

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

Cátia Judite das Neves Baptista

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

fevereiro de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Cátia Judite das Neves Baptista, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41323 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 21/02/2023

Cátia Batista

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Dedicatória

Ao meu avô Ferreira, que numa tarde de verão me disse que eu podia ser o que eu quisesse. Tenho sempre a tua mão encostada ao coração, esta e outras conquistas são todas para ti.

“Não usa a arma, não usa a força. Usa uma luz com que ilumina a minha vida.”

(António Variações, “Anjinho da Guarda”, 1983)

Agradecimentos

À Prof. Doutora Elisa, por todo o apoio, aconselhamento, paciência e compreensão demonstrada com os meus constrangimentos temporais. Além de uma excelente orientadora, considero-a um exemplo na docência, no profissionalismo e na empatia.

Ao meu pai e à minha mãe, que confiaram de coração aberto em todas as minhas escolhas e me acolheram quando a responsabilidade me assoberbava. Obrigada por acreditarem em mim de olhos fechados, obrigada pelo amor que me transmitiram. Ao Luís, meu irmão e maior amor, por ser doçura e bondade e me dar os melhores abraços.

À minha prima Marina, que me levou a ver uma faculdade onde não queria estar, só para um ano depois me aplaudir ao entrar no curso que sempre quis. Somos “lágrima no primeiro andar” com orgulho, ensinaste-me que desistir não faz parte.

Ao Joaquim por ser um achado raro, por me ensinar tanto, por me fazer sentir que eu era tanto. Obrigada pela gestão emocional e pela maneira otimista com que pegas-te em cada dificuldade e a transformas-te num desafio. Tudo é mais bonito quando é feito a teu lado.

À Bia, que surgiu na minha vida para nunca mais dela arredar pé. Por ter sido dos maiores apoios na concretização deste trabalho, mas mais ainda por ter sido um grande suporte, fonte de conselhos, amor e dedicação ao longo destes 6 anos. Por me conhecer melhor do que eu a mim mesma e me preencher diariamente com mil e um pequenos atos demonstrativos de todo o amor que carrega no peito. Obrigada por nunca me deixares afundar, obrigada por não teres desistido de mim.

Ao João, que se juntou a mim na maior das loucuras destes 6 anos. À nossa amizade desinteressada, “com sabor a quotidiano, conversas vulgares e pão repartido”. Ao crescimento pessoal que juntos tivemos, ao longo desta viagem. Àquele cuja mera presença significa paz e proteção de todos os problemas que podem advir. À escuta, às partilhas, ao carinho diário e a toda a vida por viver. Não só me deste a mão, como também atravessaste todas as tempestades comigo. Vamos, mas vamos juntos.

Às minhas colegas de casa, as que já o foram, as que o são. À Nina por ter sido a minha irmã da porta do lado, por todas as refeições carregadas de amor e toda a paciência

para me dizer que eu era capaz. À Rute por ser a nossa mãe, pela voz sensata e empática e por me ensinar tanto sobre justiça. À Ellie, minha afillhada, minha companheira de conversas matutinas, minha menina que protejo com todo o coração. À Maria, por ser uma das melhores surpresas, alguém com quem partilhar conversas longas e especiais e que sempre me disse que eu era capaz.

Aos meus amigos, por tornarem esta estadia um deleite. Ao Bernardo, que me tirou de casa para desanuviar, que me desconstruiu e me deu amor do seu modo muito especial. À Rafa, que surgiu como um acaso e se tornou amiga de conversas íntimas acompanhadas de um belo jantar. À Joana Santos, Joana Lopes, Helena, Carolina, Chica, Freitas, Pernetá, Matilde, Mi e Alex, pelas gargalhadas partilhadas, pelos melhores jantares, pelo apoio e pela boa amizade ao longo destes 6 anos. Em especial, à Joana Santos, para a qual o meu coração sorri de forma especial, por tudo aquilo que ela é e faz os outros sentir. Aos meus afillhados, por abrilhantarem este percurso.

Por fim, à casa de 4 anos e a todas as direções que dela fizeram parte: MedUBI 2020, 2021, 2022 e 2023, obrigada pelo tanto que me ensinaram, pelo amor que sempre recebi e pelo papel fulcral no meu desenvolvimento como pessoa e profissional. Aos meus companheiros de luta, Ana, Tiago, Sena e Xavi, por serem símbolo de companheirismo, amor e se terem tornado grandes amigos. Obrigada por tudo o que partilhamos e por me possibilitarem conhecer cada cantinho de vocês.

Resumo

Introdução: A Síndrome de *Sheehan* consiste na necrose do lobo anterior da glândula hipofisária consequente a, habitualmente, hemorragias significativas pós-parto, hipovolemia e choque, que gera pan-hipopituitarismo. Tendo em conta a complexidade e a diversidade das manifestações clínicas da Síndrome de *Sheehan*, as manifestações psiquiátricas em associação com esta patologia são pouco descritas na literatura, assim como é pouco esclarecido este mecanismo de etiopatogenia.

Objetivos: Esta dissertação visa identificar o estado de conhecimento relativo à relação da sintomatologia psiquiátrica com a Síndrome de *Sheehan*, quer seja esta uma relação que se estabelece como comorbilidade, etiologia ou complicação do tratamento da patologia endócrina.

Métodos: Para a elaboração desta dissertação, procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos nas plataformas *PubMed* e *Scopus*. Utilizaram-se as seguintes palavras-chaves: *sheehan syndrome (title) AND psychosis (all fields) AND mental disorder (all fields) AND psychiatric symptoms (all fields)*.

Resultados: Foram analisados 15 artigos que abordavam a relação entre Síndrome de *Sheehan* e a sintomatologia psiquiátrica. Verificou-se que os sintomas psiquiátricos podem ser forma de apresentação etiologicamente relacionada ou complicação da Síndrome de *Sheehan*. Ademais, como complicação da terapêutica da patologia endócrina, podem ocorrer manifestações psiquiátricas. Além disso, também foi verificado um maior atraso diagnóstico e um maior nível de parâmetros inflamatórios em pacientes com esta associação. Por fim, as associações encontradas foram entre Síndrome de *Sheehan* e psicose, delírio e depressão *major*.

Conclusão: Os estudos analisados permitem observar uma relação positiva entre a existência da Síndrome de *Sheehan* e a ocorrência de sintomatologia psiquiátrica, verificando que esta relação pode ter carizes diferentes. No entanto, a etiopatogenia da associação é ainda pouco compreendida. Por outro lado, deve ser realizada uma maior investigação nesta temática, a fim de promover um maior conhecimento dos mecanismos que levam à mesma, assim como estabelecer importantes *guidelines* para a gestão de Síndrome de *Sheehan* e manifestações psiquiátricas.

Palavras-chave

Síndrome de *Sheehan*; psicose; delírio; depressão major; sintomatologia psiquiátrica.

Abstract

Introduction: *Sheehan's* Syndrome consists of necrosis of the anterior lobe of the pituitary gland resulting, usually, from severe postpartum hemorrhages, hypovolemia and shock, which generate panhypopituitarism. Taking into account the complexity and diversity of the clinical manifestations of *Sheehan's* Syndrome, the psychiatric manifestations associated with it are little described in the literature, just as the etiopathological mechanism is little clarified.

Aims: This dissertation aims to identify the state of knowledge regarding the relationship between psychiatric symptoms and *Sheehan's* Syndrome, whether this is a relationship that is established as comorbidity, etiology or treatment complication of the endocrine disease.

Methods: To prepare this dissertation, a bibliographical research of scientific articles was carried out on the PubMed and Scopus platforms. The following keywords were used: *sheehan* syndrome (title) AND psychosis (all fields) AND mental disorder (all fields) AND psychiatric symptoms (all fields).

Results: This work analyzed 15 articles that addressed the relationship between *Sheehan* Syndrome and psychiatric symptoms. It was found that psychiatric symptoms may be an etiologically related presentation or complication of *Sheehan* Syndrome. Furthermore, as a complication of endocrine pathology therapy, psychiatric manifestations may occur. Furthermore, a greater diagnostic delay and a higher level of inflammatory parameters were also observed in patients with this association. Finally, the associations found were between *Sheehan* Syndrome, psychosis, delirium and major depression.

Conclusion: The studies analyzed conclude positively about the existence of a relationship between *Sheehan's* Syndrome and the occurrence of psychiatric symptoms, verifying that this relationship can have different natures. However, the etiopathology of the association is still poorly understood. On the other hand, greater research should be carried out on this topic, in order to promote greater knowledge of the mechanisms that lead to it, as well as to establish important guidelines for the management of *Sheehan* Syndrome and psychiatric manifestations.

Keywords

Sheehan Syndrome; psychosis; delirium; major depression; mental disorder.

Índice

Declaração de Integridade	iii
Dedicatória.....	v
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Palavras-chave	x
Abstract.....	xi
Keywords	xii
Índice	xiii
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
1. Introdução	1
1.1 Anatomofisiologia da hipófise	1
1.1.1 Vascularização da glândula pituitária	3
1.1.2 Alterações fisiológicas da hipófise na gravidez.....	4
1.2 Síndrome de <i>Sheehan</i>	4
1.3 Sintomatologia psiquiátrica associada a Síndrome de <i>Sheehan</i>	8
1.4 Objetivos do trabalho	10
2. Métodos	11
3. Resultados.....	13
3.1 Amostra e tipo de estudo.....	13
3.1.1 Lu <i>et al.</i> (2023) (25).....	13
3.1.2 Chiu <i>et al.</i> (2022) (35).....	13
3.1.3 Chandra <i>et al.</i> (2020) (36)	14
3.1.4 Silva, <i>et al.</i> (2020) (37)	14
3.1.5 Nath, <i>et al.</i> (2018) (32).....	14
3.1.6 Sheikh, <i>et al.</i> (2018) (38)	15
3.1.7 Reddy, <i>et al.</i> (2018) (39).....	15
3.1.8 Chatterjee <i>et al.</i> (2016) (40).....	16
3.1.9 Weijuan, <i>et al.</i> (2015) (41)	16
3.1.10 Qadri, <i>et al.</i> (2015) (30)	17
3.1.11 Tikir, <i>et al.</i> (2014) (42)	17
3.1.12 Shoib, <i>et al.</i> (2013) (26)	18
3.1.13 Gahr, <i>et al.</i> (2012) (31).....	18

3.1.14 López, et al. (2011) (43).....	18
3.1.15 Hong, et al. (2006) (44)	19
3.2 Resultados dos estudos individuais	19
4. Discussão.....	37
4.1 Limitações e sugestões para o futuro.....	42
5. Conclusão	45
6. Referências Bibliográficas	47

Lista de Figuras

Figura 1 - Eixo Hipotálamo - Hipófise - Órgãos alvo. Adaptado de (5).....	2
Figura 2 - Fluxograma de recolha de artigos.....	12

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Efeitos trópicos e não trópicos das hormonas da hipófise anterior. (1) (3)	2
Tabela 2: Critérios de Diagnóstico para Síndrome de <i>Sheehan</i> , segundo Keleştimur, <i>et al.</i> (22).....	8
Tabela 3 - Características dos estudos incluídos	27

Lista de Acrónimos

ACTH	Hormona Adrenocorticotrópica
FSH	Hormona Folículo-estimulante
LH	Hormona Luteinizante
TSH	Hormona Tirotrófina
GH	Hormona de Crescimento
PRL	Hormona Prolactina
MSH	Hormona Estimuladora dos Melanócitos
ADH/AVP	Hormona Antidiurética/Vasopressina
OXT	Hormona Oxitocina
POMC	Pró-opiomelanocortina
IGF-1	Fator de Crescimento semelhante à Insulina Tipo 1
SS	Síndrome de <i>Sheehan</i>
RMN	Ressonância Magnética
FT ₃	Hormona Triiodotironina
FT ₄	Hormona Tiroxina
TC	Tomografia Computorizada
PS	Grupo com sintomatologia psiquiátrica aquando da admissão
TPS	Grupo com sintomatologia psiquiátrica aquando da terapêutica
NPS	Grupo sem patologia psiquiátrica
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
IL-6	Interleucina 6
BFCS	Classificação de <i>Busch Francis</i>
DHEA	Hormona Deidroepiandrosterona
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
SU	Serviço de Urgência
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
IMC	Índice de Massa Corporal
p	Estatisticamente significativo
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico

1. Introdução

1.1 Anatomofisiologia da hipófise

A hipófise encontra-se localizada na base do crânio, na sela turca do osso esfenóide. É composta por três lobos, sendo estes o lobo anterior, onde se encontra a adeno-hipófise, o lobo posterior, onde se encontra a neuro hipófise e o lobo intermediário. Este último regride aproximadamente na 15^a semana de gestação. Por sua vez, a o lobo anterior pode ser subdividido em *pars tuberalis* – projeção anterior e superior da adeno-hipófise, que se encontra nas superfícies laterais e anteriores da glândula; *pars distalis* (anterior e inferior) e em *pars intermedia* (posterior). (1) (2)

De relevância clínica são algumas relações anatómicas da hipófise, nomeadamente, relação inferior com o quiasma ótico, relação lateral e medial aos seios cavernosos, que contém artérias carótidas internas e os nervos cranianos III, IV, V1, V2 e VI, devido ao possível comprometimento destas estruturas em situações de hipertrofia da glândula. (3)

O hipotálamo regula a hipófise através da comunicação física com a mesma através do infundíbulo hipofisário. O infundíbulo não só conecta o hipotálamo e a hipófise fisicamente, mas também permite a passagem de hormonas hipotalâmicas até à hipófise, ao atravessarem o sistema porta-hipofisário e o trato hipotálamo-hipofisário. (1) (3)

A adeno-hipófise sintetiza e secreta seis hormonas, através da ação de células especializadas, sendo estas a hormona adrenocorticotrópica (ACTH), a hormona estimuladora de folículos (FSH), a hormona luteinizante (LH), a hormona de crescimento (GH), a prolactina (PRL) e a hormona estimuladora da tiroide/tirotrófina (TSH). Os efeitos destas hormonas, assim como os órgãos alvo das mesmas, encontram-se descritos na Tabela 1. As hormonas hipofisárias são reguladas por mecanismos de *feedback* longos e mecanismos parácrinos/locais, sendo estes últimos responsáveis por pequenas modulações da atividade pituitária e pela secreção pulsátil de algumas hormonas, sendo mediados, por exemplo, por péptidos estimuladores ou inibitórios provenientes do hipotálamo. Os mecanismos de *feedback* das hormonas hipofisárias estão esquematizados na Figura 1. Quanto ao lobo intermediário, o mesmo secreta a hormona estimuladora dos melanócitos (MSH). (2) (3)

A neuro-hipófise, por outro lado, constitui apenas 20% da massa pituitária total e secreta duas principais hormonas peptídicas, estas sendo, a vasopressina ou hormona antidiurética (ADH) e a oxitocina, provenientes do hipotálamo. (3)

Síndrome de Sheehan: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

A atividade da hipófise é modulada por múltiplas influências periféricas, além das referidas, tais como *status* nutricional, temperatura, patologias, humor, ciclo sono-vigília, entre outros. Conjuntamente com o hipotálamo, através do denominado eixo hipotálamo-hipófise, é a glândula responsável pela regulação da função das glândulas endócrinas, através da libertação das hormonas trópicas. Por outro lado, é também responsável pela secreção de hormonas não trópicas, com efeitos periféricos diretos. (2)
(4)

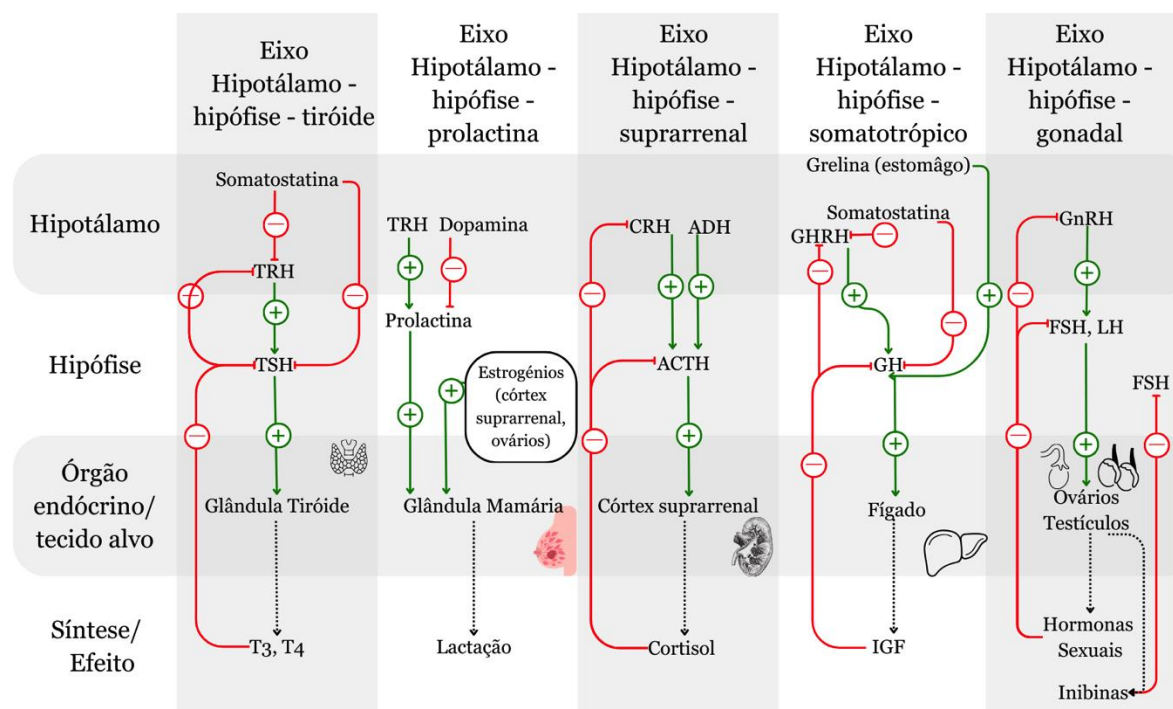


Figura 1 - Eixo Hipotálamo - Hipófise - Órgãos alvo. Adaptado de (5)

Tabela 1 - Efeitos trópicos e não trópicos das hormonas da hipófise anterior. (1) (3)

Hormona	Órgão(s) alvo	Efeito
ACTH	Córtex Suprarrenal	Estimulação da produção de glucocorticoides e androgénios. Hiperpigmentação na Síndrome de Cushing, devido à partilha de um precursor comum entre ACTH e MSH – POMC.
TSH	Glândula Tiroide	Estimulação da produção de hormonas tiroideias. Níveis de TSH são o teste preferencial inicial na deteção de hipotiroidismo.
LH	Gónadas (ovários/testículos)	Nos ovários, estimula a ovulação. Nos testículos, estimula a síntese de testosterona nas células de Leydig.
FSH	Gónadas (ovários/testículos)	Estimula a maturação de células germinativas, tanto nos ovários, como nos testículos.
GH	Fígado	Efeitos diretos: diminuição da entrada de glicose das células e

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

		aumento da resistência à insulina; aumento da lipólise; aumento da síntese proteica no músculo, aumento da absorção de aminoácidos. Efeitos indiretos, mediados por IGF-1: estimulação do crescimento, efeitos anabólicos no corpo.
PRL	Glândulas mamárias	Aumento do tecido mamário e lactação; Inibição da secreção de GnRH. No sexo feminino, inibição da ovulação com amenorreia e galactorreia; diminuição da libido. No sexo masculino, inibição da espermatogénese e diminuição da libido.
ADH/AVP	Rim Musculatura lisa vascular Hipófise anterior	Regulação da osmolaridade plasmática. Regulação da pressão arterial. Efeito de aumento da concentração da urina. Libertação de ACTH.
OXT	Útero Glândulas mamárias Sistema Nervoso Central	Promove contrações uterinas durante o parto. Facilita a ejeção de leite via reflexo mioepitelial. Neuromodulação do comportamento reprodutivo e social, medo, ansiedade e depressão.

1.1.1 Vascularização da glândula pituitária

Relativamente ao suprimento arterial da glândula pituitária, o mesmo provém das artérias hipofisárias superiores e inferiores. O infundíbulo, a eminência mediana – parte do hipotálamo em que as hormonas regulatórias são secretadas – e a *pars tuberalis* são supridas pela artéria hipofisária superior, ramo da artéria carótida interna. Por sua vez, o lobo posterior da hipófise é suprido pela artéria hipofisária inferior, proveniente do tronco meningo-hipofisário, que por sua vez é um ramo da artéria carótida interna. (2) (6)

Quanto à circulação venosa, a *pars distalis* é maioritariamente irrigada pela mesma, com uma pequena contribuição da circulação arterial por parte da artéria carótida interna. Uma das vias estabelece-se através das veias portais longas, que descendem através do infundíbulo e conectam o leito capilar da *pars distalis* com o sistema capilar portal da eminência mediana. Por outro lado, a *pars distalis* recebe também sangue venoso proveniente da neuro-hipófise, através das veias portais curtas, sendo que esta via constitui cerca de 30% do suprimento sanguíneo total da adeno-hipófise, sendo, portanto, de elevada relevância clínica. Este mecanismo circulatório permite que esta região anatómica receba as hormonas secretadas pelo hipotálamo e pela hipófise posterior, além de outros componentes da circulação periférica. Além da circulação portal, a irrigação venosa da hipófise anterior é feita através das veias hipofisárias,

enquanto a da hipófise posterior é feita através das veias portais curtas e veias hipofisárias, que por sua vez drenam no seio cavernoso. (7)

1.1.2 Alterações fisiológicas da hipófise na gravidez

A hipófise aumenta significativamente de tamanho durante a gravidez, sendo que este aumento pode ir até mais de 45% durante o primeiro trimestre, 126-136% maior que o seu tamanho pré-gestacional perto do parto, atingindo as maiores dimensões no período pós-parto. As mudanças de tamanho devem-se à proliferação dos lactotrofos (células produtoras de prolactina) na hipófise anterior conduzindo, conseqüentemente, a um aumento dos níveis séricos de prolactina no primeiro trimestre, sendo estes dez vezes maiores no termo do parto, relativamente ao período pré-gestação. Este aumento deve-se, provavelmente, ao aumento dos níveis de estradiol sérico durante a gravidez. (8) (9)

A fim de se avaliar de forma fidedigna este aumento, a altura da hipófise em Ressonância Magnética pode servir como indicador. Sendo a altura da hipófise de uma mulher não grávida cerca de 4 a 8 milímetros, este tamanho pode aumentar até cerca de 10 milímetros durante a gestação, atingindo o seu tamanho máximo de 12 milímetros no imediato período pós-parto. Em cerca de 6 meses, a hipófise retorna ao seu tamanho, formato e volume pré-gestacional. (7) (8)

Relativamente aos níveis séricos das hormonas hipofisárias do lobo anterior, os níveis de FSH e de LH são indetetáveis durante a gravidez devido ao *feedback* negativo exercido pelos níveis elevados de estrogénio, progesterona e inibinas. Por outro lado, a produção de GH diminui na hipófise aumentando, no entanto, os níveis séricos devido à produção placentária. (8) (10)

Quanto ao lobo posterior da hipófise, os valores de oxitocina aumentam na gravidez, atingindo o seu pico no termo do parto. Quanto à ADH, os valores da mesma mantêm-se inalterados, apesar da diminuição da osmolaridade por diminuição da natremia. (11)

1.2 Síndrome de *Sheehan*

A Síndrome de *Sheehan* consiste na necrose do lobo anterior da glândula hipofisária conseqüente a hemorragias significativas pós-parto, hipovolemia e choque. Apesar de habitualmente cursar após estes fatores stressores, raros casos na literatura apresentam a síndrome sem fatores elicitadores. Esta patologia foi inicialmente descrita em 1937, no Reino Unido, pelo patologista Harold Leeming *Sheehan*. (12) (13)

A prevalência de Síndrome de *Sheehan* (SS) é variável consoante a população em

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

estudo. Num estudo baseado na população islandesa, SS foi diagnosticado em 5.1 pessoas, numa população de 100000 (prevalência de 0,005%). Por outro lado, a prevalência de SS em 11700 mulheres acima de 20 anos do norte da Índia foi cerca de 3%. A frequência de SS tem diminuído em regiões e países desenvolvidos no mundo, ao longo dos anos, provavelmente devido ao desenvolvimento de melhores cuidados obstétricos e a abordagem com transfusão de sangue e fluidos intravenosos. A raridade desta patologia, aliada à inespecificidade dos sintomas, pode proporcionar atraso no diagnóstico, tal como indicado num estudo francês que indicou que o atraso de diagnóstico é de cerca de 9,1 anos. (11) (14) (15) (16) (17)

Apesar de não haver um mecanismo unívoco responsável pela etiopatogenia, o aumento fisiológico do tamanho da hipófise, assim como a vascularização particular da hipófise anterior, descrita anteriormente e predisponente a isquemia, proporcionam que a patologia possa ocorrer aquando da interrupção do suprimento arterial para a glândula. Esta isquemia provoca necrose da hipófise e, conseqüentemente, hipopituitarismo. A hiperplasia da pituitária leva a um aumento das necessidades nutricionais e metabólicas da hipófise anterior, não aumentando, no entanto, o suprimento sanguíneo. A hipófise posterior é, por outro lado, menos vulnerável a isquemia, apesar de poder ser comprometida em alguns casos da patologia. (7) (11) (14) Desta forma, partos complicados por hemorragias profusas são a causa mais associada a Síndrome de *Sheehan*. No entanto, desconhece-se se a interrupção do fluxo sanguíneo pode resultar de um ou mais fatores: vasoespasmos arteriais devido a hipotensão grave resultante de hemorragia pós-parto, compressão arterial devido à hiperplasia hipofisária, pequeno tamanho da sela turca, trombose primária das artérias pituitárias devido à hipercoagulação ou a outros fatores genéticos. Anticorpos anti-pituitários (APAs) são também apontados como um fator contribuidor para a patofisiologia da doença, podendo causar ou ser consequência da Síndrome de *Sheehan*. Foram reportados três casos de Síndrome de *Sheehan* em grávidas por ruptura de artéria esplénica, hemorragia gástrica e hemorragia cardíaca devido a baleamento, não sendo estas causas obstétricas. (7) (11) (14) (18)

No que concerne à sintomatologia da síndrome de *Sheehan*, a manifestação clínica mais comum, resultado da necrose das células hipofisárias anteriores, é o pan-hipopituitarismo podendo, no entanto, ocorrer a apresentação resultante da perda seletiva da função hipofisária. A prolactina e a hormona do crescimento são os défices hormonais mais comumente registados. A função hipofisária posterior geralmente não é afetada havendo, no entanto, registados na literatura raros casos de diabetes insípida. (7) (12)

A apresentação da doença pode ser aguda ou crónica, sendo a crónica a apresentação

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

mais comum. Esta última pode ser fator de atraso no diagnóstico, tendo em vista a ocorrência de meses a anos após o evento inicial de choque e hipovolemia. (7)

O quadro agudo de Síndrome de *Sheehan* é caracterizado, habitualmente, por hipotensão, choque, hipoglicemia, hiponatremia, cefaleias, perturbações visuais, perda de consciência, amenorreia e agalactorreia. A agalactorreia é um dos sintomas mais evidentes do quadro agudo. Em casos de quadro agudo, é necessária uma abordagem urgente com glucocorticoides, tendo em conta os défices agudos registados de ACTH e a baixa probabilidade de recuperação espontânea no intervalo de tempo de um ano pós parto. Esta apresentação deve ser reconhecida e tratada rapidamente após o parto. A hipotensão e taquicardia persistentes podem mimetizar um choque hipovolemico, no entanto, a hiponatremia e a hipoglicemia devem orientar o diagnóstico de Síndrome de *Sheehan*. Em termos de meios complementares de diagnóstico, a Ressonância Magnética mostra, habitualmente, em fases precoces da doença um alargamento não fisiológico e não hemorrágico da hipófise e um halo fino de contraste periférico resultante do gadolínio. Por outro lado, no período de um ano, a RMN demonstra uma diminuição do tamanho da glândula, com uma sela turca vazia no final deste período. (19) (20) (21)

Em relação à apresentação crónica do Síndrome de *Sheehan*, a mesma pode ocorrer meses a anos após a instalação da doença, caracterizando-se por um curso indolente, devido à sobrevivência destes pacientes em estados de hipopituitarismo parcial, apesar de este poder ser de pan-hipopituitarismo no momento do diagnóstico. O atraso diagnóstico é estimado, por alguns estudos, ser cerca de 7 a 19 anos. Alguma da sintomatologia frequentemente registada pode ser apatia mental, sonolência, envelhecimento prematuro, fraqueza física, náuseas, anorexia, anemia, alopecia e marcada sensibilidade ao frio. Por outro lado, sintomas relacionados com os défices hormonais são frequentes, destacando-se os resultantes do hipotireoidismo secundário; hipogonadismo secundário, com involução de caracteres sexuais secundários; características subtis de défice de hormona de crescimento. Ainda assim, sintomas não específicos são estimados estarem presentes em mais de 50% dos pacientes, sendo esta grande prevalência apontada como uma das razões para o atraso de diagnóstico. Desta forma, releva-se a necessidade de uma história clínica completa, a fim de gerar suspeição quanto ao diagnóstico. É também relevante mencionar que fatores stressores, tais como cirurgias e doenças crónicas tornam mais evidentes alguns dos sintomas. (7) (11) (14) (17) (19)

O exame físico dos pacientes com curso crónico de Síndrome de *Sheehan*, caracteriza-se pelas manifestações dos défices hormonais, tais como, diminuição da pilosidade púbica e axilar, atrofia mamária, hipopigmentação, bradicardia e hipotensão, entre

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

outros. Relativamente a meios complementares de diagnóstico laboratoriais, os mais cruciais são o hemograma completo, perfil metabólico básico, testes de função tiroideia (TSH, FT3, FT4), níveis de FSH, níveis de LH, níveis de prolactina, níveis de estrogénio, níveis de cortisol e níveis de hormona do crescimento. O défice hormonal ocorre, sequencialmente, com GH, PRL, FSH, LH, ACTH e, por fim, TSH. Além dos défices endocrinológicos, é comum detetar-se anemia normocítica normocrómica, trombocitopenia e/ou pancitopenia, hiponatremia e hipoglicémia. A fim de se estabelecerem critérios de diagnóstico para a Síndrome de *Sheehan*, sumariza-se na Tabela 2: Critérios de Diagnóstico para Síndrome de *Sheehan*, segundo Keleştimur, *et al.*, uma proposta de critérios. (7) (11) (12)

Algumas das patologias que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da Síndrome de *Sheehan* são a Síndrome de *Addison*, que possui sintomatologia em comum, resultante da depleção das hormonas das suprarrenais; a hipofisite linfocítica, doença autoimune com anticorpos que provocam a destruição da hipófise; o pan-hipopituitarismo e a apoplexia hipofisária. (7) (11) (12) (19)

No que concerne ao tratamento da Síndrome de *Sheehan*, o mesmo consiste na reposição das hormonas em défice, sendo semelhante ao tratamento de qualquer caso de hipopituitarismo. Comummente, em situações agudas, é utilizada a reposição com glucocorticoides devido à prevalência de insuficiência suprarrenal causada pelo défice de ACTH. Esta é uma situação que requer tratamento emergente. Por outro lado, em pacientes que se apresentem com hipopituitarismo severo e evidência de hipotensão por depleção de fluídos, também se utiliza glucocorticoides. A dose instituída deve ser ajustada de acordo com os sintomas clínicos, no caso dos glucocorticoides e ajustada segundo os valores de T4 livres, no caso de hipotiroidismo, que neste caso é tratado com levotiroxina. Além disso, é importante ter em consideração a coexistência de défices de TSH e défices de ACTH, situação em que devem ser iniciados os glucocorticoides antes da levotiroxina, sob pena de potencialmente precipitar crise suprarrenal. Assim, é sugerida a administração de 15 a 25 miligramas de hidrocortisona, devendo a mesma ser administrada 2 a 3 vezes por dia, com uma dose superior instituída de manhã e uma dose inferior à noite. Através deste regime, é possível mimetizar o ritmo circadiano. Outros glucocorticoides como a prednisolona e a dexametasona também podem ser utilizados, sob pena de causarem sobretratamento, devido às suas semi-vidas serem maiores. Em relação à levotiroxina, o tratamento em jovens sem doença arterial coronária inicia-se com uma dose de 100 microgramas, sendo a dose inicial de 25-50 microgramas em pacientes mais velhas/com doença coronária. (22) (23) (24)

A fim de se proceder ao tratamento do hipogonadismo, devem ser iniciados estrogénio

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

e progesterona em mulheres que se encontrem em pré-menopausa, devido a risco de osteoporose, perda parcial de características sexuais secundárias e amenorreia, no caso de permanência do déficit. A reposição de valores de GH poderá melhorar o perfil lipídico e outros indicadores prejudiciais e potencialmente indutores de síndrome metabólico. Apesar desta reposição, os distúrbios da qualidade do sono provocados pelo déficit de GH não são melhorados após 6 meses de instituição desses mesmos substitutos. Deve ser iniciado um regime de baixa dose de hormona de crescimento (0.1 a 0.3 mg/dia), incrementando-se a cada 1 a 2 meses em 100-200 µg/dia, caso a resposta clínica seja adequada, os valores de IGF-1 estejam nos valores de referência e não haja efeitos secundários. O tratamento da Síndrome de *Sheehan* é, não só, relevante para a correção dos distúrbios endocrinológicos, como fulcral para a diminuição da morbidade e mortalidade associada a esta patologia. (22) (23) (24)

Tabela 2: Critérios de Diagnóstico para Síndrome de *Sheehan*, segundo Keleştimur, *et al.* (23)

Critérios de diagnóstico	
Critérios essenciais	História típica de metrorragia severa no pós-parto, particularmente no último parto. Défice de, pelo menos, uma hormona hipofisária. Sela turca vazia ou parcialmente vazia em Imagem de RMN ou TC em fase crónica.
Critérios não essenciais que, caso presentes, são altamente sugestivos de diagnóstico.	Choque/hipotensão severa no momento do parto. Amenorreia pós-parto. Agalactia pós parto.

1.3 Sintomatologia psiquiátrica associada a Síndrome de *Sheehan*

Tendo em conta a complexidade e a diversidade das manifestações clínicas da Síndrome de *Sheehan*, dependendo da extensão da patologia, défices hormonais apresentados e tempo de atraso no diagnóstico, as manifestações psiquiátricas associadas a esta patologia são pouco descritas na literatura. Além disso, a pouca compreensão da patologia de base resulta numa dificuldade no diagnóstico e na ocorrência de falsos diagnósticos, causando instituição da terapêutica tardiamente, aumentando a incidência de patologia do foro psiquiátrico concomitante. (25) (26)

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

Sheehan & Summers, em 1959, sugeriram que as características psiquiátricas do hipopituitarismo, maioritariamente descritas como apatia, depressão, mania e alucinações, provavelmente eram resultantes da combinação de hipotiroidismo e de hipoglicemia. Por outro lado, em 1962, *Sanders* voltou a apresentar os achados psiquiátricos no hipopituitarismo revistos, reportando-se alucinações, delírio paranoide, mania, depressão, perda de afeto, desorientação, excitabilidade e agressão. (27)

Em literatura de 1970, foram relacionados estudos de caso com os reportados por *Sheehan* & Summers, ponderando-se como mecanismo fisiopatológico de psicose associada a Síndrome de *Sheehan*, a combinação de hipotiroidismo, hipoglicemia e hipocortisolismo. Em 1999, *Kale, et al* (28) descreveu o primeiro caso de psicose pós parto numa paciente com Síndrome de *Sheehan*, sendo esta a patologia mais frequentemente reportada como associada a Síndrome de *Sheehan*. (26) (29) (28)

Além da psicose, também outras sintomatologias/patologias psiquiátricas são encontradas, tais como delírio, depressão major, depressão com características psicóticas e catatonia. (30) (31) (32)

O delírio constitui uma entidade clínica caracterizada por, essencialmente, alteração aguda (de horas a dias) no nível de consciência e atenção em relação ao meio envolvente. Este principal sintoma é acompanhado por, pelo menos, uma mudança em outra função cognitiva que não possa ser explicada por uma patologia neurocognitiva pré-existente ou em evolução, podendo ser afetada a memória recente e aprendizagem, orientação, linguagem e percepção. As perturbações na percepção podem ser ilusões, alucinações, sendo tipicamente visuais. As perturbações causadas pelo delírio flutuam ao longo do dia, registando-se um agravamento à noite. (33)

A depressão *major* define-se como a presença de, pelo menos, um episódio depressivo *major* na ausência de história de episódios hipomaniacos ou maníacos, devendo este episódio durar pelo menos duas semanas, em que haja humor depressivo ou perda de interesse nas atividades da vida diária. Para além disto, o indivíduo deve ainda experienciar, pelo menos, quatro sintomas associados ao humor depressivo, quase todos os dias, por um período de, pelo menos, duas semanas consecutivas. Por sua vez, a depressão com características psicóticas caracteriza-se por alucinações e/ou delírios presentes no episódio depressivo major, podendo estes ser coerentes ou não com o humor depressivo. (33)

A Catatonia não deve ser especificada como patologia isolada, mas sim associada a outra condição médica. Desta forma, esta pode ser definida com a presença de 3 ou mais de 12 características psicomotoras nos critérios de diagnóstico, associada a outra patologia. A sua característica clínica típica é o distúrbio psicomotor, podendo haver

marcada diminuição da atividade motora, diminuição da atenção e atividade motora ou atividade motora marcadamente aumentada e com características particulares. (33)

A psicose pós-parto é uma entidade clínica que é normalmente desenvolvida nas 2 a 4 semanas após o parto e tem um início súbito, podendo a condição subjacente ser uma psicose primária, uma doença bipolar com características psicóticas, uma depressão *major* com características psicóticas, ou até uma psicose secundária a outra doença subjacente/induzida por medicamentos. A psicose, numa terminologia mais abrangente, tem uma gama de sintomas que vão desde alucinações, delírios, discurso desorganizado (menos comum no caso de psicose induzida por substâncias/medicamentos e psicose devido a outra patologia), comportamento psicomotor anormal e sintomas negativos. (33) (34)

Apesar da diversa literatura, nenhum mecanismo fisiopatológico para a coexistência de sintomatologia psiquiátrica com Síndrome de *Sheehan* foi demonstrado como unívoco, encontrando-se, por outro lado, relações de cariz diferente na literatura.

1.4 Objetivos do trabalho

O objetivo desta dissertação visa identificar o estado de conhecimento relativo à relação da sintomatologia psiquiátrica com o Síndrome de *Sheehan*, quer seja esta uma relação que se estabelece como comorbilidade, etiologia ou complicação do tratamento da patologia endócrina.

2. Métodos

Para a elaboração desta dissertação, procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos nas plataformas *PubMed* e *Scopus*, entre setembro e novembro de 2023. Utilizaram-se as seguintes palavras-chaves: *sheehan syndrome (title) AND psychosis (all fields) AND mental disorder (all fields) AND psychiatric symptoms (all fields)*.

Obtiveram-se 59 artigos da base de dados *Scopus* e 22 da *PubMed*, num total de 81 artigos. Posteriormente, foi dada preferência às publicações nos últimos 17 anos, tendo reduzido os registos na base de dados a 46. Além disso, foram também eliminados os artigos que não eram de investigação originais, sendo estes 8 artigos de revisão e 2 artigos editoriais. Ademais, selecionaram-se os artigos com título e resumo no âmbito do tema escolhido e 16 artigos não cumpriam este critério. Por último, excluiu-se um artigo por não ter tradução disponível em inglês ou português, excluíram-se dois artigos por incapacidade de acesso (n=2), excluiu-se um registo por estar duplicado e eliminou-se um artigo pelo facto dos resultados não descreverem sintomatologia do foro psiquiátrico em paciente com Síndrome de *Sheehan*, não sendo o mesmo relevante para responder ao objetivo da dissertação.

Os critérios de inclusão foram os artigos terem sido publicados entre 2006 e 2023; os artigos conterem as palavras-chave *sheehan syndrome* e *psychosis* ou *psychiatric disorder* ou outra nomenclatura referente a patologia ou sintomatologia psiquiátrica; os artigos demonstrarem a coexistência de sintomatologia do foro psiquiátrico com Síndrome de *Sheehan*.

Os critérios de exclusão foram o ano de publicação; o título e o resumo serem fora do âmbito da dissertação; artigos em outras línguas que não o inglês e português; os artigos referirem-se a coexistência de Síndrome de *Sheehan* com comorbilidades neurocognitivas e não psiquiátricas; artigos de revisão, editoriais; artigos não disponíveis para acesso completo.

Para análise, foram então contabilizados 15 artigos. A pesquisa foi complementada através da consulta de referências bibliográficas dos artigos previamente selecionados, livros da área abrangida pela monografia e documentos de entidades científicas.

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

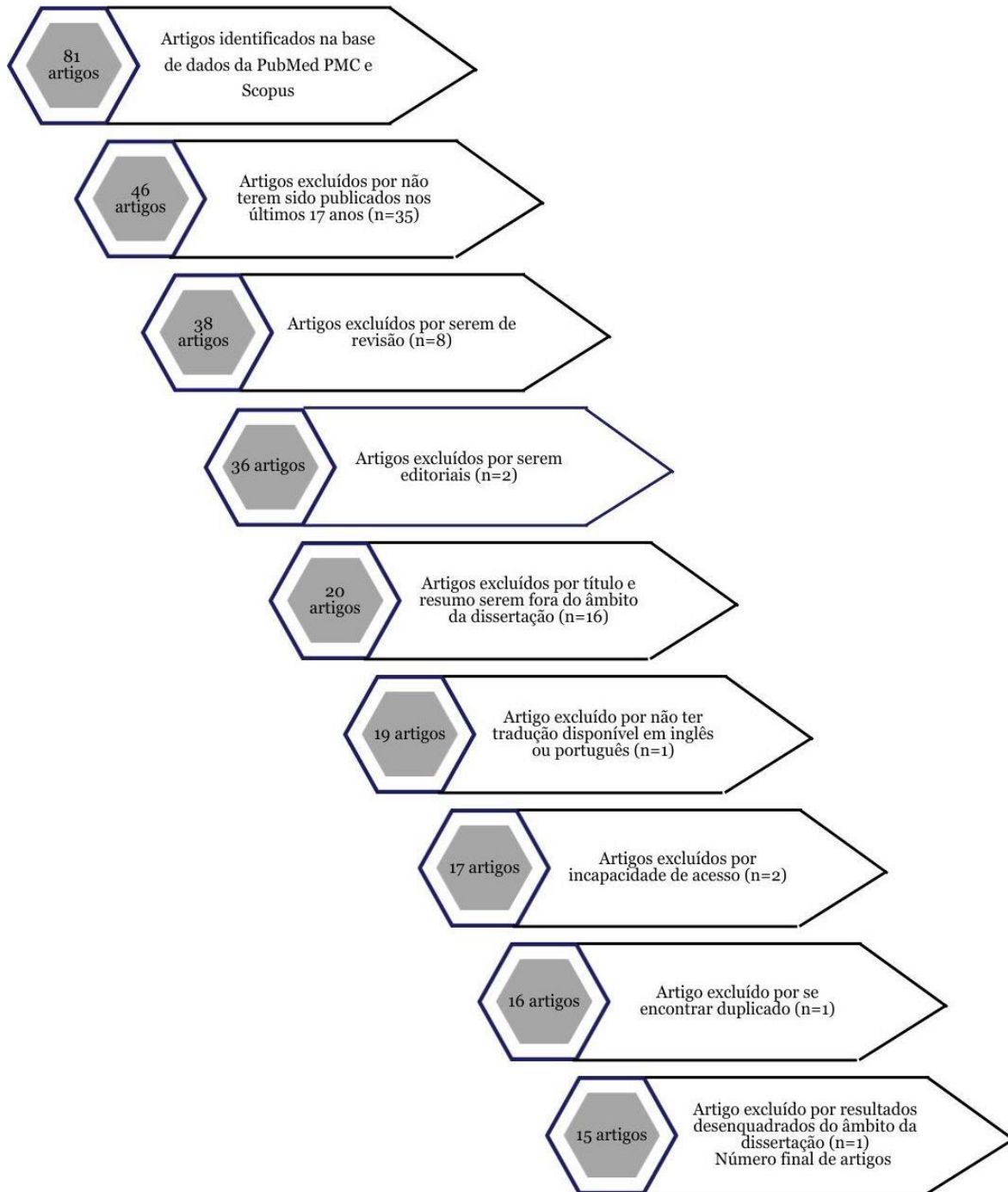


Figura 2 - Fluxograma de recolha de artigos.

3. Resultados

3.1 Amostra e tipo de estudo

3.1.1 Lu *et al.* (2023) (25)

Este estudo retrospectivo possuía como objetivo aumentar o conhecimento relativo aos níveis de fatores inflamatórios e características clínicas das patologias psiquiátricas presentes em pacientes com Síndrome de *Sheehan*, a fim de melhorar o diagnóstico clínico racional e o tratamento e reduzir a ocorrência de patologia psiquiátrica. Assim, foram utilizados os registos médicos do departamento de endocrinologia do Hospital Xingtai People's, na China, de 2016 a 2021.

Foram incluídos no estudo 100 pacientes com Síndrome de *Sheehan*, sendo os critérios de inclusão pacientes que possuíam história clara de hemorragia intraparto ou pós-parto; possuíam agalactia pós-parto, amenorreia, perda de pelos púbicos, fadiga, intolerância ao frio, perda de apetite e outros sintomas de hipopituitarismo; os seus parâmetros laboratoriais demonstravam hipopituitarismo, através de défice completo ou parcial de ACTH, PRL, GH, LH, FSH. Tendo em conta o objetivo do estudo, foram excluídos os pacientes que possuíam outras causas de disfunção pituitária anterior, tais como hipofisite linfocítica; pacientes com história prévia de patologia psiquiátrica ou história familiar da mesma; pacientes com história de outras patologias cardíacas, pulmonares, cerebrais ou renais. De acordo com a altura de ocorrência de patologia psiquiátrica, os mesmos foram divididos num grupo com patologia psiquiátrica aquando do diagnóstico de Síndrome de *Sheehan* (7 pacientes), denominado Grupo PS; num grupo com patologia psiquiátrica desenvolvida durante o tratamento da Síndrome de *Sheehan* (18 pacientes), denominado Grupo TPS; num grupo sem patologia psiquiátrica, denominado Grupo NPS (75 pacientes).

Através de uma colheita de sangue venoso das pacientes foram detetados os parâmetros laboratoriais de ACTH, cortisol, PRL, LH, FSH, FT3, FT4 e TSH séricos, através de um *Kit* de Imunoensaio Quimioluminescente. Por outro lado, a glucose e o sódio sérico foram detetados por um analisador bioquímico automático, sendo TNF- α e IL-6 detetados por um *Kit* Elisa. Além dos dados laboratoriais, foram também analisados estatisticamente os dados clínicos.

3.1.2 Chiu *et al.* (2022) (35)

Este estudo de caso permitiu estudar um quadro psiquiátrico, nomeadamente de psicose pós-parto, integrado numa Síndrome de *Sheehan* e a gestão de ambos. Assim, o mesmo focava-se numa paciente mulher de 42 anos, admitida no Serviço de Urgência do *Philippine General Hospital*, por mudanças comportamentais, com antecedentes de um parto complicado há quatro anos, sendo o mesmo uma cesariana por desproporção cefalopélvica, que requereu uma transfusão de 10 unidades de concentrado eritrocitário para a atonia uterina. No pós-parto registou falência da lactação e amenorreia pós-parto prolongado.

3.1.3 Chandra *et al.* (2020) (36)

Este estudo de caso tem como objeto de discussão uma paciente do sexo feminino de 46 anos, proveniente de uma área rural da parte este da Índia, que foi admitida no *R.G. Kar Medical College and Hospital, Kolkata*, em *West Bengal*, Índia. O mesmo permitiu estudar uma apresentação de sintomatologia psiquiátrica, nomeadamente de uma psicose, na sequência de uma Síndrome de *Sheehan* de base e a gestão destes. À admissão, a paciente registava uma psicose aguda. Já havia sido admitida por episódios semelhantes no passado no hospital local que, havia administrado aquando dos mesmos, fluidos intravenosos. A mesma tinha antecedentes de hemorragia pós-parto domiciliário, há 17 anos, pelo que recebeu transfusão de quatro unidades sanguíneas.

3.1.4 Silva, *et al.* (2020) (37)

O presente estudo é um estudo de caso, que se debruça sobre uma mulher de 32 anos, natural do Sri Lanka, que se apresentou ao serviço de psiquiatria do *National Hospital of Sri Lanka, Colombo*. Este estudo permitiu aprofundar um quadro de sintomatologia psiquiátrica, do foro psicótico, na sequência de um Síndrome de *Sheehan* de base, assim como a gestão do mesmo. Este quadro caracterizava-se por medo inapropriado, suspeições indevidas, alucinações auditivas, delírio de posse do pensamento, irritabilidade, auto e hetero negligência. A sintomatologia teve o curso de um ano, havendo registado um agravamento nas duas semanas prévias. Há cerca de um ano e quatro meses a paciente teve um parto vaginal complicado com diabetes gestacional e hipertensão induzida pela gravidez. No pós-parto a paciente registou amenorreia, letargia, obstipação e intolerância ao frio, tendo mantido o quadro até à admissão.

3.1.5 Nath, *et al.* (2018) (32)

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

Este estudo de caso permite aprofundar um quadro de sintomatologia psiquiátrica, nomeadamente catatonia sobreposta com psicose, coexistente com uma Síndrome de *Sheehan* não diagnosticada e a gestão da globalidade do quadro. O mesmo desenvolve o caso de uma paciente mulher de 43 anos admitida no Departamento de Psiquiatria em Odisha, Índia, com um quadro de mutismo, recusa alimentar, diminuição da reatividade emocional, incontinência urinária, alterações psicomotoras, com uma duração de dois dias. O acompanhante referia que a mesma tinha medo desapropriado e alucinações auditivas, há cerca de 8 a 10 dias da apresentação. Possuía o antecedente de um parto não assistido, complicado, no domicílio, com hemorragia no pós-parto e agalactia pós-parto há 13 anos, além de amenorreia até à apresentação.

3.1.6 Sheikh, et al. (2018) (38)

O cariz do presente estudo é estudo de caso, centrando-se o mesmo numa paciente do sexo feminino, com 37 anos, que se apresentou ao Departamento de Psiquiatria do Hospital de Jaipur, Índia, acompanhada pela mãe. O objetivo do mesmo foi o aprofundamento deste caso de Síndrome de *Sheehan* concomitante a sintomatologia psiquiátrica, nomeadamente psicose e a gestão e remissão do mesmo. Assim, a paciente mulher apresentou-se com sintomatologia psiquiátrica, nomeadamente, alucinações auditivas, perturbação funcional e nas atividades da via diária, coprolalia e distúrbios do ciclo sono-vigília. Como antecedente, tinha um parto distócico, há cerca de 6 anos, com hemorragias extensas intraparto, com amenorreia e agalactia pós-parto associadas.

3.1.7 Reddy, et al. (2018) (39)

O estudo realizado por Reddy e colaboradores é um estudo de caso, tendo como objetivo a discussão de um caso de Síndrome de *Sheehan* com desenvolvimento de psicose tardia, sem demonstração de vínculo causal claro, assim como a gestão desta paciente. O estudo refere-se a uma paciente do sexo feminino de 42 anos, que se apresentou no Departamento de Psiquiatria do *National Institute of Mental Health and Neuro Sciences*, Bangalore, Índia, com um quadro psiquiátrico de solilóquio, suspeição indevida, alterações do humor, com predomínio depressivo, perturbações do ciclo sono-vigília, distúrbios de memória e, também, delírio persecutório e alucinações auditivas da segunda pessoa, detetadas ao exame objetivo. Como antecedente, tinha um último parto há 14 anos com abundantes hemorragias pós-parto, em ambiente hospitalar.

3.1.8 Chatterjee et al. (2016) (40)

Este estudo de caso tem como objetivo esmiuçar um quadro de Síndrome de *Sheehan* com gestão e desenvolvimento de um quadro psiquiátrico, nomeadamente psicose, após o tratamento do quadro de base. Assim, o mesmo centra-se numa paciente mulher de 27 anos com apresentação de náuseas, vômitos e agalactia com duração de duas semanas, na sequência de um parto gemelar complicado com hemorragia pós-parto, com necessidade de administração de 2 unidades transfusionais de sangue, 4 meses antes.

3.1.9 Weijuan, et al. (2015) (41)

Este estudo retrospectivo possuía como objetivo analisar retrospectivamente as características clínicas e o processo de tratamento de um grupo de pacientes com Síndrome de *Sheehan*, além de explorar os fatores de risco para a ocorrência de sintomas psiquiátricos durante o tratamento de pacientes com Síndrome de *Sheehan*, a fim de reduzir a apresentação psiquiátrica e melhorar a clínica durante a terapêutica de pacientes com esta patologia endócrina. Assim, foram utilizados os registos médicos do departamento de endocrinologia do Segundo Hospital Xiangya da Universidade Central do Sul, na China, de janeiro de 2002 a novembro de 2014.

Foram incluídos no estudo 119 pacientes com Síndrome de *Sheehan*, sendo os critérios de inclusão ter histórico de hemorragia pós parto; ocorrência de sintomas no pós-parto demonstradores de hipopituitarismo, tais como agalactia, amenorreia, fadiga, intolerância ao frio e perda de libido; os parâmetros analíticos demonstrarem secreção insuficiente de hormonas hipofisárias séricas, tais como PRL, LH, FSH, GH e ACTH; exclusão de outras doenças causadoras de hipopituitarismo, tais como cirurgia ou radioterapia de tumor na cabeça, traumatismo cranioencefálico, apoplexia hipofisária, hipofisite linfocítica, infeção, sela turca com vacuolização primária. Para que se seleccionassem corretamente os pacientes com patologia psiquiátrica foram definidos os seguintes critérios de inclusão: apresentar manifestações de sintomatologia psiquiátrica através de comportamentos externos do paciente como a expressão verbal, a escrita, expressões e movimentos (psicomotricidade), que podem se manifestar como mania, depressão, estado psicótico semelhante à esquizofrenia ou alterações da consciência. Tendo em conta o objetivo do estudo, foram excluídos os pacientes que desenvolveram sintomas psiquiátricos previamente ao tratamento; pacientes com histórico de patologia do foro psiquiátrico na família ou antecedentes pessoais de

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

patologia psiquiátrica. De acordo com os critérios de diagnóstico da crise hipofisária, os doentes com Síndrome de *Sheehan* foram divididos num grupo complicado com crise hipofisária concomitante (64 pacientes) e num grupo sem crise hipofisária concomitante (55 pacientes). Para que esta mesma divisão fosse clara, foram estabelecidos os critérios de diagnóstico para Síndrome de *Sheehan* complicada por crise hipofisária, sendo os mesmos, um ou mais dos seguintes: a) hipoglicemia (glicemia menor ou igual a 2,8 mmol/L); hipotermia; febre alta (até 40°C); hipotensão (Pressão Arterial Sistólica inferior a 90 mmHg e diastólica inferior a 60 mmHg); hiponatremia; coma (com exclusão de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares). Através de uma colheita de sangue venoso das pacientes foram detetados os parâmetros laboratoriais de ACTH, cortisol, PRL, LH, FSH, FT3, FT4 e TSH séricos, além, de outras hormonas, através de um *Kit* de Imunoensaio Quimioluminescente. Tanto os dados clínicos, como os analíticos foram analisados estatisticamente.

3.1.10 Qadri, et al. (2015) (30)

O presente estudo trata-se de um estudo de caso, que possui como objetivo apresentar as principais dificuldades na gestão de pacientes com Síndrome de *Sheehan*, que podem levar a regimes terapêuticos inadequados, atraso do diagnóstico e agravamento dos sintomas, além de aprofundar a ocorrência de depressão *major* concomitante a Síndrome de *Sheehan*. Assim, o mesmo centra-se numa paciente do sexo feminino de 45 anos, admitida no serviço hospitalar com a história de um ano de fraqueza generalizada, fatigabilidade, perda de apetite, dores corporais generalizadas e mau estado geral. Possuía já o diagnóstico de depressão *major* e tinha o antecedente pessoal de um parto eutócico no domicílio, sem hemorragias profusas no pós-parto. Apesar disso, apresentou amenorreia e agalactia no pós-parto.

3.1.11 Tikir, et al. (2014) (42)

Este artigo também é um estudo de caso, tendo o mesmo como objetivo explorar uma psicose concomitante a uma Síndrome de *Sheehan*, a exploração de um vínculo causal entre as patologias, a gestão do caso e o *follow up* do mesmo.

Este estudo centra-se no caso de uma mulher de 44 anos, que se apresenta no Hospital de Ankara, Turquia, com sintomas autísticos, mutismo, nervosismo, insónia, alucinações auditivas e delírio persecutório, tendo estes sintomas a duração de 10 meses. Como história obstétrica, registou-se a ocorrência de um segundo parto, 24 anos

antes, complicado com hemorragias severas, tendo ocorrido agalactia, amenorreia e infertilidade no pós-parto.

3.1.12 Shoib, et al. (2013) (26)

O presente estudo desenvolvido por Schoib e colaboradores, é um estudo de caso e tem como foco o aprofundamento de um caso clínico com Síndrome de *Sheehan* e psicose e a resolução do mesmo. Desta forma, o mesmo centra-se numa paciente do sexo feminino, de 31 anos, que se apresentou ao Departamento de Psiquiatria de *Srinagar*, Índia, com uma história de comportamento agressivo, coprolalia, solilóquio, tendências excêntricas, ideias persecutórias, alucinações auditivas, nos últimos quatro meses. Como história obstétrica, regista-se a ocorrência de um parto hospitalar complicado com hemorragia pós-parto, há 4 meses. Após o mesmo, ocorreu amenorreia e agalactia.

3.1.13 Gahr, et al. (2012) (31)

Este estudo de caso tem por objetivo explorar o diagnóstico erróneo de delírio, assim como a sua não identificação, explorando um caso de delírio prolongado desenvolvido após doença somática severa, em associação com Síndrome de *Sheehan* previamente não diagnosticada.

Desta forma, é apresentado um caso de uma paciente do sexo feminino de 39 anos, admitida no serviço psiquiátrico de *Ulm*, Alemanha, com uma história de estado epilético severo e edema cerebral com hipoglicemia. Possuía antecedente obstétrico de parto, há 15 anos, sem informações acerca de hemorragias no pós-parto, mas com início da sintomatologia psiquiátrica e de Síndrome de *Sheehan* posterior ao parto.

3.1.14 López, et al. (2011) (43)

O estudo respetivo de caso tem por objetivo explorar um caso clínico de psicose secundária ao tratamento de uma paciente com Síndrome de *Sheehan*. Assim, apresenta-se um caso de uma paciente do sexo feminino com 53 anos, admitida no hospital por obnubilação, bradipsiquia, discurso incoerente, desorientação espaço-temporal secundária a hiponatremia e hipoglicemia, fadiga extrema e humor depressivo. Como antecedentes obstétricos, apresentava um parto complicado com hemorragias severas e hipotensão, há 28 anos, que requereu a transfusão de concentrados eritrocitários.

3.1.15 Hong, et al. (2006) (44)

O cariz do presente estudo é um estudo de caso, tendo este como objetivo a exploração de um caso clínico em que ocorre sintomatologia psiquiátrica, nomeadamente psicose, secundária ao tratamento com glucocorticoides da Síndrome de *Sheehan*. Assim, é apresentado o caso de uma paciente com 48 anos, do sexo feminino, que se apresentou no serviço de urgência com sinais de insónia, humor eufórico e alucinações visuais. Possuía como história obstétrica, um parto há 26 anos, que havia sido complicado por hemorragia uterina severa após o parto. Além disso, registou agalactia e amenorreia no pós-parto.

3.2 Resultados dos estudos individuais

Lu et al. (2023) apresentaram como intervalo temporal médio entre as hemorragias pós-parto e o diagnóstico de Síndrome de *Sheehan* 14 ± 8.18 anos. Foram coletados os dados clínicos referentes à sintomatologia psiquiátrica verificada nos pacientes com patologia psiquiátrica aquando do diagnóstico de Síndrome de *Sheehan*, verificando-se distúrbios comportamentais e distúrbios de pensamento, sendo estes resultados estatisticamente significativos. No que concerne aos distúrbios comportamentais, registou-se recusa alimentar, verbalizações incompreensíveis, murmúrio para si mesmo, labilidade emocional; agitação psicomotora e coprolalia. Quanto às perturbações de pensamento, verificou-se delírio persecutório, alucinações auditivas e ilusões. Através da comparação dos três grupos, verificou-se um intervalo entre o início da doença e o diagnóstico da mesma maior nos pacientes com patologia psiquiátrica aquando do diagnóstico, em comparação com os pacientes sem patologia psiquiátrica e com patologia psiquiátrica aquando do tratamento. Registou-se também uma tensão arterial sistólica significativamente menor nos pacientes com sintomatologia psiquiátrica aquando do diagnóstico de Síndrome de *Sheehan*, em relação aos restantes grupos e uma tensão arterial sistólica significativamente menor nos pacientes com sintomatologia psiquiátrica aquando do diagnóstico relativamente aos pacientes sem manifestações psiquiátricas. Além disso, o sódio sérico, a glicemia, FT3 e FT4 foram também significativamente maiores no grupo de pacientes sem sintomatologia psiquiátrica, em comparação com os dois outros grupos possuidores de sintomas psiquiátricos. Por outro lado, os marcadores inflamatórios foram significativamente maiores nos pacientes com sintomas psiquiátricos, em relação aos pacientes sem

sintomatologia psiquiátrica. Verificou-se a incidência de patologia do foro psiquiátrico em 19,35% dos pacientes com Síndrome de *Sheehan* que realizaram terapia para a doença de base. Por último, através da comparação de dois grupos, o grupo com patologia psiquiátrica aquando do tratamento e o grupo sem patologia psiquiátrica, permitiu-se registar valores significativamente maiores da dose de glucocorticoides (hidrocortisona) em cada um dos três primeiros dias de tratamento, da totalidade de dose de hidrocortisona dos três primeiros dias de tratamento e no aumento do sódio sérico no primeiro dia de tratamento em pacientes com sintomatologia psiquiátrica desenvolvida durante a terapêutica, comparativamente aos pacientes em que não ocorreu patologia psiquiátrica. Desta forma, os autores concluíram que pacientes com Síndrome de *Sheehan* e sintomatologia psiquiátrica têm maior atraso no diagnóstico do distúrbio endócrino, níveis mais baixos de sódio sérico, glicemia e tensão arterial e níveis mais altos de marcadores inflamatórios (IL-6 e TNF- α); há mais prevalência de sintomas psiquiátricos em contexto de terapêutica da Síndrome de *Sheehan* quando há doses mais elevadas administradas de glucocorticoides e quando há um aumento mais significativo de sódio sérico no primeiro dia de terapêutica. (25)

Chiu, et al (2022) verificaram a existência de um intervalo temporal de 4 anos entre o parto e o início da sintomatologia psiquiátrica, no caso em estudo, assim como o défice das hormonas Cortisol, FT4, FT3, FSH, TSH, LH, Estradiol, IGF-1 e PRL. Por outro lado, foram registados como sintomas psiquiátricos a labilidade emocional, o comportamento não cooperante, a agitação e o discurso incoerente, no âmbito de uma psicose pós-parto. Concluiu-se que os sintomas do foro psiquiátrico foram secundários ao quadro de hipopituitarismo da Síndrome de *Sheehan*, que condicionou hipotireoidismo, hipoglicemia e hipocortisolismo. Além disso, concluiu-se também que os sintomas relativos à psicose apresentaram uma melhoria com a instituição de hormonas tiroideias e esteroides, tendo havido retoma das atividades de vida diária e, posteriormente, resolução total dos sintomas com terapêutica de reposição hormonal. (35)

Chandra, et al. (2020) não especificam o início da sintomatologia psiquiátrica, no entanto verificam um hiato de 17 anos entre o parto e o diagnóstico de episódios de psicose recorrente, no âmbito de Síndrome de *Sheehan*. Os défices hormonais verificados foram os de FT3, FT4, cortisol, FSH, LH. Quanto à ocorrência de doença psiquiátrica, a descrita consiste em episódios agudos de psicose, com recorrência. Assim, os autores concluíram que os sintomas psiquiátricos resolveram na totalidade com a instituição de solução salina 25% com hidrocortisona, seguida de levotiroxina em doses de reposição e da manutenção apenas de levotiroxina e hidrocortisona (terapêutica de substituição hormonal) em ambulatório e após a resolução da

hipoglicemia. Desta maneira, podemos associar um vínculo causal aos sintomas psiquiátricos foi associado ao Síndrome de *Sheehan*. (36)

Silva, et al. (2020) relataram um intervalo de tempo de 4 meses entre o parto e o início da sintomatologia psiquiátrica. No que diz respeito aos défices hormonais, estes foram de FT4, PRL, FSH, LH, IGF-1. Os sintomas psiquiátricos verificados foram medo inapropriado, suspeições indevidas, alucinações auditivas elementares, delírio persecutório, delírio de posse de pensamento, humor ansioso e irritável. Estes sintomas foram transientes e o conteúdo dos delírios e alucinações estava em mudança, além de se ter registado declínio funcional e ideação suicida. O quadro descrito era compatível com manifestações psicóticas mimetizadoras de esquizofrenia, concluindo-se que dentro do quadro psiquiátrico em Síndrome de *Sheehan* poderão ocorrer sintomas psicóticos com afeção variável da cognição, nomeadamente da atenção. Ademais, verificou-se também uma melhoria sintomática com a instituição de levotiroxina e hidrocortisona (Terapêutica de Substituição Hormonal). Podemos relacionar o Síndrome de *Sheehan* aos sintomas do foro mental, verificando que os mesmos são consequência da patologia de base. (37)

Nath, et al. (2018) observaram no estudo de caso, uma paciente que apresentava 13 anos entre o parto e o despoletar da sintomatologia do foro psiquiátrico, sendo o quadro caracterizado por mutismo, ausência de ingestão alimentar, diminuição da reatividade emocional, medo inapropriado, alucinações auditivas. Esta doente registou catatonia com ausência de contacto visual mantido, motricidade caracterizada por negativismo (*gegenhalten*) e pontuação de 14 na escala de classificação Busch Francis (BFCRS). Este estudo de caso, com apresentação de Síndrome de *Sheehan* com sintomas enquadráveis em psicose e catatonia, permitiu inferir que as manifestações catatónicas, além de outros indicadores somáticos, permitiram o diagnóstico da patologia de base. Inferiu-se também que a adição de terapêutica de reposição hormonal à olanzapina, antipsicótico atípico de segunda geração, permitiu uma melhoria da sintomatologia psiquiátrica, tendo a mesma já registado parcial resolução com a abordagem inicial com olanzapina. Além disso, a hiposecreção de hormonas hipofisárias encontra-se provavelmente implicada na patofisiologia da psicose, não havendo um papel demonstrado no caso da catatonia, tendo em conta que a catatonia resolveu dramaticamente com a instituição de lorazepam, demonstrando que a terapêutica desta classe de sintomas não diferiu por estar concomitante a Síndrome de *Sheehan*. Assim, os autores verificaram um mecanismo causal entre Síndrome de *Sheehan* e as manifestações psiquiátricas não catatónicas, e não comprovaram um mecanismo de etiopatogenia entre a catatonia e o Síndrome de *Sheehan*. (32)

Sheikh, et al. (2018) verificam no estudo um intervalo temporal de 2 anos entre o parto e o início dos sintomas de foro psiquiátrico. Quanto aos défices hormonais, os mesmos são de FT3, FT4, Cortisol, FSH e LH. O quadro psiquiátrico caracteriza-se por alucinações auditivas organizadas depreciativas e ameaçadoras, declínio funcional, perturbação do sono, coprolalia, medo irracional, abuso de tabaco, auto e hetero negligência, imobilidade, murmúrio contínuo, dificuldade na ingestão alimentar, no âmbito de uma psicose. Assim, os autores concluíram que a descida súbita de hormonas pós-parto pode ser responsável pelos sintomas psicóticos; aquando dos sintomas psicóticos pode ser necessário administrar antipsicóticos aos pacientes como adjuvantes; a recuperação completa do quadro atinge-se com a administração de tiroxina e glucocorticoides (terapêutica de substituição hormonal), após o atingimento do estado eutiroideu e o estado eucortisolémico. Comprova-se a existência de vínculo de etiopatogenia entre o quadro psicótico e a Síndrome de *Sheehan*. (38)

Reddy, et al. (2016) observaram que a doente demorou 11 anos entre o parto e as manifestações do foro mental, sendo estas solilóquio, suspeições indevidas, labilidade emocional, perturbação do sono, distúrbios de memória, funcionamento sócio-ocupacional deficitário, delírio persecutório e alucinações auditivas na segunda pessoa. Além disso, as hormonas em défice são FT3, FT4, LH, FSH, Cortisol e PRL. As manifestações psiquiátricas são coadunantes com psicose, chegando-se às conclusões de que não pode ser estabelecida uma correlação temporal entre os danos hipofisários e os sintomas psicóticos, apesar da paciente ter apresentado uma fraca resposta terapêutica a monoterapia com psicotrópicos, melhorando a sintomatologia consideravelmente com a instituição de tiroxina e prednisolona, sugerindo-se algum tipo de relação com a patologia endócrina subjacente. (39)

Chatterjee et al. (2016) verificam a existência de 4 meses de intervalo entre o parto e o despoletar dos sintomas psiquiátricos na doente do estudo de caso. Analiticamente, os autores observaram um défice de TSH e cortisol e clinicamente, os sintomas psiquiátricos foram medo inapropriado, murmúrios impercetíveis, incontinência emocional, delírios persecutórios e de grandeza, distúrbios de sono, taquipsiquismo, elevada distratibilidade, compromisso funcional. Adicionalmente, também foi verificado pelos autores que a sintomatologia psicótica foi desenvolvida após administração de 30 miligramas diárias de hidrocortisona em doses divididas, permitindo o diagnóstico de psicose. Além disso, após a instituição de antipsicóticos associados a hidrocortisona em menor dose (20 miligramas por dia), ocorreu atenuação sintomática no período de sete dias. Após o período de um mês ocorreu a retirada dos antipsicóticos, ocorrendo a remissão da sintomatologia endócrina e psiquiátrica. Desta forma, os autores postularam a possibilidade de aumento da

sensibilidade dos recetores de glucocorticoides a esteroides administrados externamente, ocorrendo psicose induzida por fármacos. Assim, os sintomas psiquiátricos foram complicação da terapêutica da patologia endócrina de base. (40)

Weijuan, et al. (2015) observaram no estudo que o intervalo temporal médio entre as hemorragias pós-parto e o diagnóstico de Síndrome de *Sheehan* foi de 15 ± 11 anos. Foram comparados os dados clínicos de pacientes com Síndrome de *Sheehan* com e sem crise hipofisária, verificando-se uma menor pressão arterial sistólica e diastólica e menor glicemia nos pacientes com crise hipofisária concomitante a Síndrome de *Sheehan*, em relação aos que não registaram crise hipofisária ($p < 0,01$). Por outro lado, a dose de glucocorticoides administrados no primeiro dia da terapêutica e a ocorrência de sintomatologia psiquiátrica foi superior nos pacientes com Síndrome de *Sheehan* complicada com crise hipofisária relativamente aos que não registaram esta complicação ($p < 0,05$). Ao comparar os pacientes que registaram sintomas psiquiátricos durante o tratamento e os que não os registaram, verificou-se que dos 119 pacientes com Síndrome de *Sheehan* que foram alvo de terapêutica, 42 pacientes desenvolveram sintomas psiquiátricos. Dentro deste grupo, a sintomatologia foi agrupada em quadros, havendo 26 pacientes (62%) com estado maníaco-depressivo, 10 pacientes (24%) com estado semelhante à esquizofrenia e 6 pacientes com distúrbios de consciência (14%). Registaram-se níveis mais baixos de hemoglobina, sódio, FT3 e FT4 séricos e níveis mais elevados de aspartato aminotransferase, creatina quinase e isoenzima creatina quinase em pacientes com sintomatologia psiquiátrica, em comparação aos pacientes sem sintomatologia do foro mental ($p < 0,05$). Ademais, a dose diária de hidrocortisona foi significativamente mais elevada no grupo com patologia psiquiátrica nos três primeiros dias, em comparação com o grupo sem patologia psiquiátrica ($p < 0,05$). A dose média diária de hidrocortisona instituída nos três primeiros dias em pacientes que apresentaram sintomas psiquiátricos foi de 165 miligramas e a dose média diária dos pacientes que, além de sintomas psiquiátricos registaram crise hipofisária, foi de 208 miligramas. No que concerne à altura de aparecimento dos sintomas, esta variou do primeiro ao décimo primeiro dia de terapêutica instituída. Através de regressão logística, foi possível inferir possíveis fatores de risco ou protetores da patologia do foro psiquiátrico como complicação do tratamento do Síndrome de *Sheehan*, verificando-se que o nível de sódio sérico é fator protetor para a ocorrência de sintomas psiquiátricos ($p < 0,05$) e a dose de hidrocortisona no primeiro dia é fator de risco para o desenvolvimento de sintomas psiquiátricos ($p < 0,01$). Neste sentido, os autores concluíram que existe maior probabilidade de ocorrência de sintomas psiquiátricos aquando da ocorrência de Síndrome de *Sheehan* complicada por crise hipofisária; níveis elevados de sódio sérico

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

são fator de proteção para sintomatologia psiquiátrica; níveis elevados de hidrocortisona no 1º dia da terapêutica são fator de risco para sintomatologia psiquiátrica; níveis elevados de hidrocortisona nos três primeiros dias de tratamento são fator de risco para sintomatologia psiquiátrica, estando a gravidade dos sintomas também diretamente correlacionada com os níveis de glucocorticoides. (41)

Qadri, et al. (2015) verificam o início da sintomatologia psiquiátrica aquando do pós-parto, apesar de decorrerem oito anos até ao diagnóstico da patologia. Relativamente aos défices hormonais, os mesmos foram cortisol, LH, PRL e GH. No que concerne às manifestações psiquiátricas, as mesmas consistiram num quadro sugestivo de depressão major, estando a mesma anteriormente diagnosticada aquando da admissão hospitalar responsável pelo diagnóstico de Síndrome de *Sheehan*. Assim, os autores concluíram que o tratamento parcial da paciente (antidepressivos e levotiroxina) gerou um atraso no diagnóstico e um declínio sintomatológico, tanto a nível orgânico, como a nível psiquiátrico. Por outro lado, observaram uma melhoria sintomatológica após a instituição de terapêutica de reposição hormonal com glucocorticoides. Assim, pode ser verificado um vínculo causal entre a Síndrome de *Sheehan* e a depressão *major*, no caso em estudo. (30)

Tikir, et al. (2014) registam um intervalo de 23 anos entre o pós-parto e o despoletar da sintomatologia psiquiátrica no estudo realizado. Verificou-se o défice das hormonas FT4, GH, Estradiol, Progesterona e cortisol. Quanto à sintomatologia psiquiátrica registada, esta consistiu em sintomas autísticos, mutismo, distúrbios no sono, alucinações auditivas com instruções para automutilação, delírio persecutório, ansiedade desregulada, alucinações auditivas acusatórias e lentificação psicomotora. Este quadro era compatível com uma psicose, estando presente na apresentação 24 anos após o parto. Do estudo de caso inferiu-se que fatores como resposta apropriada a terapêutica de reposição hormonal, presença de uma perceção adequada por parte da paciente, presença de um ambiente com demonstrações regulares de afeto e autocuidado são fatores que suportam a existência de ligação entre Síndrome de *Sheehan* e psicose. Por outro lado, o intervalo temporal entre a patologia orgânica e a psiquiátrica deve ser considerado na natureza da ligação, podendo os dois eventos serem concomitantes ou contribuidores. Assim, neste estudo de caso os autores concluem que é incerto o estabelecimento de uma clara correlação entre a Síndrome de *Sheehan* e os sintomas psicóticos, apesar dos dados suportarem a hipótese de que a Síndrome de *Sheehan* influencia o quadro de psicose. (42)

Shoib, et al. (2013) observaram 16 a 18 dias de intervalo entre o pós-parto e o início da sintomatologia psiquiátrica desenvolvida pela paciente, caracterizando-se a mesma por comportamento agressivo; discurso irrelevante, abusivo e incoerente; medo

inapropriado; tendência a fuga; excentricidade no vestir; delírio persecutório; alucinações auditivas; distúrbios de sono; declínio funcional; fraco juízo social e ausência de *insight*. Esta sintomatologia era coadunante com um quadro de psicose pós-parto. Relativamente aos défices hormonais, os mesmos foram de Ft3, Ft4, cortisol, FSH e LH. Em suma, este estudo de caso, permitiu concluir que a instituição do antipsicótico (olanzapina, 10 miligramas por semana) não produziu melhoria sintomática em monoterapia, ocorrendo melhoria dos sintomas orgânicos e psiquiátricos após o período de instituição de algumas semanas de prednisolona 5 miligramas por dia e tiroxina sódica 100 microgramas por dia; os antipsicóticos podem ser adjuvantes nas fases iniciais da patologia ou aquando do despoletar de sintomatologia psicótica. (26) Assim, podemos inferir que os sintomas psicóticos neste estudo de caso fazem parte do quadro de manifestações da paciente, no âmbito da Síndrome de *Sheehan*.

Gahr, et al. (2012) no seu estudo não estabelecem uma linha temporal clara entre o parto e o início da sintomatologia psiquiátrica, visto que alguma sintomatologia neurológica e psiquiátrica iniciou aquando do parto. Ainda assim, ocorreu um hiato temporal de 15 anos entre o pós-parto da paciente e o a admissão hospitalar. A sintomatologia psiquiátrica consistia em declínio cognitivo, diminuição instintiva, mudanças de carácter, fadiga, turvação da consciência, adinamia, apatia, compromisso funcional, depressão *major*, inibição da função psicomotora, desorientação, pensamento incoerente, alucinações visuais e auditivas, défice nas funções executivas, acatisia moderada, insónia, comportamentos impulsivos (tardio). Os défices hormonais verificados foram de ACTH, PRL, IGF-1, Cortisol, DHEA, FT3, Insulina e Progesterona. Em relação a patologia psiquiátrica, este estudo de caso relatou uma dificuldade em estabelecer um diagnóstico psiquiátrico, tendo diagnosticado sucessivamente depressão *major*, psicose induzida por fármacos com alucinações (DSM-IV), mudança de personalidade devido a patologia médica, tipo combinado (DSM-IV). Por fim, foi estabelecido como diagnóstico final delírio devido a patologia médica, neste caso, Síndrome de *Sheehan* (DSM-IV). Assim, concluiu-se que não é possível o isolamento de uma causa única para o delírio, sendo a etiologia multifatorial. Além disso, o transtorno psicótico induzido pela dose elevada de prednisolona no início do tratamento psiquiátrico deve ser considerado como uma explicação adicional ou mesmo independente para as alucinações iniciais, tendo sido também fator que levou ao atraso do diagnóstico. (31)

López, et al. (2011) no seu estudo registam um intervalo de 28 anos entre o pós-parto e o começo dos sintomas psiquiátricos. Desta forma, as hormonas em défice analiticamente foram ACTH, razão FSH/LH, estradiol, cortisol, FT4, IGF-1. Por outro

lado, a sintomatologia psiquiátrica consistiu em humor ansioso, euforia, desinibição, perfazendo um quadro de psicose alucinatória, com alucinações visuais, secundária à administração de glucocorticoides para a terapêutica de Síndrome de *Sheehan*. Como conclusão deste estudo de caso, os autores postularam que pacientes diagnosticados com Síndrome de *Sheehan* com hipopituitarismo crónico, que demonstrem sintomas psiquiátricos aquando do início da terapêutica com glucocorticoides, este mesmo tratamento deve ser reduzido ou descontinuado. O seu reinício deve constituir-se de pequenas doses, incrementando-se gradualmente. (43)

Hong, et al. (2006) verificam que decorreram 26 anos entre o pós-parto e o despoletar dos sintomas psiquiátricos, que consistiam em insónias, humor eufórico e alucinações visuais. Além disso, registou-se o défice das hormonas cortisol, ACTH, GH, PRL, LH e FSH, no âmbito de uma psicose induzida por fármacos, nomeadamente os glucocorticoides. Deste estudo de caso, os autores concluíram que doses pequenas de prednisolona (dois miligramas e meio) administradas no início da terapêutica de substituição hormonal para Síndrome de *Sheehan* induziram psicose; antipsicóticos remitiram doença no primeiro episódio de psicose, não sendo necessários no segundo episódio, tendo a psicose remitido com ausência de glucocorticoides; após duas semanas de administração de glucocorticoides de curta ação, a psicose não foi induzida, permitindo transitar para a prednisolona em baixa dose, aumentando gradualmente a dose, sem recorrência da psicose; há uma maior sensibilidade à prednisolona no início da terapêutica de substituição hormonal. (44)

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos

Autor	Ano	País	Tipo de Estudo	Intervalo entre parto e manifestações psiquiátricas	Amostra/Grupos	Défices hormonais	Manifestações psiquiátricas	Principais Conclusões
Lu, et al. (25)	2023	China	Retrospectivo	Grupo PS: 33.71 ± 4.68 anos; Grupo TPS: 11.83 ± 6.86 anos; Grupo NPS: não aplicável	Amostra: 100 pacientes com Síndrome de <i>Sheehan</i> admitidos no Xingtai People's Hospital, na China, entre 2016 e 2021. Grupo PS: com patologia psiquiátrica (n=7); Grupo TPS: com patologia psiquiátrica durante o tratamento (n=18); Grupo NPS: sem patologia psiquiátrica (n=75).	Cortisol sérico, FT4, FT3, FSH, LH, Estradiol, IGF-1, PRL.	Recusa alimentar, verbalizações incompreensíveis, murmúrio, labilidade emocional, agitação psicomotora, coprolalia, delírio persecutório, alucinações auditivas, ilusões.	- Maior atraso diagnóstico em pacientes com sintomatologia psiquiátrica; - Níveis mais baixos de sódio sérico, glicemia e tensão arterial e níveis mais altos de marcadores inflamatórios (IL-6 e TNF- α) em pacientes com sintomas do foro psiquiátrico; - Maior prevalência de sintomas psiquiátricos quando há doses mais elevadas administradas de glucocorticoides e quando há um aumento mais significativo de sódio sérico no primeiro dia de terapêutica.
Chiu, et al. (35)	2022	Filipinas	Estudo de Caso	4 anos	1 paciente mulher de 42 anos, admitida no SU de <i>Philippine General</i>	Cortisol, FT4, FT3, FSH, TSH, LH, Estradiol,	Labilidade emocional, comportamento não cooperante, agitação e discurso incoerente.	- Sintomatologia psiquiátrica registou melhorias graduais com a instituição de hormonas tiroideias e esteroides, tendo havido retoma das atividades de vida diária e,

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

Autor	Ano	País	Tipo de Estudo	Intervalo entre parto e manifestações psiquiátricas	Amostra/Grupos	Défices hormonais	Manifestações psiquiátricas	Principais Conclusões
					<i>Hospital</i>	IGF-1, PRL.		posteriormente, resolução total dos sintomas com terapêutica de reposição hormonal; - Causa da sintomatologia psiquiátrica atribuível ao hipopituitarismo: hipotireoidismo, hipoglicemia e hipocortisolismo.
Chandra, et al. (36)	2020	Índia	Estudo de caso	Não especificado: admissão patologia psiquiátrica decorreu 17 anos após parto	1 paciente mulher de 46 anos, da zona este rural da Índia	FT3, FT4, cortisol, FSH, LH.	Episódios agudos de psicose, com recorrência	- Resolução total dos sintomas psiquiátricos com a instituição de solução salina 25% conjuntamente com terapêutica de substituição hormonal.
Silva, et al. (37)	2020	Sri Lanka	Estudo de caso	4 meses	1 paciente mulher de 32 anos, natural do Sri Lanka	FT4, PRL, FSH, LH, IGF-1.	Medo inapropriado, suspeições indevidas, alucinações auditivas elementares, delírio persecutório, delírio de posse de pensamento, humor ansioso e irritável. Declínio funcional e ideação suicida. Delírios e	- Síndrome de <i>Sheehan</i> pode ter como sintomatologia sintomas psicóticos mimetizadores de esquizofrenia com envolvimento variável da cognição; - Melhoria dos sintomas psicóticos com a instituição de levotiroxina e hidrocortisona.

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

Autor	Ano	País	Tipo de Estudo	Intervalo entre parto e manifestações psiquiátricas	Amostra/Grupos	Défices hormonais	Manifestações psiquiátricas	Principais Conclusões
							alucinações transientes, com conteúdo em mudança.	
Nath, et al. (32)	2018	Índia	Estudo de caso	13 anos	1 Paciente mulher de 43 anos	FT3, FT4, LH, PRL, Cortisol.	Mutismo, ausência de ingestão alimentar, diminuição da reatividade emocional, medo inapropriado, alucinações auditivas, catatonia: ausência de contacto visual mantido, motricidade caracterizada por negativismo (<i>gegenhalten</i>). A pontuação da escala de classificação Busch Francis Catatonia (BFCS) foi 14.	<ul style="list-style-type: none"> - As manifestações catatónicas permitiram diagnosticar a patologia de base; - A adição de terapêutica de reposição hormonal à olanzapina melhorou os sintomas psiquiátricos não catatónicos; - A hiposecreção de hormonas hipofisárias está provavelmente implicada na patofisiologia da psicose. O seu papel na catatonia não é claro.
Sheikh, et al. (38)	2018	Índia	Estudo de caso	2 anos	1 paciente mulher de 37 anos	FT3, FT4, cortisol, FSH, LH.	Alucinações auditivas organizadas depreciativas e ameaçadoras; declínio funcional; perturbação	<ul style="list-style-type: none"> - A descida súbita de hormonas pós-parto pode ser responsável pelos sintomas psicóticos; - Aquando dos sintomas psicóticos, pode ser necessário administrar

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

Autor	Ano	País	Tipo de Estudo	Intervalo entre parto e manifestações psiquiátricas	Amostra/Grupos	Défices hormonais	Manifestações psiquiátricas	Principais Conclusões
							do sono; coprolalia; medo irracional; abuso de tabaco, negligência da sua higiene e da sua criança; imobilidade e murmúrio contínuo; dificuldade de ingestão alimentar.	antipsicóticos aos pacientes como adjuvantes; - A recuperação completa ocorreu quando lhe foi administrado tiroxina e glucocorticoides, após atingir o estado eutiroideu e eucortisolémico.
Reddy, et al. (39)	2016	Índia	Estudo de caso	11 anos	1 paciente mulher de 42 anos	FT3, FT4, LH, FSH, Cortisol, PRL.	Solilóquio, suspeições, labilidade emocional, perturbação do sono, distúrbios de memória, funcionamento sócio-ocupacional deficitário, delírio persecutório, alucinações auditivas na segunda pessoa.	- Não pode ser estabelecida correlação temporal entre os danos hipofisários e os sintomas psicóticos; - Paciente apresentou fraca resposta terapêutica a monoterapia de psicotrópicos. Os sintomas melhoram notavelmente após a adição de tiroxina e prednisolona, sugerindo patologia endócrina subjacente.
Chatterjee et al. (40)	2016	Índia	Estudo de Caso	4 meses	1 paciente mulher de 27 anos	TSH, Cortisol	Medo inapropriado, murmúrios impercetíveis, incontinência emocional, delírios persecutórios e de	- Sintomas psicóticos subclínicos desenvolvidos por administração de glucocorticoides; - A prescrição de antipsicóticos, associados a hidrocortisona em menor dose permitiu atenuação

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

Autor	Ano	País	Tipo de Estudo	Intervalo entre parto e manifestações psiquiátricas	Amostra/Grupos	Défices hormonais	Manifestações psiquiátricas	Principais Conclusões
							grandeza, distúrbios de sono, taquipsiquismo, elevada distratibilidade, compromisso funcional.	sintomática em 7 dias. Após cerca de um mês, a retirada de antipsicóticos verificou total remissão de sintomatologia endócrina e psiquiátrica; - Postula-se a possibilidade de aumento da sensibilidade dos recetores de glucocorticoides a esteroides administrados externamente, provocando psicose induzida por medicamentos.
Weijuan, et al. (41)	2015	China	Retrospectivo	18 ± 9 anos	119 pacientes com síndrome de <i>Sheehan</i> internados no Segundo Hospital Xiangya, China, de janeiro de 2002 a novembro de 2014. Grupo de crise hipofisária concomitante: 64; Grupo sem crise hipofisária: 55	FT3, FT4, PRL, LH, FSH, GH, ACTH.	42 pacientes desenvolveram sintomatologia psiquiátrica durante o tratamento. Estado maníaco-depressivo: 26 pessoas; Estado semelhante à esquizofrenia: 10 pacientes; Distúrbio de consciência: 10 pacientes.	- Maior probabilidade de ocorrência de sintomas psiquiátricos aquando da ocorrência de Síndrome complicada por crise hipofisária; - Níveis elevados de sódio sérico são fator de proteção para sintomatologia psiquiátrica; - Níveis elevados de hidrocortisona instituída no 1º dia de terapêutica são fator de risco para sintomatologia psiquiátrica; - Níveis elevados de hidrocortisona nos três primeiros dias de

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

Autor	Ano	País	Tipo de Estudo	Intervalo entre parto e manifestações psiquiátricas	Amostra/Grupos	Défices hormonais	Manifestações psiquiátricas	Principais Conclusões
								tratamento são fator de risco para sintomatologia psiquiátrica; - Gravidade dos sintomas está diretamente correlacionada com os níveis de glucocorticoides.
Qadri, et al. (30)	2015	Índia	Estudo de caso	Manifestações psiquiátricas aquando do pós-parto	1 paciente mulher de 45 anos	Cortisol, LH, PRL, GH.	Diagnóstico de Depressão Major.	- Tratamento parcial da paciente (antidepressivos e levotiroxina) gerou atraso no diagnóstico e declínio sintomatológico; - Melhoria sintomatológica após instituição de terapêutica de reposição hormonal com glucocorticoides.
Tikir, et al. (42)	2014	Turquia	Estudo de caso	Aproximadamente 23 anos	1 paciente mulher de 44 anos	FT4, GH, estradiol, progesterona, cortisol.	Sintomas autísticos, mutismo, insónia, alucinações auditivas com instruções para automutilação, delírio persecutório, ansiedade desregulada, alucinações auditivas acusatórias, lentificação psicomotora.	- Fatores como resposta apropriada a terapia de reposição hormonal, presença de adequada percepção, presença de demonstrações regulares de afeto e autocuidado são fatores que suportam a ligação entre Síndrome de <i>Sheehan</i> e psicose; - O intervalo temporal entre a patologia orgânica e a psiquiátrica deve ser considerado na natureza da ligação.

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

Autor	Ano	País	Tipo de Estudo	Intervalo entre parto e manifestações psiquiátricas	Amostra/Grupos	Défices hormonais	Manifestações psiquiátricas	Principais Conclusões
Shoib, et al. (26)	2013	Índia	Estudo de Caso	16-18 dias	1 paciente mulher de 31 anos	FT3, FT4, cortisol, FSH, LH	Comportamento agressivo, discurso irrelevante, abusivo e incoerente, medo inapropriado, tendência a fuga, excentricidade no vestir, delírio persecutório, alucinações auditivas, distúrbios de sono; declínio funcional, fraco juízo social, ausência de <i>insight</i> .	<ul style="list-style-type: none"> - Instituição de antipsicótico não produziu melhoria sintomática; - Melhoria dos sintomas orgânicos e psiquiátricos após período de algumas semanas de instituição de terapêutica de substituição hormonal, com tiroxina e glucocorticoides.
Gahr, et al. (31)	2012	Alemanha	Estudo de Caso	Não especificado	1 paciente mulher de 39 anos	ACTH, PRL, IGF-1, Cortisol, DHEA, FT3, Insulina, Progesterona	Declínio cognitivo, diminuição impulsos, mudanças carácter, fadiga, turvação da consciência, adinamia, apatia, compromisso funcional, depressão major, inibição da função psicomotora, desorientação, pensamento incoerente,	<ul style="list-style-type: none"> - O diagnóstico definitivo da paciente foi delírio prolongado (DSM-IV), devido a Síndrome de <i>Sheehan</i>, após vários diagnósticos ao longo do curso clínico; - Não é possível isolar-se causa única para o desenvolvimento de delírio na paciente (multifatorial); - O transtorno psicótico induzido pela instituição de prednisolona no início do tratamento psiquiátrico

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

Autor	Ano	País	Tipo de Estudo	Intervalo entre parto e manifestações psiquiátricas	Amostra/Grupos	Défices hormonais	Manifestações psiquiátricas	Principais Conclusões
							alucinações visuais e auditivas, défice nas funções executivas, acatisia moderada, insónia, comportamentos impulsivos (tardio).	deve ser considerado como uma explicação adicional ou mesmo independente para as alucinações iniciais, tendo sido também fator que levou ao atraso do diagnóstico.
López, et al. (43)	2011	Espanha	Estudo de Caso	28 anos	1 paciente mulher de 53 anos	ACTH, FSH/LH, Estradiol, Cortisol, FT4, IGF-1	Humor ansioso, euforia, desinibição, psicose alucinatória com alucinações visuais.	- Pacientes com Síndrome de <i>Sheehan</i> e hipopituitarismo crónico, que demonstrem sintomatologia psiquiátrica aquando do início da terapia com glucocorticoides, este mesmo tratamento deve ser reduzido ou descontinuado; - O seu reinício deve ser com pequenas doses, incrementando-se gradualmente.
Hong, et al. (44)	2006	Coreia do Sul	Estudo de Caso	26 anos	1 paciente mulher de 48 anos	Cortisol, ACTH, GH, PRL, LH, FSH.	Insónia, humor eufórico e alucinações visuais.	- Doses pequenas de prednisolona administradas no início da terapêutica de reposição hormonal para Síndrome de <i>Sheehan</i> induziram psicose; - Antipsicóticos remitiram doença no primeiro episódio de psicose, não

Síndrome de *Sheehan*: relação com sintomatologia do foro psiquiátrico

Autor	Ano	País	Tipo de Estudo	Intervalo entre parto e manifestações psiquiátricas	Amostra/Grupos	Défices hormonais	Manifestações psiquiátricas	Principais Conclusões
								<p>sendo necessários no segundo episódio;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Após duas semanas, administração de corticosteroide de curta ação não induziu psicose, permitindo transitar para prednisolona, aumentando gradualmente a dose sem recorrência da psicose; - Verifica-se uma sensibilidade maior à prednisolona na fase inicial da medicação.

4. Discussão

A Síndrome de *Sheehan* consiste no processo de necrose do lobo anterior da glândula hipofisária, que decorre habitualmente como consequência de hemorragias significativas pós-parto, hipovolemia e/ou choque. Consiste na causa principal de disfunção hipofisária em países emergentes, estando relacionada com parcas condições socioeconómicas, terapêutica obsoleta, baixo nível educacional dos pacientes e baixa literacia em saúde, assim como outros fatores. (17) (23) (45)

O objetivo desta dissertação consiste em identificar o estado de conhecimento relativo à relação da sintomatologia psiquiátrica com o Síndrome de *Sheehan*, quer seja esta uma relação que se estabelece como comorbilidade, etiologia ou complicação do tratamento da patologia endócrina.

A patologia do foro psiquiátrico em pacientes que possuem Síndrome de *Sheehan* não é um achado incomum, podendo esta ser a forma de apresentação da doença, o que pode aportar dificuldade no diagnóstico e dificuldade na gestão e terapêutica da patologia, além de poder levar a falsos diagnósticos psiquiátricos. Estudos como Lu, *et al* (2023) (25) verificam um intervalo de tempo significativamente maior em termos estatísticos entre o início da doença e o momento de diagnóstico da mesma em pacientes com Síndrome de *Sheehan* e manifestações psiquiátricas relativamente a pacientes com a patologia endócrina, sem manifestações psiquiátricas. (13) (25)

Para além disso, Lu, *et al*. (25) correlacionaram valores significativamente mais baixos de sódio sérico, de glicemia e de tensão arterial em pacientes com sintomatologia psiquiátrica e Síndrome de *Sheehan*, comparativamente aos pacientes que não apresentam sintomatologia psiquiátrica, possuindo a patologia endócrina de base, no entanto. Também Weijuan, *et al*. (41) postularam no seu estudo retrospectivo a correlação de níveis mais baixos de sódio sérico e sintomatologia psiquiátrica no Síndrome de *Sheehan*, indo de encontro às conclusões de Lu, *et al*. (25) de que há maior probabilidade de sintomatologia psiquiátrica, quanto menores forem os níveis de sódio sérico. Tendo em vista a hiponatremia ser o desequilíbrio eletrolítico mais comum em pacientes com Síndrome de *Sheehan*, relacionando-se a mesma com a insuficiência de produção hormonal do córtex suprarrenal e da tiroide, dependendo do grau da mesma, este desequilíbrio pode condicionar edema cerebral e aumento da pressão intracraniana, proporcionando a patologia mental. (25) (41) (46)

Lu, *et al*. (25) registaram níveis significativamente maiores de marcadores inflamatórios, nomeadamente IL-6 e TNF- α , em pacientes com sintomatologia psiquiátrica, em comparação aos que não a apresentavam. Por outro lado, Weijuan, *et al*. (41) verificaram que pacientes com Síndrome de *Sheehan* complicada por crise hipofisária tinham maior

probabilidade de desenvolver sintomas do foro psiquiátrico. Apesar de achados diferentes, os dois estudos assumem que disfunções hipofisárias anteriores mais marcadas, quer seja em termos de manifestações clínicas, quer seja em termos analíticos, são mais suscetíveis a patologia psiquiátrica, em contexto de Síndrome de *Sheehan*. (25) (41)

A sintomatologia psiquiátrica em Síndrome de *Sheehan* pode estar diretamente associada a hipopituitarismo, com consequente hiposecreção das hormonas das glândulas alvo da hipófise e também com dano direto ou indireto cerebral e disfunção neuroquímica. Desta forma, o grau de hipernatremia poderá condicionar patologia do foro mental, tal como explicitado anteriormente; a hipoglicemia poderá causar também danos no sistema nervoso central, assim como no córtex, substância branca e hipocampo; a hipotensão decorrente do hipopituitarismo poderá levar à hipoperfusão do tecido cerebral, provocando encefalopatia hipóxica, assim como aumento da expressão do gene C-fos cerebral, provocando distúrbios de condução nervosos; o hipotiroidismo poderá conduzir a uma diminuição do fluxo sanguíneo para algumas áreas cerebrais, predispondo também a encefalopatia hipóxica, assim como levando ao desenvolvimento de sintomas psiquiátricos; baixos níveis de hormonas gonadais, como o estrogénio e a progesterona, poderão induzir depressão, ansiedade, alucinações visuais, auditivas e medo, tendo em conta os efeitos protetores destas hormonas no Sistema Nervoso Central. (25) (47) (48) (49) (50) (51) (52)

Tendo em vista a patofisiologia descrita, alguns dos estudos verificaram uma clara associação entre Síndrome de *Sheehan* e sintomatologia psiquiátrica, sendo as manifestações de patologia mental a forma de apresentação da doença endócrina. Lu, *et al.* (25) realizaram um estudo retrospectivo numa amostra de 100 pacientes com Síndrome de *Sheehan*, subdividindo-os consoante a possibilidade de ocorrência de sintomas do foro mental e consoante o momento da sua ocorrência, descrevendo 7 pacientes com sintomatologia psiquiátrica aquando da apresentação da doença. Além disso, procederam a uma descrição clínica destas mesmas manifestações, determinando sintomas comportamentais e sintomas relativos a distúrbios do pensamento. O delírio de vítima e as verbalizações incompreensíveis foram encontrados em três pacientes; a recusa alimentar, o murmúrio e a coprolalia foram encontrados em dois pacientes; a labilidade emocional, a agitação psicomotora, as alucinações auditivas e as ilusões foram detetadas em apenas um paciente. A corroborar estes achados, Chiu, *et al.*(35) apresentam um caso de psicose pós-parto no contexto de uma Síndrome de *Sheehan*, verificando uma correlação temporal e uma correlação causal entre os eventos, concluindo que a Síndrome de *Sheehan* causou patologia psiquiátrica, havendo remissão dos sintomas com a instituição de terapêutica para a patologia endócrina. Também os estudos de caso relatados por Chandra, *et al.* (36), Silva, *et al.* (37), Nath, *et al.* (32), Sheikh, *et al.* (38), Qadri, *et al.* (30), Shoib, *et al.* (26)

postulam a existência de vínculos causais entre a Síndrome de *Sheehan* e a apresentação da doença nos seus estudos de caso, sob a forma de manifestações psiquiátricas, respetivamente episódios de psicose com recorrência; psicose com afeção da cognição; psicose com catatonia; psicose; depressão *major*; psicose. Todos estes estudos registaram melhoria considerável sintomática, ou até remissão total da patologia psiquiátrica, com a instituição de terapêutica de substituição hormonal, a fim de corrigir o hipopituitarismo e o défice hormonal daí decorrente. Em Nath, *et al.* (32) e Sheikh, *et al.* (38), releva-se a necessidade de adjuvância da terapêutica com antipsicóticos, aquando das manifestações psicóticas. Apesar de Nath, *et al.* (32) ter verificado um mecanismo causal comprovado entre Síndrome de *Sheehan* e a psicose, o mesmo não ocorreu com as manifestações catatónicas, não se comprovando que as mesmas tenham decorrido do Síndrome de *Sheehan*, tendo os autores refletido sobre a necessidade de elucidação desta ligação em posteriores estudos. Uma das razões para o não estabelecimento de uma ligação causal foi a eficácia terapêutica do lorazepam, benzodiazepina utilizada na catatonia, comprovando que a gestão da catatonia associada a Síndrome de *Sheehan* não difere da catatonia por outras causas. Postula-se a possibilidade da ligação da catatonia a Síndrome de *Sheehan* advir de um papel causal do ácido gama-aminobutírico, neurotransmissor inibitório, tendo em conta a eficácia terapêutica do lorazepam e a sua ligação com os recetores GABA. (25) (26) (30) (35) (36) (37) (32) (38)

De maneira oposta, Reddy, *et al.* (39) e Tikir, *et al.* (42) não estabelecem vínculos causais entre a Síndrome de *Sheehan* e as manifestações psiquiátricas, apesar de poderem compreender a existência de uma ligação entre ambos. Reddy, *et al.* (39) referem que o espaçamento temporal de catorze anos entre o dano hipofisário e as manifestações psiquiátricas é insuficiente para o estabelecimento de uma correlação temporal, apesar de ter ocorrido uma melhoria significativa destas mesmas manifestações aquando da instituição de prednisolona e tiroxina como adjuvantes aos psicotrópicos, neste estudo de caso de uma psicose. De maneira semelhante, Tikir, *et al.* (42) consideraram incerto que a sintomatologia psicótica tenha iniciado aquando do insulto gerador de Síndrome de *Sheehan*, não conseguindo definir temporalmente a mesma e, desta forma, não estabelecendo uma correlação clara entre os dois eventos. No entanto, verificam uma resposta positiva à terapêutica hormonal, manutenção da perceção, afeto mantido e presença de autocuidado, o que sugere uma ligação entre a psicose e o Síndrome de *Sheehan*. Assim, estes estudos estabelecem as patologias psiquiátricas como eventos contribuidores ou concomitantes para a doença endócrina de base. (39) (42)

Gahr, *et al.* (31), de maneira distinta aos estudos de caso reportados, apontaram uma causa multifatorial para o diagnóstico de delírio em contexto de Síndrome de *Sheehan*, considerando que alguma da sintomatologia psiquiátrica havia já iniciado antes do parto,

não sendo possível uma correlação temporal clara entre Síndrome de *Sheehan* e delírio, apontando um agravamento após o parto e um agravamento ainda mais preponderante aquando da administração de prednisolona (terapêutica de substituição hormonal), causadora de manifestações psicóticas. Assim, este estudo não isola uma causa para os sintomas psiquiátricos, apontando uma explicação multifatorial que tem em conta a patologia psiquiátrica de base, a patologia endócrina agravadora e a psicose induzida pelos fármacos (glucocorticoides). (31)

Tendo em vista o princípio terapêutico da Síndrome de *Sheehan*, os glucocorticoides são os fármacos mais utilizados nesta patologia endócrina devendo, no entanto, existir cautela na dose instituída em situações de *stress*, como patologias endócrinas. A hidrocortisona, em particular, constituiu-se como o fármaco preferencial, relatando a literatura que a mesma comumente causa excitabilidade no humor, euforia, delírio e outra sintomatologia mental. Desta forma, está definido um risco aumentado de patologia psiquiátrica em pacientes alvo de uma dose diária de prednisolona superior a 40 mg, apesar de haver casos na literatura com despoletar de sintomas mentais com apenas doses diárias de 2,5 mg de prednisolona. (53) (54) (40) (44)

Tendo em conta que a terapêutica da Síndrome de *Sheehan* se baseia, entre outros fármacos, nos glucocorticoides, estes pacientes encontram-se em risco aumentado de desenvolvimento de manifestações psiquiátricas, nomeadamente de psicoses induzidas por fármacos. Uma hipótese levantada para esta ocorrência são os baixos níveis de cortisol basais, durante longos períodos, em pacientes com Síndrome de *Sheehan*, causando aumento da sensibilidade dos recetores de glucocorticoides, sendo necessária uma baixa dose dos mesmos para se gerar uma resposta considerável. Sob estas condições, ao aumentar a dose de glucocorticoides pode ocorrer a apoptose de células nervosas piramidais hipocampais e estriadas, ocorrendo manifestações psiquiátricas. Além disso, os elevados níveis de glucocorticoides induzem hiperpolarização da membrana celular neuronal, inibição seletiva da atividade elétrica espontânea, aumento da atividade da B-hidroxilase e da feniletanolamina N-transmetilase, aumento da síntese de noradrenalina, inibição da atividade da triptofano hidroxilase, redução da concentração de serotonina no Sistema Nervoso Central e a um desequilíbrio de neurotransmissores, gerador de distúrbios psiquiátricos. (54) (55) (56) (57)

Lu, *et al.* (25) e Weijuan, *et al.* (41), através dos seus estudos retrospectivos, estudam pacientes que desenvolvem patologia psiquiátrica durante a terapêutica da Síndrome de *Sheehan* com glucocorticoides. De uma maneira descritiva, Weijuan, *et al.* (41) concluem que, dos 119 pacientes com síndrome de *Sheehan* alvo de terapêutica, 42 pacientes (35%) desenvolveram sintomas psiquiátricos: 26 pacientes (62%) apresentam-se com estado maníaco-depressivo, 10 pacientes (24%) apresentam-se com estado psicótico, semelhante

à esquizofrenia e 6 pacientes (14%) apresentam-se com distúrbios de consciência. Para além disso, a infusão intravenosa de hidrocortisona provoca sintomas psiquiátricos em 38 casos (90% dos pacientes com patologia psiquiátrica), em contraste com os 2 pacientes (5%) que desenvolvem sintomas por utilização de prednisolona. Nestes dois estudos, verifica-se uma maior prevalência de sintomas psiquiátricos quando há doses mais elevadas administradas de glucocorticoides, particularmente no 1º dia de terapêutica e cumulativamente nos três primeiros dias. Weijuan, *et al.* (41) vai mais além e conclui que a gravidade da sintomatologia está diretamente relacionada com os elevados níveis de glucocorticoides. Por outro lado, Lu, *et al.* (25) concluem que, comparativamente com os grupos com patologia psiquiátrica prévia e sem patologia psiquiátrica, o grupo que desenvolve manifestações do foro mental aquando do tratamento regista maiores aumentos de sódio sérico no primeiro dia de tratamento. Este facto faz com que estes pacientes sejam mais propensos a doença desmielinizante do Sistema Nervoso Central, além de estarem mais propensos a sintomas psiquiátricos, por mudanças rápidas no gradiente osmótico cerebral. (25) (41)

Além dos estudos retrospectivos de Lu, *et al.* (25) e Weijuan, *et al.* (41), Chatterjee *et al.* (40), López, *et al.* (43) e Hong, *et al.* (44) espelham estudos de caso que verificam a existência de patologia psiquiátrica, particularmente psicose, despoletada pela terapêutica de substituição hormonal da Síndrome de *Sheehan*, mais concretamente, os glucocorticoides. Relativamente a Chatterjee *et al.* (40), os autores concluíram que os sintomas psicóticos se desenvolveram após 2 dias de 30 mg de hidrocortisona, em doses divididas, ocorrendo atenuação sintomática em 7 dias, após prescrição de antipsicóticos em associação com hidrocortisona numa dose menor: 20 mg diários; após cerca de um mês a remissão sintomática ocorreu, sendo possível retirar os antipsicóticos. Noutro estudo de caso com ocorrência de psicose induzida por fármacos, no contexto de Síndrome de *Sheehan*, López, *et al.* (43) verificaram que esta psicose ocorreu após a administração de 60 mg diários, em doses divididas, de hidrocortisona. Assim, as doses de hidrocortisona foram diminuídas para 10 mg diários até melhoria clínica, ocorrendo aumento gradual da dose em caso de boa tolerância. Na psicose induzida por prednisolona, reportada por Hong, *et al.* (44), a dose de 15 mg diários de prednisolona induziu psicose, apesar da baixa dose instituída, no primeiro dia de tratamento. Após a descontinuação temporária da prednisolona e a instituição de antipsicóticos, ocorreu significativa melhoria sintomática, sendo possível voltar a introduzir o glucocorticoide em doses gradualmente crescentes. (25) (41) (40) (43) (44) (40) (43) (44)

Apesar de se apontar como dose mínima para efeitos psiquiátricos devido a hidrocortisona 40 mg diários, no estudo de López, *et al.* (43) estes ocorreram a um terço desta dose, sendo que no estudo de Chatterjee *et al.* (40) estes também ocorreram a uma dose um

pouco menor do que a limite. À semelhança dos anteriores, o estudo de caso de Hong, *et al.* (44) reportou psicose com uma dose de prednisolona muito baixa. Assim, podemos refletir acerca da pertinência de um acautelamento das doses terapêuticas instituídas, tendo em conta a sensibilidade aumentada dos recetores de glucocorticoides anteriormente explicitada e particular em Síndrome de *Sheehan*, além de que esta mesma sensibilidade é significativamente maior no início da terapêutica. Assim, doses mais baixas de glucocorticoides podem ser administradas inicialmente, com grande monitorização neurológica e psiquiátrica, incrementando-se as mesmas no caso de não se registarem complicações da terapêutica. (40) (43) (44) (54)

4.1 Limitações e sugestões para o futuro

Tendo em conta a parca incidência do Síndrome de *Sheehan* e a sua rara associação com sintomatologia psiquiátrica, verificou-se uma escassez de literatura que se debruçasse a estudar a relação entre manifestações psiquiátricas e esta mesma doença, assim como o cariz desta relação. Além da escassez da mesma, os artigos existentes datavam antes de 2006, sendo que a maioria havia sido redigido previamente a 1990, por ser esta patologia endócrina pouco prevalente em países com acesso a adequados cuidados obstétricos, na atualidade.

Assim, foram utilizados 15 artigos, sendo que 13 destes eram estudos de caso e 2 eram estudos retrospectivos. Lu, *et al.* (25) trataram os dados do Hospital Xingtai People's, na China, num período de 5 anos, tendo como amostra 100 pacientes com Síndrome de *Sheehan*. Por outro lado, Weijuan, *et al.* (41) analisaram 119 pacientes internados com diagnóstico de Síndrome de *Sheehan* no Departamento de Endocrinologia do Segundo Hospital Xiangya da Universidade Central Sul. Tendo em conta que os dois estudos retrospectivos decorreram na China, a reprodutibilidade das conclusões efetuadas fica comprometida, tendo em conta o contexto deste país, que epidemiologicamente, tem mais incidência da Síndrome de *Sheehan*. Por outro lado, a amostra destes dois estudos é relativamente pequena e pouco representativa da população a ser estudada, tendo em vista o tamanho e terem sido analisados dados de apenas um hospital, em cada um dos estudos. Por fim, devido ao cariz retrospectivo dos estudos não foi possível ter um controlo adequado dos fatores ambientais a que cada amostra esteve susceptível, que podem influenciar a ocorrência de manifestações psiquiátricas no âmbito da Síndrome de *Sheehan*.

Relativamente aos 13 estudos de caso, os mesmos eram relativos a 7 pacientes da Índia, 1 paciente do Sri Lanka, 1 paciente das Filipinas, 1 paciente da Turquia, 1 paciente da Alemanha, 1 paciente da Espanha e 1 paciente da Coreia do Sul. Desta forma, podemos

verificar que não há uma grande dispersão geográfica dos estudos de caso analisados, pelo que os dados, à semelhança do referido anteriormente, devem ser interpretados cuidadosamente, tendo também em vista o cariz pontual destes estudos, não devendo os mesmos ser extrapolados para populações.

Tendo em vista o referido anteriormente, torna-se relevante o estabelecimento de um maior número de estudos neste tema, assim como a ampliação do tamanho das amostras e o asseguramento da representatividade das mesmas, a fim de chegar a conclusões mais precisas e reais para um diagnóstico e um tratamento atempado de pacientes com Síndrome de *Sheehan*, permitindo a prevenção ou a intervenção precoce nas manifestações psiquiátricas.

Por fim, recomenda-se que a literatura culmine no estabelecimento de *guidelines* para um adequado reconhecer de casos de patologia psiquiátrica com um vínculo causal à Síndrome de *Sheehan*, a fim de se otimizar a terapêutica e se atuar mais precocemente numa patologia com um grande hiato temporal de diagnóstico. A par disso, deve ocorrer também um maior investimento em estudar as situações de psicose induzida por glucocorticoides, em contexto de Síndrome de *Sheehan*, a fim destes casos serem prevenidos com o estabelecimento de guias terapêuticos específicos para a realidade destes pacientes.

5. Conclusão

Em suma, os estudos analisados são unânimes a relacionar positivamente a Síndrome de *Sheehan* e a ocorrência de sintomatologia psiquiátrica, verificando que esta relação pode ter carizes diferentes. No entanto, a etiopatogenia da associação é pouco compreendida, carecendo de mais investigação na área.

Concluiu-se que as manifestações psiquiátricas se podem estabelecer como forma de apresentação da Síndrome de *Sheehan*; os sintomas psiquiátricos podem constituir uma complicação da terapêutica da Síndrome de *Sheehan*; a patologia endócrina pode ser fator contribuidor para a patologia psiquiátrica, sem que esta seja o principal mecanismo.

Por um lado, verificou-se que os sintomas psiquiátricos podem ser uma forma de apresentação rara da Síndrome de *Sheehan*. Assim, estes casos têm terapêutica semelhante aos restantes casos de Síndrome de *Sheehan*, com a instituição de hidrocortisona, apresentando remissão sintomática.

Por outro lado, analisou-se a ocorrência de complicações da terapêutica de substituição hormonal, ocorrendo psicose induzida por fármacos, nomeadamente, glucocorticoides. Os limites terapêuticos de glucocorticoides em situações de Síndrome de *Sheehan* não estão bem estabelecidos, possibilitando esta complicação.

Ademais, registaram-se casos em que se concluiu acerca da existência de uma relação positiva entre a apresentação psiquiátrica e a patologia endócrina, sem que fosse possível estabelecer uma relação causal entre estas. Ainda assim, quer a patologia psiquiátrica fosse de etiologia multifatorial, quer fosse pouco compreendida, verificou-se remissão dos sintomas com a administração de glucocorticoides, permitindo aos autores concluir que a patologia endócrina era um fator contribuidor.

A fim de ocorrer a prevenção e a otimização da gestão de casos de psiquiatria associados a Síndrome de *Sheehan*, deve ocorrer uma deteção mais precoce da doença, assim como uma melhoria substancial dos cuidados obstétricos. Por outro lado, esta associação requer uma maior quantidade de estudos, assim como uma amostragem maior, a fim de promover um maior conhecimento dos mecanismos que levam à mesma, assim como estabelecer importantes *guidelines* para a gestão desta associação.

6. Referências Bibliográficas

1. Gardner DG et al. Greenspan Endocrinologia básica y clínica. 9th editio. Mc Graw Hill. Mexico: Mc Graw Hill; 2012. 878 p.
2. Rohrbasser LJ, Alsaffar H, Blair J. The hypothalamus–pituitary axis. *Endocrinology (Switzerland)*. 2018. 287–321 p.
3. Wing EJ, Schiffman FJ. *Cecil Essentials Of Medicine, 10Th Edition*. 10th editi. London: Elsevier Uk; 2022.
4. Gray H. *Gray’s Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 42th editi. Elsevier Health Sciences. Elsevier Health Sciences; 2016. 1008–1017 p.
5. AMBOSS. General endocrinology [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 9]. Available from:
<https://next.amboss.com/us/article/AToRt2?q=pituitary+gland&m=9YbNrH#Zf261fc5b32a905f3dde728d2fo4a4b7a>
6. Leclercq TA, Grisoli F. Arterial blood supply of the normal human pituitary gland: An anatomical study. *J Neurosurg*. 1983;58(5):678–81.
7. Karaca Z, Laway BA, Dokmetas HS, Atmaca H, Kelestimur F. Sheehan syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:1–15.
8. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(2):89–94.
9. Prager D, Braunstein GD. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 24(1):1-14.
10. Antony KM, Racusin DA, Aagaard K, Dildy GA. Chapter 3 - Maternal Physiology. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, et al., editors. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies (Seventh Edition)* [Internet]. Seventh Ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 38-63.e4. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323321082000032>
11. Diri H, Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Sheehan’s syndrome: new insights into an old disease. *Endocrine*. 2016;51(1):22–31.
12. Schury MP, Adigun R. Sheehan Syndrome. *Treasure Isl StatPearls Publ*. 2023;
13. Sethuram R, Guilfoil DS, Amori R, Kharlip J, Berkowitz KM. Sheehan Syndrome: An Unusual Presentation Without Inciting Factors. *Women’s Heal Reports*. 2020;1(1):287–92.
14. Laway BA, Baba MS. Sheehan syndrome: Cardiovascular and metabolic comorbidities. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14(January):1–5.
15. Kristjansdottir HL, Bodvarsdottir SP, Sigurjonsdottir HA. Sheehan’s syndrome in modern times: A nationwide retrospective study in Iceland. *Eur J Endocrinol*.

- 2011;164(3):349–54.
16. Zargar AH, Singh B, Laway BA, Masoodi SR, Wani AI, Bashir MI. Epidemiologic aspects of postpartum pituitary hypofunction (Sheehan's syndrome). *Fertil Steril*. 2005;84(2):523–8.
 17. Ramiandrasoa C, Castinetti F, Raingard I, Fenichel P, Chabre O, Brue T, et al. Delayed diagnosis of Sheehan's syndrome in a developed country: A retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(4):431–8.
 18. Goswami R, Kochupillai N, Crock PA, Jaleel A, Gupta N. Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4137–41.
 19. Dejager S, Gerber S, Foubert L, Turpin G. Sheehan's syndrome: Differential diagnosis in the acute phase. *J Intern Med*. 1998;244(3):261–6.
 20. Fleckman AM, Schubart UK, Danziger A, Fleischer N. Empty sella of normal size in Sheehan's syndrome. *Am J Med*. 1983;75(4):585–91.
 21. Lavallee G, Morcos R, Palardy J, Aube M, Gilbert D. MR of nonhemorrhagic postpartum pituitary apoplexy. *Am J Neuroradiol*. 1995;16(9):1939–41.
 22. Kilicli F, Dokmetas HS, Acibucu F. Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(4):292–5.
 23. Keleştimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary*. 2003;6(4):181–8.
 24. Karaca Z, Kelestimur F. Pregnancy and other pituitary disorders (including GH deficiency). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(6):897–910.
 25. Lu Y, Wei R, Li S, Peng L, Shi Z. Inflammatory Factor Levels and Clinical Characteristics of Mental Disorders in Patients with Sheehan Syndrome. *Altern Ther Health Med*. 2023;29(2):218–23.
 26. Shoib S, Dar MM, Arif T, Bashir H, Bhat MH, Ahmed J. Sheehan's syndrome presenting as psychosis: A rare clinical presentation. *Med J Islam Repub Iran*. 2013;27(1):35–7.
 27. Kitis G. Sheehan's Syndrome with Psychosis. *Proc R Soc Med*. 1976;69(11)(November):805–6.
 28. Kale K, Nihalani N. Postpartum Psychosis in a case of Sheehan's Syndrome. *Indian J Psychiatry*. 1999;41(1):70–2.
 29. Hanna SM. Hypopituitarism (Sheehan's syndrome) presenting with organic psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1970;33(2):192–3.
 30. Qadri MI, Mushtaq MB, Qazi I, Yousuf S, Rashid A. Sheehan's syndrome presenting as major depressive disorder. *Iran J Med Sci*. 2015;40(1):73–6.
 31. Gahr M, Hügl S, Freudenmann R. Protracted delirium with Sheehan's syndrome. *Acta Neuropsychiatr*. 2012;24(3):183–5.
 32. Nath S, Ranjan R, Mohapatra D, Mishra BR. Successful management of patient

- with sheehan's syndrome presenting with psychosis and catatonia. *Indian J Psychol Med.* 2018;40(3):276–9.
33. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edit. American Psychiatric Association Publishing. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022. 1120 p.
 34. Sit D, Rothschild AJ, Wisner KL. A review of postpartum psychosis. *J Women's Heal.* 2006;15(4):352–68.
 35. Chiu HHC, Masamayor EMI, Pilit-Hizon MBB, Uy ABC, Anonuevo-Cruz MCS, Jasul G V. Sheehan's Syndrome Presenting as Postpartum Psychosis. *Acta Med Philipp.* 2022;56(12):65–9.
 36. Chandra A, Roy S, Chakraborty U, Ganai S. Recurrent episodes of acute psychosis like illness: A very delayed presentation of Sheehan syndrome. *Med J Dr DY Patil Vidyapeeth.* 2020;700–2.
 37. de Silva NL, Galhenage J, Dayabandara M, Somasundaram N. Sheehan syndrome presenting with psychotic manifestations mimicking schizophrenia in a young female: A case report and review of the literature. *Case Rep Endocrinol.* 2020;2020.
 38. Sheikh NA, Gakkhar SK. Sheehan's syndrome and psychosis. *Indian J Forensic Med Pathol.* 2018;11(3):207–11.
 39. Reddy MSS, Nahar A, Thippeswamy H, Kumar CS. Psychosis as a late manifestation of Sheehan's syndrome. *Asian J Psychiatr.* 2017;25:228–30.
 40. Chatterjee SS, Mitra S, Mallik N, Ghosal M. Even very low dose hydrocortisone might precipitate psychosis in Sheehan's syndrome: A need for caution. *J Neurosci Rural Pract.* 2016;7(2):333–4.
 41. Weijuan C, Shiping L. A study of risk factors of psychiatric symptoms occurring in treating Sheehan's syndrome patients. *Natl Med J China.* 2015;95(27):2178–82.
 42. Tikir B, Göka E, Aydemir MC, Gürkan S. Psychotic disorder and Sheehan's syndrome: Etiology or comorbidity?: A case report. *Turk Psikiyat Derg.* 2015;26(2):142–5.
 43. Martín López M, Arráez Monllor M, López Fernández M, Hervas Abad E, Hernández Alonso E. Acute hallucinatory psychosis secondary to oral glucocorticoid treatment in a patient diagnosed with Sheehan's syndrome. *Endocrinol y Nutr (English Ed.* 2011;58(8):445–6.
 44. Hong SI, Cho DH, Kang HC, Chung DJ, Chung MY. Acute onset of steroid psychosis with very low dose of prednisolone in Sheehan's syndrome. *Endocr J.* 2006;53(2):255–8.

45. Arun Viswanath S, Laway BA. Unmasking of hypoparathyroidism by zoledronic acid infusion in a patient with sheehan syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2020;24(3):291–2.
46. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(SUPPL. 2):1–39.
47. Chang YC, Tsai JC, Tseng FY. Neuropsychiatric disturbances and hypopituitarism after traumatic brain injury in an elderly man. *J Formos Med Assoc.* 2006;105(2):172–6.
48. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Forensic Sci Int.* 2004;146(2–3):105–10.
49. Chaparro RE, Quiroga C, Bosco G, Erasso D, Rubini A, Mangar D, et al. Hippocampal cellular loss after brief hypotension. *Springerplus.* 2013;2(1):1–7.
50. Su D-H, Liao K-M, Chen H-W, Huang T-S. Hypopituitarism: A Sequela of Severe Hypoxic Encephalopathy. *J Formos Med Assoc.* 2006;105(7):536–41.
51. Kim MS, Hyo Kim J, Kry D, Ae Choi M, Ok Choi D, Gon Cho B, et al. Effects of acute hypotension on expression of cFos-like protein in the vestibular nuclei of rats. *Brain Res.* 2003;962(1):111–21.
52. Hasjim BJ, Fujitani RM, Kuo IJ, Donayre CE, Maithel S, Sheehan B, et al. Unique Case of Recurrent Pelvic Congestion Syndrome Treated with Median Sacral Vein Embolization. *Ann Vasc Surg.* 2020;68:569.e1-569.e7.
53. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3888–921.
54. Ciriaco M, Ventrice P, Russo G, Scicchitano M, Mazzitello G, Scicchitano F, et al. Corticosteroid-related central nervous system side effects. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(SUPPL.1).
55. Ross DA, Cetas JS. Steroid psychosis: A review for neurosurgeons. *J Neurooncol.* 2012;109(3):439–47.
56. Mondelli V, Pariante CM, Navari S, Aas M. Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2010;119(1-3):75–8.
57. Mandal S, Mukhopadhyay P, Ghosh S. Sexual Dysfunction in Sheehan Syndrome. *Endocr Pract.* 2021;27(12):1212–5.