

Aspectos Diagnósticos e Terapêuticos da Síndrome de Sheehan

revisão

DÉBORA VIEIRA SOARES
FLÁVIA LÚCIA CONCEIÇÃO
MÁRIO VAISMAN

Hospital Universitário Clementino
Fraga Filho da Universidade
Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),
RJ, Brasil.

RESUMO

A síndrome de Sheehan se caracteriza pelo hipopituitarismo pós-parto secundário à necrose hipofisária decorrente de hipotensão ou choque em virtude de hemorragia maciça durante ou logo após o parto. Sua frequência vem caindo em todo o mundo, principalmente em países e regiões mais desenvolvidas em razão da melhora nos cuidados obstétricos, contudo, ainda é frequente em países em desenvolvimento onde os cuidados obstétricos são mais precários. A síndrome de Sheehan pode evoluir de maneira lenta com diagnóstico muitas vezes tardio e, ainda que alguns sinais de insuficiência hipofisária ocorram, logo após o parto, são pouco valorizados. Seu diagnóstico precoce e o tratamento adequado são importantes para redução da morbimortalidade das pacientes. Esta revisão tem por objetivo descrever aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos da síndrome de Sheehan, incluindo a nossa experiência pessoal na reposição com GH recombinante neste grupo de pacientes. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/5:872-878**)

Descritores: Síndrome de Sheehan; Deficiência de GH; Hormônio de crescimento; Hipopituitarismo; Risco cardiovascular; Aterosclerose

ABSTRACT

Clinical, Laboratorial and Therapeutics Aspects of Sheehan's Syndrome.

Sheehan's syndrome is characterized by hypopituitarism that occurs as a result of ischemic pituitary necrosis due to severe postpartum hemorrhage. Nowadays it is not usually seen in developed countries because of the improvements in obstetric care. However, in developing countries it is still frequent and probably one of the most common causes of hypopituitarism. Most patients usually present it months to years later, with a history of failure of postpartum lactation, failure to resume menses and other signs of panhypopituitarism. In mild forms of the disease, patients may remain undetected and do not receive treatment for many years. Early diagnosis and appropriate treatment are important to reduce the morbimortality of the patients with Sheehan's syndrome. The aim of this review is to describe clinical, laboratorial and therapeutic aspects of Sheehan's syndrome, including our experience in the replacement of recombinant GH in these patients. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/5:872-878**)

Keywords: Sheehan's syndrome; GH deficiency; Growth hormone; Hypopituitarism; Cardiovascular risk; Atherosclerosis

INTRODUÇÃO

A SÍNDROME DE SHEEHAN foi primeiramente descrita por H. L. Sheehan em 1937 (1). Classicamente trata-se de hipopituitarismo pós-parto secundário à necrose hipofisária decorrente de hipotensão ou choque por causa de hemorragia maciça durante ou logo após o parto. A frequência da síndrome de Sheehan vem caindo em todo o mundo, principalmente em países e regiões

Recebido em 16/5/2008
Aceito em 22/5/2008

mais desenvolvidas em razão da melhora nos cuidados obstétricos, sendo, atualmente, considerada consequência pouco comum dos quadros de hemorragia obstétrica (2). Em virtude de sua raridade, a síndrome de Sheehan recebe pouca atenção, inclusive nos livros-textos de endocrinologia. Contudo, esta foi a sexta causa mais freqüente de deficiência de hormônio de crescimento em 1.034 pacientes (3) e ainda é freqüente em regiões pobres ao redor do mundo onde os cuidados periparto são mais precários.

A síndrome de Sheehan pode evoluir de maneira lenta, com diagnóstico muitas vezes tardio e ainda que alguns sinais de insuficiência hipofisária ocorram, logo após o parto, estes são pouco valorizados. Pacientes com hipopituitarismo apresentam aumento da mortalidade quando comparados à população geral (4-9). Alguns estudos demonstraram aumento de mortalidade por causa de doenças cardiovasculares (4,5,8,9). Portanto, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da síndrome de Sheehan tornam-se importantes para a redução da morbimortalidade das pacientes por ela acometidas.

Esta revisão tem por objetivo descrever aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos da síndrome de Sheehan, incluindo a nossa experiência pessoal na reposição com GH recombinante neste grupo de pacientes (10).

PATOGÊNESE

A patogênese da síndrome de Sheehan ainda não está completamente esclarecida. Basicamente ocorre o infarto da glândula hipofisária, principalmente do lobo anterior em virtude de baixo fluxo sanguíneo, que pode ser secundário a vasoespasmos, trombose ou compressão vascular (11). Sabe-se que durante a gestação ocorre aumento progressivo da glândula hipofisária de 30% a 100% do seu peso, resultado da hiperplasia dos lactotrofos estimulados pelo estrogênio (11-14). O aumento da pituitária pode comprimir a artéria hipofisária superior, acarretando algum grau de isquemia. Por outro lado, o suprimento de sangue para a glândula hipofisária durante a gestação ainda não foi extensamente estudado, mas acredita-se que ele se mantenha inalterado em relação ao estado pré-gestacional. Não se sabe ao certo, mas supõe-se que o aumento no volume e a manutenção do fluxo de sangue fixo sejam determinantes para a glândula mais suscetível à necrose por causa da hipotensão ou do choque pós-parto. Contudo, a síndrome de Sheehan pode ser ocasionalmente vista em

pacientes sem história de hemorragia. A trombose primária é uma probabilidade causada pela agregação ou pelo seqüestro de plaquetas ao longo de células endoteliais previamente lesadas (11).

O papel da auto-imunidade na síndrome de Sheehan tem sido aventado, porém não está bem estabelecido. Não há aumento da associação entre síndrome de Sheehan e outras doenças auto-imunes. Pacientes com Sheehan não demonstraram aumento na prevalência de anticorpo antimicrosomal positivo em comparação com controles (15). Contudo, um estudo (15) demonstrou aumento da presença de anticorpos antipituitária (PitAb) no soro de 19 pacientes com síndrome de Sheehan em comparação com sete pacientes com hipopituitarismo por outras causas. Como pode haver evolução progressiva do hipopituitarismo mesmo após a necrose da glândula, sugere-se uma relação entre a auto-imunidade e esta progressão. Mas não se sabe ao certo se a positividade de anticorpos PitAb contribui de maneira causal para a necrose hipofisária ou se os anticorpos são produzidos por meio da liberação de antígenos hipofisários do tecido necrótico que desencadeiam a resposta do sistema auto-imune contra a hipófise, levando ao hipopituitarismo pós-parto.

ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Na descrição original, Sheehan referia que após o parto ocorria impossibilidade em amamentar, rápida involução da mama e o não-retorno aos ciclos menstruais regulares (1). O que vemos são sintomas compatíveis com diferentes graus de hipofunção hipofisária diagnosticados dias ou anos após o parto. Há relatos de pacientes que evoluíram com hiponatremia aguda e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (ADH) 10 dias após o parto (16) e outras que tiveram seu diagnóstico somente 33 anos após o nascimento do último filho (17). Em nossa série, as pacientes apresentavam sintomas crônicos de hipopituitarismo, algumas com diagnóstico no primeiro ano após o parto e outras mais de 20 anos após o parto (10).

Como proposto por Molitch (13), é interessante dividir a apresentação do quadro clínico em forma aguda ou crônica. A primeira conta com sintomas e sinais de insuficiência adrenal aguda e a segunda engloba características dos diversos déficits hipofisários co-existent (Tabela 1).

Tabela 1. Aspectos clínicos da síndrome de Sheehan.

Apresentação aguda	Apresentação crônica
Hipotensão e choque	Astenia, fadiga Redução da força muscular
Taquicardia	Pele seca, enrugada e hipopigmentada Palidez, anemia
Hipoglicemia	Constipação, intolerância ao frio Náuseas, vômitos, hiponatremia
Hiponatremia	Rarefação dos pêlos axilares e pubianos Amenorréia, infertilidade, agalactia
Fadiga extrema	Libido diminuída, atrofia das mamas Redução da secreção vaginal
Náuseas	Lentidão mental, apatia
Vômitos	Distúrbios psiquiátricos

As pacientes apresentam comumente rugas finas ao redor dos olhos e lábios, sinais de envelhecimento precoce, pele seca e hipopigmentada, atrofia da mama e rarefação dos pêlos axilares e pubianos.

A hiponatremia é o distúrbio eletrolítico mais comum e pode estar presente por mais de 30 anos após o início da doença (16,18), os mecanismos implicados são depleção de volume, deficiência de cortisol, hipotireoidismo e síndrome inapropriada de ADH.

A extensão da disfunção hipofisária varia nas diversas séries (10,17-22), visto que na maioria dos estudos o principal acometimento foi o da secreção de prolactina e GH (90% a 100%), enquanto as deficiências na secreção de cortisol, TSH e gonadotrofinas variaram de 50% a 100%. A deficiência de GH é muito comum na síndrome de Sheehan, desde que os somatotrófos estejam localizados nas regiões inferiores e laterais da hipófise, sendo bastante suscetíveis à isquemia (23).

Apesar de a agalactia ser o sinal clínico mais comum observado nas pacientes com síndrome de Sheehan, e alguns autores sugerirem que a ausência de resposta da prolactina à administração de TRH (hormônio liberador de tireotrofina) seja um procedimento confiável e sensível para o *screening* de pacientes

suspeitas de síndrome de Sheehan (19-21), há relatos de pacientes com a síndrome que apresentam galactorréia e hiperprolactinemia (24,25). Embora a referência de amenorréia após o parto seja também freqüente, em muitas séries a função gonadotrófica estava preservada e há vários relatos de pacientes com síndrome de Sheehan que mantiveram ciclos menstruais regulares e até engravidaram de maneira espontânea (26-32).

Pacientes com síndrome de Sheehan e hipotireoidismo central apresentando ausência de resposta adequada após estímulo com TRH podem apresentar níveis séricos de TSH normais ou levemente elevados. Este TSH tem grau de sialização elevado, bioatividade intrínseca reduzida e taxa metabólica de *clearance* diminuída (33). Além disso, a evolução do hipotireoidismo após a necrose hipofisária na síndrome de Sheehan é lenta, com redução gradual do TSH e posteriormente do T4L, o que então gera estímulo à síntese e à secreção do TSH nos tireotrofos remanescentes por ação direta ou indireta sobre os núcleos hipotalâmicos paraventriculares. Por fim, os baixos níveis de cortisol, bem como a possível redução no tônus hipotalâmico de somatostatina por causa da diminuição na secreção de GH podem contribuir para o aumento do TSH nestas pacientes (33).

A ocorrência de diabetes insípido em pacientes com síndrome de Sheehan é pouco relatada. Porém, parece que a forma parcial do diabetes insípido em pacientes com a síndrome é mais freqüente do que se pensava previamente (34-35).

ASPECTOS RADIOLÓGICOS

O achado radiológico característico da síndrome de Sheehan é a imagem de sela vazia (em torno de 70% das pacientes) ou parcialmente vazia (30%), porquanto a presença de remanescentes hipofisários está inversamente relacionada com a duração da doença e com o grau de hipopituitarismo (36). Sela túrcica de tamanho pequeno vem sendo relatada como achado radiológico comum em pacientes com síndrome de Sheehan, e alguns autores sugerem que a sela túrcica pequena pode estar associada ao desenvolvimento de necrose, pois a hipófise aumentada comprimida em um pequeno espaço pode sofrer necrose mais facilmente durante isquemia. Porém, a maioria das pacientes com síndrome de Sheehan apresenta sela túrcica de tamanho normal (36-39).

DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico é importante uma história obstétrica cuidadosa. São comuns relatos de trabalho de parto difícil com hemorragia maciça durante ou logo após o parto, evoluindo posteriormente com agalactia e amenorréia secundária. Estão presentes sinais clínicos agudos ou crônicos de hipopituitarismo e sela vazia ou parcialmente vazia à tomografia computadorizada ou ressonância de sela túrcica. Em pacientes com tal história médica e quadro clínico, a avaliação de níveis hormonais basais, incluindo prolactina, T4 livre (T4L), TSH, ACTH, cortisol, FSH, LH, estradiol e IGF-1, podem ser suficientes para o diagnóstico de síndrome de Sheehan. Porém, outras podem necessitar de testes dinâmicos da função hipofisária (Tabela 2).

Tabela 2. Testes dinâmicos para avaliação de hipopituitarismo.

Hormônio	Teste (estímulo)
TSH	TRH (pouco utilizado atualmente)
Prolactina	TRH
ACTH	ITT ou Glucagon ou baixas doses de ACTH
GH	ITT ou Glucagon ou GHRH + arginina ou GHRH + GHRP-6
LH e FSH	GnRH (LHRH)
AVP	Teste de privação hídrica

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da síndrome de Sheehan deve ser feito com hipofisite linfocítica, outra desordem hipofisária associada à gestação que pode resultar hipopituitarismo. A hipofisite linfocítica é uma desordem inflamatória rara que resulta infiltração linfocítica e destruição do tecido hipofisário normal. Algumas características ajudam na distinção entre as duas doenças (Tabela 3). A história obstétrica é fundamental na síndrome de Sheehan, na maioria das vezes se terá história de hemorragia no período periparto, o que não ocorre na hipofisite linfocítica, enquanto a presença de outras doenças auto-imunes sugere o diagnóstico de hipofisite. Deficiências hormonais isoladas são mais comuns na hipofisite que geralmente resulta falência precoce dos eixos corticotrófico e tireotrófico, visto que algumas pacientes podem apresentar retorno da função hipofisária normal. O envolvimento da haste hipofisária e do

Tabela 3. Diagnóstico diferencial de síndrome de Sheehan e hipofisite linfocítica.

Síndrome de Sheehan
História obstétrica típica com relato de sangramento abundante periparto.
Hipotensão grave ou choque com necessidade de transfusão.
Falência de lactação (agalactia).
Amenorréia pós-parto.
Graus variados de hipopituitarismo.
Imagem de sela vazia.
Hipofisite linfocítica
Deficiência isolada de ACTH ou associada à TSH, em geral alteração da função hipofisária desproporcional à imagem.
Presença de outras doenças auto-imunes.
Início agudo de cefaléia com sintomas compressivos, como oftalmoplegias, náuseas, vômitos.
Pleiocitose linfomonocítica no liquor.
Imagem: aumento difuso simétrico da hipófise ou espessamento da haste hipofisária.

infundíbulo na hipofisite pode causar diabetes insípido, que pode ser o sintoma de apresentação. Em exames de imagem, há aumento difuso da glândula hipófise com extensão supra-selar em 60% a 80% dos casos, porém após a melhora do processo inflamatório ocorre regressão da lesão, resultando sela vazia parcial ou total. Outro achado de imagem sugestivo de hipofisite é o espessamento da haste hipofisária (39-44).

TRATAMENTO

As deficiências hormonais em pacientes com síndrome de Sheehan devem ser tratadas como em qualquer outro paciente com hipopituitarismo. Para o déficit corticotrófico utiliza-se corticóides orais de meia-vida curta em doses fisiológicas (prednisona 2,5-5 mg/dia). A reposição adequada é monitorada clinicamente ao ser observado que não existam sintomas de hipocortisolismo.

A disfunção tireoidiana é tratada com levotiroxina em doses suficientes para manter os níveis de T4L na metade superior dos valores de referência para a normalidade. Os hormônios tireoidianos (HT) influenciam o desempenho cardíaco. O tempo de contração isovolumétrica (prolongado no hipotireoidismo e normalizado com a reposição de levotiroxina) foi proposto como bom

marcador da ação dos HT no coração e útil como forma de avaliar a reposição adequada de levotiroxina no hipotireoidismo central (45). A reposição de GH pode reduzir os níveis séricos de T4 e elevar o T3. Martins e cols. demonstraram que crianças em reposição de GH com T4L normal apresentam maiores níveis de T3 em comparação com pacientes sem reposição de GH e mesmo nível sérico de T4L. No mesmo estudo foi demonstrado que pacientes com deficiência de GH sem reposição têm tempo de contração isovolumétrica aumentado, em contraste pacientes com deficiência de GH em reposição apresentam tempo de contração isovolumétrica similar aos controles saudáveis, sendo sugerido que em pacientes em reposição de GH não há necessidade de manutenção de níveis mais altos de T4L (46). Porém, esta alteração parece ter relação com a dose de GH, ocorrendo com mais frequência em crianças e adolescentes, pois utilizam doses maiores (47-51). Em nossa experiência, estas alterações nos níveis de hormônios tireoidianos foram transitórias, os pacientes permaneceram eutireoidianos, sem sinais ou sintomas clínicos de hipotireoidismo. Somente um paciente, que evoluiu com níveis persistentemente baixos de T4L após 12 meses, teve a dose de levotiroxina aumentada (51). Portanto, ao se cogitarem alterações nas doses de levotiroxina durante os primeiros meses de reposição com GH, deve-se considerar redução persistente dos níveis de T4L ou sintomas clínicos bastante característicos de hipotireoidismo.

A deficiência de gonadotrofinas é tratada com combinação de estrogênio e progesterona (ou só estrogênio em caso de pacientes histerectomizadas). A decisão de realizar esse tipo de terapia deve ser individualizada, levando-se em consideração os riscos e os benefícios para cada paciente. É importante observar que pacientes jovens terão maior benefício, pois o hipoestrogenismo prolongado aumenta o risco de osteoporose e de eventos cardiovasculares neste grupo (52). Pacientes que desejam engravidar podem ser encaminhadas ao serviço de fertilidade sendo possível ovulação induzida seguida de gravidez bem-sucedida. Para pacientes com diabetes insípido, o tratamento de escolha é o DDAVP (1-desamino-8-D-arginina vasopressina ou desmopressina).

A deficiência de GH tem sido considerada causa de redução da sensação de bem-estar psicológico, da capacidade ao exercício e das massas óssea e muscular, bem como do aumento de fatores de risco cardiovascular e para aterosclerose em pacientes com hipopituitarismo tratados apenas com terapia convencional (53). Alguns estudos (4-9) mostraram aumento de mortalidade geral ou por causa cardiovascular em pacientes com hipopituitarismo não repostos com GH.

Não se sabe se a deficiência de GH por si só é a causa desta mortalidade prematura, mas efeitos favoráveis da reposição de GH sobre vários fatores de risco cardiovasculares e outros efeitos indesejáveis atribuídos a sua deficiência foram observados (53). Pacientes com síndrome de Sheehan têm deficiência de GH mais grave quando comparada a pacientes com outras causas de pan-hipopituitarismo, indicada pelos baixos níveis séricos de IGF-1 e pior qualidade de vida. A avaliação de pacientes com síndrome de Sheehan participantes do banco de dados KIMS mostrou que a reposição de GH foi benéfica, resultando aumento de massa magra, melhora do perfil lipídico e, principalmente, da qualidade de vida (54).

Em nosso serviço avaliamos 10 pacientes com síndrome de Sheehan antes e após a reposição com GH recombinante (10). Além da deficiência de GH, todas eram deficientes de ACTH, TSH, LH, FSH e prolactina e estavam repostas com prednisona, levotiroxina e estrogênio e acetato de medroxiprogesterona. Este estudo foi iniciado em 1998. Na ocasião começamos a reposição de GH com a dose de 0,015 mg/kg/semana. A aplicação foi via subcutânea, diária, noturna e realizada pelo próprio paciente. Apesar de utilizarmos o peso para definir a dose inicial, a dose de manutenção foi alcançada através de um esquema de titulação de dose baseado nos níveis de IGF-1 e nos efeitos colaterais apresentados pelos pacientes. A dose considerada de manutenção foi aquela que elevou IGF-1 até próximo ao limite superior do valor de referência para a idade, de acordo com o preconizado nas instruções do kit utilizado para a dosagem de IGF-1. Nossa dose média após o período de titulação de dose foi de $0,76 \pm 0,17$ mg/dia. Após o primeiro ano do estudo, a dose foi reduzida em virtude da elevação nos níveis de IGF-1 para valores acima dos desejáveis (55). Após dois anos, a nossa dose foi de $0,71 \pm 16$ mg/dia, e com essa dose observamos manutenção dos benefícios da reposição de GH e redução dos efeitos colaterais. Em um estudo foi demonstrado que pacientes com síndrome de Sheehan podem precisar de doses de GH mais elevadas quando comparadas com pacientes com deficiência de GH decorrente de outras causas, fato atribuído à deficiência de GH mais grave vista nessas pacientes (56). Uma avaliação retrospectiva recente sobre as diferentes doses de GH que incluiu 102 pacientes recomendou que raramente se excedesse a dose média de 0,6 mg dia em homens e 1 mg/dia em mulheres (57). Portanto, devemos ter em mente que a dose de GH deve ser individualizada.

Quando comparadas ao grupo-controle pareado para a idade nossas pacientes apresentavam perfil lipídico adverso com níveis reduzidos de HDL e elevados de triglicérides. Após a reposição com GH ocorreu redução na relação apoB/apoA, bem como aumento nos níveis de HDL. Além disso, as pacientes apresentaram tendência à redução na espessura íntima média (EIM) das artérias carótidas comuns, avaliada por ultra-sonografia, e na gordura visceral avaliada por tomografia de abdome. Por outro lado, ocorreu aumento na prevalência de intolerância à glicose avaliada pelo TTOG com 75 g de dextrose (10). Após cinco anos de estudo observamos que as melhoras obtidas no perfil lipídico, na EIM das artérias carótidas comuns e na gordura visceral se mantiveram e que a prevalência de intolerância à glicose foi reduzida, não ocorrendo em nenhuma paciente. Atribuímos esta melhora no metabolismo glicídico à redução nas doses de GH.

Em suma, a síndrome de Sheehan é uma causa de hipopituitarismo ainda freqüente em países ou regiões pouco desenvolvidas. Seu diagnóstico pode ser ignorado por anos, o que agrava a morbimortalidade entre as pacientes, devendo o clínico estar atento aos sinais de deficiência pituitária após o parto, principalmente em mulheres com história de hemorragia ou parto complicado. Recomendamos a reposição adequada de todas as trofinas deficientes levando-se em consideração a necessidade de individualização para cada paciente. Estas pacientes podem se beneficiar da reposição de GH principalmente no que diz respeito ao risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Sheehan HL. Postpartum necrosis of anterior pituitary. *J Pathol Bact.* 1937;45:189-214.
2. Feinberg EC, Molich ME, Endres LK, Peaceman AM. The incidence of Sheehan's syndrome after obstetric hemorrhage. *Fertility Steril.* 2005;84:975-9.
3. Abs R, Bengtsson B-A, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Tauber J-P, Wilton P, et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50:703-13.
4. Rosén T, Bengtsson B-Å. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet.* 1990;336:285-8.
5. Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordstrom CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46:75-81.
6. Bates AS, Bullivant B, Clayton RN, Sheppard MC, Stwert PM. Increased mortality in hypopituitarism is not due to an increase in vascular mortality. *J Endocrinol.* 1997;152(Suppl):OC9.
7. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism of life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1169-72.
8. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet.* 2001;357:425-31.
9. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Laurberg P, Andersen M, Kristensen LØ, et al. Mortality and GH deficiency: a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:9-18.
10. Soares DV, Spina LDC, Brasil RRLO, Lobo PM, Salles E, Coeli CM, et al. Two years of growth hormone replacement therapy in a group of patients with Sheehan's syndrome. *Pituitary.* 2006;9:127-35.
11. Kovacs K. Sheehan syndrome. *Lancet.* 2003;361:520-2.
12. Goluboff LG, Ezrin C. Effect of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cell of the human adenohypophysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969;29:1533-38.
13. Molitch ME. Pituitary diseases in pregnancy. *Semin Perinatol.* 1998;22:457-70.
14. Sheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, Young WF Jr, Ryan N, Randall RV. The pituitary gland in pregnancy: a clinicalpathologic and immunohistochemical study of cases. *Mayo Clin Proc.* 1990;65:461-74.
15. Goswami R, Kochupillai N, Crock PA, Jaleel a, Gupta N. Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4137-41
16. Boulanger E, Pagniez D, Roueff S, Binaut R, Valat A-S, Provost N, et al. Sheehan syndrome presenting as early postpartum hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:2714-5.
17. Huang YY, Ting MK, Hsu BR, Tsai JS. Demonstration of reserved anterior pituitary function among patients with amenorrhea after postpartum hemorrhage. *Gynecol Endocrinol.* 2000;14:99-104.
18. Sert M, Tetiker T, Kirim S, Kocak M. Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. *Endocr J.* 2003;50:297-301.
19. Jialal I, Naidoo C, Norman RJ, Rajput MC, Omar MA, Joubert SM. Pituitary function in Sheehan syndrome. *Obstet Gynecol.* 1984;63:15-9.
20. Shahmanesh M, Ali Z, Pourmand M, Nourmand I. Pituitary function tests in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1980;12:303-11.
21. Ozbey N, Inanc S, Aral F, Azezi A, Orhan Y, Sencer E, et al. Clinical and laboratory evolution of 40 patients with Sheehan syndrome. *Isr J Med Sci.* 1994;30:826-9.
22. Ozkan Y, Colak R. Sheehan syndrome: clinical and laboratory evaluation of 20 cases. *Neuroendocrinol Lett.* 2005;26:257-60.
23. Kelestimir F. GH deficiency and the degree of hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42:443-4.
24. Kelestimir F. Hyperprolactinemia in a patient with Sheehan's syndrome. *South Med J.* 1992;85:1008-10.
25. Stacpoole PW, Kandell TW, Fischer WR. Primary empty sella, hyperprolactinemia, and isolated ACTH deficiency after postpartum hemorrhage. *Am J Med.* 1983;74:905-8.
26. Westbrook DA, Srivastava LS, Knowles HC Jr. Preservation of normal menstrual cycles in a patient with Sheehan's syndrome. *South Med J.* 1983;76:1065-7.
27. Soares DV, Conceição FL, Vaisman M, Tabet A. gravidez espontânea em síndrome de Sheehan: relato de um caso. In: XII Simpósio Internacional de Neuroendocrinologia, 2004, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48:(Supl. 1)s30.
28. Martin JE, MacDonald PC, Kaplan NM. Successful pregnancy in a patient with Sheehan's syndrome. *N Engl J Med.* 1970;282:425-7.

29. Cenac A, Bianchi G, Gueho C. Pregnancy in Sheehan's syndrome. 4 pregnancies in 2 Nigerian women. *Ann Med Int (Paris)*. 1989;140:424-6.
30. Chaieb L, Chadli M, Jemni L, Chatti N, Hidar M, Zebidi A, Djaidane A. Sheehan's syndrome followed by spontaneous pregnancy. Apropos of 2 cases. *J Gynecol Obst Biol Reproduc*. 1986;15:765-8.
31. Vieira HB, Knoepfelmacher M, Salgado LR, Wajchenberg BL, Liberman B. Preservation of gonadotrophic function and pregnancy in Sheehan's syndrome: a case report and a review of the literature. *Rev Assoc Med Bras*. 1995;41:135-8.
32. Zargar AH, Masoode SR, Laway BA. Pregnancy in Sheehan's syndrome: a report of three cases. *J Assoc Physic India*. 1998;46:476-8.
33. Oliveira JHA, 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*. 2001;86:1694-9.
34. Kan AKS, Calligerous D, Aust NZ J. A case report of Sheehan syndrome presenting with diabetes insipidus. *Obstet Gynecol*. 1998;38:224-6.
35. Arnout MA, Ajilouni K. Plasma vasopresin responses in postpartum hypopituitarism: Impaired response to osmotic stimuli. *Acta Endocrinol*. 1992;127:494-8.
36. Bakiri F, Bendib SE, Maoui R, Bendib A, Benmiloud M. The sella turcica in Sheehan's syndrome: computerized tomographic study in 54 patients. *J Endocrinol Invest*. 1991;14:193-6.
37. Sherif IH, Vanderley CM, Beshyah S, Bosairi S. Sella size and contents in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;30:613-8.
38. Fleckman AM, Schubart UK, Danziger A, Fleischer N. Empty sella of normal size in Sheehan's syndrome. *Am J Med*. 1983;75:585-91.
39. Zak IT, Dulai HS, Kish KK. Imaging of neurologic disorders associated with pregnancy and the postpartum period. *Radiographics*. 2007;27:95-108.
40. Rivers J-A. Lymphocytic hypophysitis: disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary*. 2006;9:35-45.
41. Kelestimir F. Sheehan's syndrome. *Pituitary*. 2003;6:181-8.
42. Cheung CC, Ezzat S, Smyth HS, Asa SL. The spectrum and significance of primary hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1048-53.
43. Gutenberg A, Hans V, Puchner MJA, Kreutzer J, Brück W, Caturegli P, Buchfelder M. Primary hypophysitis: clinical-pathological correlations. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:101-7.
44. Laws ER, Vance ML, Jane Jr. JA. Hypophysitis. *Pituitary*. 2006;9:331-3.
45. Doin FL, Borges MR, Campos O, de Camargo Carvalho AC, de Paola AA, Paiva MG, Abucham J, Moises VA. Effect of central hypothyroidism on doppler-derived myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:622-9.
46. Martins MRA, Doin FC, Komatsu WR, Barros-Neto TL, Moises VA, Abucham J. Growth hormone replacement improves thyroxine biological effects: implications for management of central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4144-53.
47. Jørgensen JO, Møller J, Laursen T, Orskov H, Christiansen JS, Weeke J. Growth hormone administration stimulates energy expenditure and extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine in a dose-dependent manner of thyroxine to suppresses circadian thyrotrophin levels: studies in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:609-14.
48. Sesmilo G, Biller BMK, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, Klibanski A. Effects of growth hormone administration on homocyst(e)ine levels in men with GH deficiency: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;80:1518-24.
49. Hubina E, Kovacs L, Szablocs I, et al. Effects of growth hormone replacement therapy in adults with severe growth hormone deficiency. *Orvosi Hetilap*. 2000;141:2375-9.
50. Jørgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, Jørgensen J, Møller J, Müller J, et al. Long-term growth hormone treatment in growth hormone deficient adults. *Acta Endocrinol (Copen)*. 1991;125:449-53.
51. Soares DV, Brasil RRLO, Spina LDC, da Silva EMC, Lobo PM, Buescu A, et al. Growth hormone replacement causes a transient change in thyroid function. *Endocrinologist*. 2005;15:223-6.
52. Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N. IMS Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climateric*. 2007;10:181-94.
53. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shallet SM, Vance ML, Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee, Stephens PA. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1621-34.
54. Kelestimir F, Jonsson P, Molvalilar S, Gomez JM, Auernhammer CJ, Colak R, et al. Sheehan's syndrome: baseline characteristics and effect of 2 years of growth hormone replacement therapy in 91 patients in KIMS - Pfizer International Metabolic Database. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:581-7.
55. Soares DV, Conceição FL, Brasil RRLO, Spina, LDC, Lobo PM, Silva EMC, et al. Insulin-like growth factor I levels during growth hormone replacement in GH-deficient adults: a gender difference. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14:436-41.
56. Kelestimir F, Auernhammer C, Colak R, Gomez JM, Molvalilar S, Koltowska-Häggström M, et al. The baseline characteristics and the effects of GH replacement therapy in patients with Sheehan's syndrome as compared to non-functioning pituitary adenoma. *The Endocrine Society's 85th Annual Meeting 2003 Jun 19-22: Philadelphia, USA*. 589.
57. Cook DM, Yuen KCJ. Growth hormone dosing variables in growth hormone deficient adults. *Growth Horm IGF RES*. 2006;16:49-54.

Endereço para correspondência:

Débora Vieira Soares
Av. Maracanã, 1.523/203m – Tijuca
20511-000, Rio de Janeiro, RJ
E-mail: wellbs@terra.com.br