reposições, sobretudo em pacientes com hipopituitarismo parcial ^{1,13}.

A terapia com glicocorticóides é preconizada imediatamente após diagnóstico, podendo também ser válida em tratamentos empíricos, com o fármaco de escolha do especialista; apesar das quantidades a serem repostas dependerem dos resultados de testes hormonais, é indispensável instruir as pacientes a aumentarem as doses em situações de estresse, tendo em vista que há aumento da necessidade de cortisol nesses casos e o não complemento de glicocorticóides pode levar à insuficiência adrenal ^{1,4}. Além disso, é de extrema importância que a reposição de glicocorticóides seja realizada anteriormente à reposição de hormônios tireoidianos, já que a inversão dessa ordem também pode culminar em crise adrenal ^{1,9}. Alguns efeitos adversos relacionados à reposição de glicocorticóides são ganho de peso, osteoporose e hiperglicemia ⁴.

Já a terapia de reposição de hormônios tireoidianos deve ser baseada, principalmente, nos níveis hormonais de T3 e T4 livre, sendo realizada com levotiroxina ⁴. Vale mencionar que o tratamento com glicocorticóides e tiroxina deve ser feito mediante doses precisas, a fim de evitar a perda de minerais ósseos por iatrogenia ⁷.

Em relação à terapia com estrogênio e progesterona, preconiza-se sua realização em mulheres na pré-menopausa, a menos que haja contraindicações, como trombose venosa profunda (TVP), embolia, hepatite viral ativa, hipertensão grave não controlada, cirrose grave; já em mulheres mais jovens, recomenda-se doses elevadas de estrogênio,

com posterior diminuição conforme o período do climatério for se aproximando até a cessação da terapia após os 50 anos de idade ⁴. Outro hormônio que pode ser afetado na SS é a testosterona, devendo ser verificada sua deficiência para posterior reposição ¹³.

No que diz respeito à terapia de reposição de GH, ainda que ela não seja tão empregada quanto as terapias com glicocorticóides e com hormônios tireoidianos, seus efeitos benéficos não podem ser negados, haja vista as correlações da deficiência desse hormônio com diversas complicações da SS ¹. A reposição de GH deve ser estabelecida de forma gradual, iniciando com doses baixas e aumentando conforme avaliação clínica e níveis de IGF-1, devendo haver uma avaliação a cada 4-8 semanas ⁴. O tratamento para pacientes com DI é a reposição hormonal com desmopressina ^{1,4}.

É importante ressaltar, ainda, que, em gestantes, a reposição hormonal requer ajustes de doses, visto as mudanças fisiológicas do período; além disso, apesar da possibilidade remota de gestação espontânea, mulheres que desejam engravidar podem recorrer à indução hormonal ⁴.

Conclusão

A SS é uma entidade cuja fisiopatologia ainda não é completamente esclarecida e apresenta manifestações variáveis, o que dificulta seu diagnóstico, tratamento e prevenção. Além disso, os achados sobre essa condição na literatura são escassos, sendo a maioria dos estudos com limitações, como pequeno número de pacientes, ausência de controles, poucas variáveis estudadas e correlacionadas, dentre outros.

Dessa forma, é possível afirmar que o parto domiciliar sem auxílio profissional deve ser desencorajado, sobretudo nos países em desenvolvimento, visto que aumenta o risco de HPP e dificulta a coleta precisa da história obstétrica. Ademais, o despreparo médico em relação à compreensão e condução da síndrome leva não só ao negligenciamento de sintomas ocorridos no pós-parto, como agalactia e amenorreia, mas também ao atraso diagnóstico, muitas vezes quando distúrbios cardíacos e psiquiátricos estão instalados, assim como condições que levam à incapacidade se manifestam. Por outro lado, a ausência de acompanhamento e aconselhamento das pacientes que cursam com eventos hemorrágicos durante e/ou após o parto faz com que essas mulheres não tenham consciência sobre a importância do autocuidado e da busca por ajuda médica caso apresentem alguma sintomatologia. Outrossim, o manejo da HPP, principal etiologia desencadeadora da SS, deve ser feito de forma precoce e eficaz, com transfusão sanguínea e reposição de fluidos suficientes.

Referências

1. DIRI, Halit et al. Sheehan's syndrome: new insights into an old disease. **Endocrine**, 2016; 51(1):22-31.
2. GOKALP, Deniz et al. Four decades without diagnosis: Sheehan's syndrome, a retrospective analysis. **Gynecological Endocrinology**, 2016; 32(11):904-907.
3. GONZÁLEZ-GONZÁLEZ, José Gerardo et al. Sheehan's syndrome revisited: Underlying autoimmunity or hypoperfusion? **International Journal of Endocrinology**, 2018; 2018:e8415860.
4. KARACA, Züleyha et al. Sheehan syndrome. **Nature Reviews Disease Primers**, 2016; 2(16092):1-15.
5. AGARWAL, Purnima et al. Decreased bone mineral density in women with Sheehan's syndrome and improvement following oestrogen replacement and nutritional supplementation. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, 2019; 37(1):171-1
6. JOSE, Merin; AMIR, Saba; DESAI, Rajesh. Chronic Sheehan's Syndrome – A Differential to be Considered in Clinical Practice in Women with a History of Postpartum Hemorrhage. **Cureus**, 2019; 11(12):e6290.
7. CHIHAOUI, Melika et al. Bone Mineral Density in Sheehan's Syndrome; Prevalence of Low Bone Mass and Associated Factors. **Journal of Clinical Densitometry**, 2016; 19(4):413-418.
8. MATSUZAKI, Shinya et al. A case of acute Sheehan's syndrome and literature review: A rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage. **BMC Pregnancy and Childbirth**, 2017; 17(1):1-10.
9. QADRI, Mehmood I. et al. Sheehan's syndrome presenting as major depressive disorder. **Iranian Journal of Medical Sciences**, 2015; 40(1):73-76.
10. PARIKH, Rohan et al. The Price of a 15-Year Delay in Diagnosis of Sheehan's Syndrome. **Baylor University Medical Center Proceedings**, 2016; 29(2):212-213.
11. DIRI, Halit et al. Genetic disorders of pituitary development in patients with Sheehan's syndrome. **Acta Endocrinologica**, 2016; 12(4):413-417.
12. BHUSHAN, Divendu; AGARWAL, Mukta; SHUKLA, Rahul K. Hypopituitarism: A Rare but Often Neglected Condition. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, 2020; 24(5):350-352.
13. DU, Guo Li et al. Sheehan's syndrome in xinjiang: Clinical characteristics and laboratory evaluation of 97 patients. **Hormones**, 2015; 14(4):660-667.

14. LIM, Chur Hoan et al. Electrolyte imbalance in patients with Sheehan's syndrome. **Endocrinology and Metabolism**, 2015; 30(4):502-508.
15. TZVI-RAN, Ilan Rahmani et al. A rare cause of postpartum acute hyponatremia. **Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports**, 2019; 2019(1):8-11.
16. ATMACA, Murat et al. Ocular findings in Sheehan's syndrome. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, 2015; 253(5):759-763.
17. BHAT, Manzoor Ahmad et al. Insulin resistance, metabolic syndrome and chronic low grade inflammation in Sheehan's syndrome on standard replacement therapy: a case control study. **Pituitary**, 2015; 18(3):312-318.
18. BORO, Hiya; GOYAL, Alpesh; TANDON, Nikhil. Spontaneous conception, pericardial effusion, and pseudohypertrophic myopathy mimicking muscular dystrophy in delayed presentation of sheehan syndrome. **Neurology India**, 2020; 68(1):179-181.
19. BOUZNAD, N. et al. Atypical and rare cardiac revelation about Sheehan's syndrome: A report of three cases. **Annales de Cardiologie et d'Angiologie**, 2017; 66(4):239-242.
20. GIRI, S. et al. Hypopituitarism presenting as congestive heart failure. **Journal of Postgraduate Medicine**, 2017; 63(4):268-270.
21. NATH, Santanu et al. Successful Management of Patient with Sheehan's Syndrome Presenting with Psychosis and Catatonia. **Indian journal of psychological medicine**, 2018; 40(3):276-279.
22. REDDY, Mukku Shiva Shanker et al. Psychosis as a late manifestation of Sheehan's syndrome. **Asian Journal of Psychiatry**, 2017; 25(2017):228-230.
23. LIU, Dasheng et al. Acute Pancreatitis Complicated by Sheehan's Syndrome: A Case Report and Literature Review. **Chinese Medical Sciences Journal**, 2020; 35(1):95-100.
24. ARORA G, SAHNI N. Anesthetic management of a patient with Sheehan's syndrome and twin pregnancy while undergoing a cesarean section. **J Postgrad Med**. 2020; 66(1):51-53.
25. LAWAY, Bashir et al. Clinical, hormonal and radiological features of partial Sheehan's syndrome: An Indian experience. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, 2016; 60(2):125-129.
26. FURNICA, Raluca Maria et al. Early diagnosis of Sheehan's syndrome. **Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine**, 2015; 34(1):61-63.