

AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA

Breno Pena Costa

Maurício Franco de Oliveira Ruela

Sarah Brasil de Sousa

Saymon Rodriguês do Carmo Reis

**HEMORRAGIA PÓS-PARTO E SÍNDROME DE SHEEHAN:
revisão de literatura**

IPATINGA - MG

2024

Breno Pena Costa
Maurício Franco de Oliveira Ruela
Sarah Brasil de Sousa
Saymon Rodriguês do Carmo Reis

**HEMORRAGIA PÓS-PARTO E SÍNDROME DE SHEEHAN:
revisão de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^a orientadora: Caroline Kíssilla Pereira Pascoal

IPATINGA - MG

2024

HEMORRAGIA PÓS-PARTO E SÍNDROME DE SHEEHAN: revisão de literatura

Breno Pena Costa¹; Maurício Franco de Oliveira Ruela¹, Sarah Brasil de Sousa¹; Saymon Rodrigues do Carmo Reis¹; **Caroline Kíssilla Pereira Pascoal**²

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: No contexto brasileiro, a hemorragia pós-parto representa uma séria ameaça à saúde materna, frequentemente resultando em altas taxas de admissão em unidades de terapia intensiva obstétrica. A síndrome de Sheehan, uma complicação rara associada à hemorragia pós-parto, é caracterizada por hipopituitarismo, decorrente da necrose da hipófise após o evento hemorrágico perinatal. Os sintomas são variáveis, refletindo a disfunção hormonal, podendo apresentar manifestações atípicas que dificultam o diagnóstico. A prevalência da condição varia globalmente, influenciada pela qualidade dos cuidados obstétricos. **Objetivo:** Conduzir uma análise da literatura sobre o diagnóstico e tratamento da síndrome de Sheehan resultante da hemorragia pós-parto (HPP), com o objetivo de explorar os desafios no diagnóstico da síndrome, entender as atualizações terapêuticas relevantes, examinar as causas e as estratégias para prevenir e tratar precocemente a HPP. **Método:** Os dados foram coletados de bases como MEDLINE, SciELO e LILACS. A revisão incluiu artigos e capítulos de livros de 2014 a 2024, em inglês, espanhol e português, abordando a síndrome de Sheehan e a Hemorragia pós-parto. Critérios de inclusão envolveram estudos originais, ensaios clínicos, relatos de casos e revisões. Os descritores utilizados foram "Hipopituitarismo", "Síndrome de Sheehan", "Hemorragia Pós-Parto" e "Hemorragia Puerperal". **Desenvolvimento:** A hemorragia pós-parto é uma das principais complicações obstétricas de alta morbimortalidade materna em todo o mundo. Sua etiologia pode ser de caráter idiopático, entretanto, comumente é causada por atonia uterina, distúrbios de coagulação, retenção placentária ou traumas. A hemorragia pós-parto pode levar a severas complicações, sendo as principais: anemia pós-parto, falência de órgãos, tromboembolismos e a síndrome de Sheehan. A Síndrome de Sheehan é uma condição que resulta na morte do tecido hipofisário após uma hemorragia pós-parto. As manifestações clínicas variam de acordo com a extensão do dano na glândula e da área da glândula afetada, podendo ser agudas ou crônicas, com hipopituitarismo total ou parcial. O diagnóstico é feito com base no histórico médico, exame físico e avaliação dos níveis hormonais. O tratamento consiste na reposição adequada dos hormônios deficientes, seguindo os princípios gerais do tratamento do hipopituitarismo. **Conclusão:** Hemorragia pós-parto é evitável com preparo, reconhecimento precoce e resposta rápida. A Síndrome de Sheehan, causada por hipovolemia grave, requer atenção especial em mulheres com histórico de hemorragia pós-parto.

Palavras-chave: Síndrome de Sheehan. Hemorragia Pós-Parto. Hipopituitarismo.

Introdução

A Síndrome de Sheehan (SS), ou necrose pituitária pós-parto, foi identificada pela primeira vez em 1937 pelo patologista inglês Harold Leeming Sheehan. Ela se caracteriza por uma deficiência hormonal (hipopituitarismo) causada pela necrose da hipófise após um sangramento intenso durante ou após o parto (López-Ramos *et al.*, 2014).

A hipófise é uma glândula dividida em: neuro-hipófise (lobo posterior) e adeno-hipófise (lobo anterior). A Neuro-hipófise é responsável pela produção de ADH (hormônio antidiurético) e ocitocina; enquanto a Adeno-hipófise é responsável pela produção de: GH (hormônio do crescimento), prolactina, ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), TSH (hormônio tireoestimulante), LH (hormônio luteinizante), FSH (hormônio folículo-estimulante). Os sintomas desta síndrome em questão, variam de acordo com a área da glândula que foi afetada, podendo incluir alterações nos níveis de cortisol, função tireoidiana, hormônio do crescimento, amamentação e hormônios sexuais (Dourado *et al.*, 2021).

Em alguns casos, a Síndrome de Sheehan pode apresentar sintomas tardios e atípicos, como hipoglicemia recorrente, problemas cardíacos, psicose, baixos níveis de sódio no sangue (hiponatremia) e rabdomiólise. Tais manifestações podem surgir anos ou décadas após o parto e, por sua raridade e falta de associação imediata com o evento obstétrico, dificultam o diagnóstico preciso (Matsuzaki *et al.*, 2017).

Dados epidemiológicos ilustram discrepantes achados. Na Islândia, a doença atinge 5,1 em cada 100 mil habitantes, enquanto no norte da Índia, a prevalência é de aproximadamente 3% entre mulheres acima de 20 anos. Em países desenvolvidos, a Síndrome de Sheehan é responsável por até 6% dos casos de hipopituitarismo, e em países como a Turquia e o Paquistão, essa proporção sobe para até um terço dos casos (Kristjansdottir; Bodvarsdottir; Sigurjonsdottir, 2011). Para Laway e Baba (2023) essa discrepância se deve principalmente à melhor qualidade dos cuidados obstétricos em países desenvolvidos, além da possível falta de conhecimento sobre a doença e falhas no diagnóstico.

No nordeste brasileiro, a hemorragia pós-parto (HPP) representa uma grave ameaça à saúde das mulheres, ocupando o segundo lugar em internações em UTIs obstétricas, onde 27,1% das pacientes internadas por HPP desenvolvem choque hemorrágico, uma condição que pode culminar com a morte (Betti *et al.*, 2023). Um estudo realizado no Hospital da Mulher em Campinas, São Paulo, reforça a seriedade da HPP. Entre as

mulheres que deram à luz por parto vaginal, 31% sofreram sangramento superior a 500 ml após o parto, enquanto 8,2% perderam mais de 1.000 ml de sangue (Betti *et al.*, 2023). Diante desse cenário da realidade obstétrica brasileira é possível sugerir que existe uma quantidade significativa de brasileiras portadoras da síndrome de Sheehan e que os dados sobre essa doença no país podem estar subestimados.

Dessa maneira, o presente trabalho objetiva realizar uma revisão de literatura a respeito do diagnóstico e tratamento da síndrome de Sheehan como uma consequência da HPP, no intuito de descrever as dificuldades de se diagnosticar a Síndrome de Sheehan, compreender as principais atualizações nas recomendações terapêuticas que envolvem a doença, relatar as causas, estratégias de prevenção e tratamento precoce da HPP.

Método

O presente trabalho trata-se de uma revisão da literatura do tipo descritiva, apoiada em pesquisas bibliográficas. O levantamento de dados foi feito a partir de base de dados relacionados a áreas da saúde, por meio do acesso online ao Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Os critérios de inclusão aplicados para elaborar esta revisão, foram: artigos científicos originais (incluindo estudos de ensaios clínicos controlados ou não controlados, relatos de casos e artigos de revisão) ou capítulos de livro que mencionassem a síndrome de Sheehan em seus títulos e/ou resumos, publicados no intervalo entre os anos de 2014 e 2024, nos idiomas inglês, espanhol e português. Foram utilizados os descritores controlados cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS): “Hipopituitarismo”; “Síndrome de Sheehan”; Hemorragia Pós-Parto”; “Hemorragia Puerperal”. E no Medical Subject Headings (MeSH): “Hypopituitarism”; “Postpartum Hemorrhage”; “Sheehan's Syndrome”. Os operadores booleanos “AND” e “OR” também foram utilizados nas seguintes combinações: [(“Hypopituitarism” OR “Sheehan's Syndrome”) AND (“Postpartum Hemorrhage”)]; [(“Hypopituitarism”) AND (“Postpartum Hemorrhage”)]; (“Sheehan's Syndrome”); (“Postpartum Hemorrhage”).

Desenvolvimento

HEMORRAGIA PÓS-PARTO

A hemorragia pós-parto (HPP) consiste em uma das principais causas de morbimortalidade materna em todo o mundo. Por definição a HPP é classificada como a perda sanguínea cumulativa igual ou maior a 1.000 mL de sangue independente da via de nascimento, que ocorra dentro de 24 horas, ou qualquer perda de sangue pelo trato genital que seja capaz de ocasionar uma instabilidade hemodinâmica. Ainda, a HPP maciça é caracterizada pela presença de sangramentos superiores a 2.000mL em 24 horas, ou que necessitam de transfusão mínima de 1.200mL (o que corresponde a 4 unidades de concentrado de hemácias), ou resultem na queda de hemoglobina igual ou superior a 4g/dL, ou, ainda, que sejam capazes de provocar distúrbios na coagulação sanguínea (FEBRASGO, 2021).

A HPP também pode ser determinada como primária e secundária, sendo a primária a que ocorre dentro das primeiras 24 horas pós-nascimento fetal, e é a que costuma resultar em maior morbidade e mortalidade maternas. Já a secundária ou tardia, refere-se à hemorragia que ocorre após 24 horas até 6 semanas após o parto, e advém, principalmente, pela retenção de restos placentários (Rangel *et al.*, 2019).

EPIDEMIOLOGIA

A hemorragia é a principal causa de morbidade e mortalidade materna em todo o mundo. Anualmente são registradas cerca de 140.000 mortes maternas por HPP mundialmente, com frequência de uma morte a cada quatro minutos. No Brasil, o número de óbitos maternos foi de 1.658 em 2018, constituindo a segunda maior causa de mortalidade materna no mesmo ano (Brasil, 2018).

Nos Estados Unidos, 11% das mortes relacionadas à gravidez foram devidas a hemorragia durante os anos de 2011 a 2016. Outrossim, em 2 análises de nascimentos hospitalares nos EUA, a incidência de HPP aumentou 26%, de 2,3% em 1994 a 2006 para 2,9% em 2012 a 2013. E, no contexto do parto comunitário, 4,8% das mulheres nos centros de parto perderam 1.000mL ou mais após o parto, e a HPP foi responsável pela maioria das transferências pós-parto nos partos domiciliares e em centros de parto planejados. Embora a incidência de HPP possa variar dependendo da definição e dos critérios diagnósticos utilizados, é consenso internacional de que ela é uma complicação

ginecológica, obstétrica e clínica passível de ser evitada. Nesse sentido, os profissionais responsáveis pelo manejo do parto e pós-parto devem estar preparados, de forma otimizada, prevenir e tratar eficazmente a hemorragia pós-parto, dado seu impacto significativo na mortalidade materna e na saúde das mulheres (Mielke; Obermayer, 2020).

FISIOLOGIA

No que tange aos processos fisiológicos do processo de nascimento, durante a segunda fase do trabalho de parto, determinada como período expulsivo, a ocitocina e as prostaglandinas exercem uma função importante no estímulo das contrações uterinas que são necessárias para que ocorra a expulsão do feto. Em seguida, após ocorrer a dequitação, as fibras musculares miométriais se contraem de modo a comprimir os vasos sanguíneos expostos no leito placentário. Esse estado de contração generalizada do útero é estabelecido pelo globo de segurança de Pinard, na quarta fase do trabalho de parto - a primeira hora após a dequitação (Marinho, 2021).

De maneira fisiológica, a estase sanguínea, bem como o miotamponamento, são capazes de gerar a estimulação e a liberação de substâncias tromboplásticas, e ativar o sistema de coagulação sanguínea, promovendo a formação de trombos sobre a área cruenta do útero e promovendo oclusão secundária aos vasos, impedindo uma possível hemorragia por trombotamponamento. A ausência do miotamponamento é capaz de impedir a oclusão primária dos vasos e a presença de distúrbios de coagulação também suprime o trombotamponamento. Por conseguinte, tem-se como efeito final, a perda sanguínea persistente e progressiva. Ainda, a presença de traumas e lesões contribuem com a manutenção do sangramento em outro local que não seja o de implantação placentária (Coelho *et al.*, 2021).

FATORES DE RISCO

A detecção dos fatores de risco para HPP é uma prática essencial a ser mantida de forma constante durante o cuidado obstétrico antes do parto, haja vista que a clínica da parturiente pode alterar-se à medida que o trabalho de parto evolui. Isso enfatiza a necessidade de um diagnóstico profundo da HPP e, ao identificar os fatores de risco, a equipe pode trabalhar conjuntamente para evitar complicações da HPP. Sendo assim, a estratificação de risco é uma estratégia útil e proficiente para a redução de óbitos maternos por hemorragia (Betti *et al.*, 2023). Portanto, os principais fatores de risco que levam a HPP são tanto anteparto como intraparto:

Anteparto:

- História pregressa de HPP;
- Sobredistensão uterina (gemelaridade, polidramnia, macrossomia fetal);
- Distúrbios de coagulação congênitos ou adquiridos;
- Uso de anticoagulantes;
- Cesariana prévia com placenta anterior;
- Multiparidade (4 partos normais ou mais; ou 3 ou mais cesarianas prévias);
- Síndromes hipertensivas gestacionais;
- Primeiro filho após os 40 anos;
- Anemia;
- Plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$;

Intraparto:

- Trabalho de parto prolongado;
- Trabalho de parto taquitócico;
- Laceração vaginal de terceiro ou quarto grau;
- Prolongamento de episiotomia;
- Placentação anormal;
- Descolamento prematuro de placenta;
- Parto induzido;
- Corioamnionite;
- Parada de progressão do polo cefálico;
- Parto instrumentado.

É necessário salientar, que os fatores de risco que podem levar a HPP, apesar de graves e raros, são plenamente preveníveis com exames como hemogramas, coagulogramas, ultrassons e acompanhamento correto da gestante durante toda a gravidez, buscando assim um manejo precoce, impactando diretamente na saúde da parturiente, diminuindo assim, a morbimortalidade materna decorrente da HPP (FEBRASGO, 2024).

ETIOLOGIAS DA HEMORRAGIA PÓS-PARTO

O mnemônico dos “4T’s” auxilia no entendimento das principais etiologias que originam uma hemorragia pós parto. São elas: tônus (atonía uterina), trauma (lacerações do trajeto, hematomas, inversão e rompimento), tecido (abrange as desordens placentárias) e trombina, que diz respeito às coagulopatias (FEBRASGO, 2024).

O tônus, diz respeito à capacidade de contração muscular uterina. A alteração nesse mecanismo, a atonia, é definida pela ausência ou pela ineficiência do processo de contração uterina, sendo classificada, entre os “T’s”, como a etiologia mais comum e prevalente de hemorragia após o parto, o que corresponde a 70% de todos os casos. A massagem uterina e a administração de uterotônicos são intervenções capazes de promover contração uterina e atenuar o quadro hemorrágico. Os agentes uterotônicos estimulam a contração do miométrio que constribe as artérias espiraladas e diminui o fluxo sanguíneo através do útero. A ocitocina é determinada como o tratamento de primeira linha para administração em processos hemorrágicos (ALSO BRASIL, 2022).

Seguindo os principais fatores que geram a perda de contratilidade, estão a hiperdistensão uterina (por efeitos de uma gestação múltipla, macrossomia ou polidrâmio), fadiga uterina (pelo trabalho de parto acelerado e/ou prolongado e multiparidade), infecções intra-amnióticas (por ruptura prolongada de membranas) e alterações funcionais ou anatômicas do útero (como a miomatose uterina, placenta prévia e anomalias uterinas). (Coelho *et al.*, 2021).

O trauma, diz respeito a lacerações de vagina, colo uterino e útero, podendo incluir, ainda, a inversão e ruptura uterina. Essa condição é responsável por 20% dos casos de hemorragia puerperal. Na laceração de trajeto, ou seja, nas lacerações vaginais, é possível observar um sangramento intenso e/ou choque com o útero contraído. Para a reversão desse quadro, é necessário realizar a exploração e revisão do canal de parto, em busca de lesões em sangramento para a realização de suturas, bem como para identificar hematomas, sendo este último tratado com drenagem cirúrgica. Na persistência de sangramento, pode ser ofertado o Ácido Tranexâmico (TXA) (Macedo; Lopes, 2018).

O tecido como etiologia da HPP, é responsável por 10% das causas de sangramento e refere-se à retenção de placenta e coágulos na cavidade uterina. Pacientes que apresentem tecido retido, como placenta, fragmentos de placenta ou coágulos sanguíneos, possuem maior dificuldade de contratilidade uterina, tornando-a mais propensa a quadros de perda de sangue. Se não houver a dequitação, a analgesia e posterior remoção manual devem ser realizadas. O acretismo placentário também é um fator de risco, sendo necessário o tratamento com histerectomia, podendo ser decidida

por conduta conservadora, em casos selecionados, com administração de metotrexato (Evensen; Anderson; Fontaine, 2017; Feduniuw *et al.*, 2020).

Dentre as três denominações, o acretismo placentário, condição na qual a placenta se adere anormalmente à parede uterina, penetrando através da camada endometrial, podendo atingir o miométrio, é a primordial preocupação que o médico responsável pelo parto deve-se atentar, pois é a principal causa de HPP de causa tecidual (Reale *et al.*, 2020). A incidência do acretismo placentário, aumentou exponencialmente ao longo dos últimos 50 anos, chegando a 1 para cada 500 gestações, paralela ao aumento das intervenções ginecológicas e obstétricas invasivas, como cesariana, embolização uterina e miomectomia (Reale *et al.*, 2020).

O acretismo placentário tem por característica a assintomatologia na gestação, e o diagnóstico antenatal é idealmente feito por exames de imagem. A ultrassonografia com Doppler apresenta sensibilidade de 80%, especificidade de 90% e valor preditivo negativo de 98%. São sugestões ultrassonográficas para avaliação de placenta acreta a perda da zona hipoecoica normal entre placenta e miométrio, a vascularização aumentada e a presença de múltiplas lacunas vasculares (imagem de queijo suíço). A identificação precoce facilita a coordenação do manejo multidisciplinar, envolvendo transfusão massiva com cesariana e histerectomia (Favilli *et al.*, 2021).

A trombina, é a quarta etiologia no mnemônico dos “4 T’s”, e é responsável por 1% das causas de HPP. É considerada a principal etiologia de HPP no que se refere aos distúrbios da homeostase corporal. Isto, pois, durante a gestação o corpo passa por um estado temporal de hipercoagulação resultante do aumento de fatores de coagulação e redução da atividade anticoagulante e fibrinolítica nesse período. Algumas coagulopatias hereditárias quebram tais alterações protetoras pró-hemostáticas, como a doença de von Willebrand, hemofilia e doenças plaquetárias, aumentando o risco de hemorragia obstétrica (McIntock, 2020).

Coagulopatias podem ser causa ou consequência de hemorragia e devem ser investigadas em casos de não melhora da paciente após a adoção de medidas usuais ou não coagulação sanguínea em amostras de sangue em até dez minutos (Evensen; Anderson; Fontaine, 2017).

A coagulopatia adquirida pode decorrer de HPP, embolia de líquido amniótico, descolamento prematuro de placenta (DPP) e pré-eclâmpsia com síndrome HELLP. A coagulação intravascular disseminada (CIVD) resulta da ativação patológica da coagulação sanguínea com deposição intravascular de fibrina. A mortalidade perinatal na

CIVD varia de 30% a 44% e ocorre em 1 para cada 500 partos nos EUA e em 7% dos casos de HPP. A coagulopatia de consumo resulta em sangramento devido ao consumo de plaquetas e fatores de coagulação, com aumento da fibrinólise. Pode ocorrer na sepse, infecção intrauterina, DPP, hemorragia periparto, lacerações cervicais e vaginais, embolia de líquido amniótico, pré-eclâmpsia, síndrome HELLP, óbito fetal, pancreatite e esteatose hepática aguda da gravidez. As principais manifestações clínicas da HPP decorrente de alterações dos fatores de coagulação são: sangramento vaginal e em outros locais, como reto, pele e gengivas, com sinais de choque hipovolêmico. Exames laboratoriais podem evidenciar elevação do tempo de trombina e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), plaquetopenia, hipofibrinogenemia e elevação dos produtos de degradação da fibrina e do dímero-D (Wang *et al.*, 2022).

O manejo clínico consiste em realizar ressuscitação materna com restauração do volume sanguíneo, evitar hipotermia e acidose, e administrar plaquetas se número menor que 50.000/mm³ com sangramento ativo ou menor 30.000/mm³ sem sangramento, e, administrar plasma fresco congelado (PFC) ou crioprecipitado (Escobar *et al.*, 2022).

PREVENÇÃO

A prevenção da hemorragia puerperal exige uma preparação da equipe profissional para a execução de protocolos com abordagem multidisciplinar, que devem envolver desde a manutenção da estabilidade volêmica e hemodinâmica, como também a identificação e o tratamento da causa base da hemorragia. Atualmente, a melhor estratégia de prevenção da HPP é a adoção, em todas as pacientes, da conduta ativa no terceiro estágio do trabalho de parto, que consiste na administração de droga uterotônica após o desprendimento do ombro anterior e tração controlada do cordão umbilical. Essa conduta está associada a uma redução de 62% nas taxas de ocorrência de HPP. A ocitocina intramuscular é denominada como medicação de escolha pela sua eficácia e baixos indícios de efeitos colaterais (Rangel *et al.*, 2019).

Seguindo as recomendações da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO (2024), as medidas preventivas da HPP incluem, primeiramente, uma avaliação minuciosa dos fatores de risco materno, visto que a estratificação de risco é uma estratégia útil e proficiente para a redução de óbitos maternos por hemorragia. Os principais fatores de risco incluem a anemia e as síndromes hipertensivas. Os fatores considerados de alto risco compreendem a placenta prévia ou de inserção baixa, pré-eclâmpsia com sinais de gravidade, hematócrito menor que 30%,

plaquetas menores que $100.000/\text{mm}^3$, sangramento ativo à admissão, coagulopatias, uso de anticoagulantes, deslocamento prematuro da placenta e acretismo placentário. A medida central de prevenção para a hemorragia puerperal, é classificada pela administração de ocitocina e o manejo ativo do terceiro período do parto.

O esquema de profilaxia por ocitocina mais atualmente preconizado, é a administração de 10 unidades de ocitocina, por via intramuscular, imediatamente após o nascimento. Ainda, o manejo preventivo ativo da terceira fase do parto inclui o clampeamento oportuno e a tração controlada do cordão umbilical (manobra de Brandt-Andrews). O clampeamento do cordão umbilical deve ser realizado entre um e três minutos. De forma concomitante, o contato pele a pele (a *golden hour*, por duas horas ou mais) e a vigilância e a massagem uterina nas primeiras horas após a dequitação, instituem-se como apropriadas ações de cuidado e prevenção (OPAS, 2018).

Além das drogas uterotônicas, o ácido tranexâmico (TXA) é outra opção farmacológica que atua bloqueando os sítios de ligação do plasminogênio, inibindo a atividade proteolítica da plasmina e, conseqüentemente, impedindo a degradação da fibrina, o que reduz o sangramento (Pacheco *et al.*, 2023). No entanto, um estudo clínico randomizado multicêntrico mais recente, que abrangeu 31 unidades hospitalares e envolveu 11.000 parturientes, não encontrou vantagem no uso do ácido tranexâmico para reduzir a necessidade de transfusões sanguíneas ou as taxas de mortalidade por hemorragia pós-parto em cesarianas. Portanto, apesar de alguns estudos robustos terem demonstrado resultados favoráveis e das perspectivas positivas, as evidências continuam limitadas quanto ao benefício do ácido tranexâmico na prevenção da hemorragia pós-parto, recomendando-se seu uso apenas no tratamento (Escobar *et al.*, 2022).

Em áreas com recursos limitados, a acessibilidade e o baixo custo do TXA tornam-no uma opção valiosa para otimizar o tratamento da HPP. No entanto, seu uso é considerado adjuvante em ambientes com recursos abundantes, não sendo considerado a primeira linha de tratamento (Mielke; Obermayer, 2020).

Ademais, a profilaxia da hemorragia pós-parto não se baseia apenas em operações farmacológicas. De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde, 2018, outras medidas preventivas incluem o uso racional de ocitocina no trabalho de parto, o emprego seletivo da episiotomia e a não realização da manobra de Kristeller. O uso indiscriminado de ocitocina pode contribuir com uma dessensibilização expressiva dos receptores da ocitocina, o que culminaria em uma contratilidade tênue no pós-parto. A realização do corte perineal não é recomendado de forma rotineira, haja vista que é um precursor de

sangramentos. Já a manobra de Kristeller é totalmente contraindicada, tendo em vista o risco de gerar danos nas vísceras maternas.

TRATAMENTO

A HPP é uma das principais causas preveníveis de mortalidade e morbidade materna no Brasil e no mundo. Sendo assim, é necessário que os profissionais responsáveis pelo parto e pós-parto estejam preparados para manejar clinicamente esta causa e suas consequências. Dentre todas as opções terapêuticas, a ocitocina e o ácido tranexâmico (TXA) são os primeiros medicamentos com indicações a serem infundidos. O fármaco ocitocina é preconizado como a primeira escolha para conter e tratar a HPP. Sugere-se a infusão inicial lenta (três minutos) de 5 unidades de ocitocina, seguidas de 20 a 40 unidades em 500mL de soro fisiológico, administradas a 250mL/h. Um esquema sequencial de manutenção deve ser administrado a 125mL/h, durante as próximas quatro horas (FEBRASGO, 2024).

O ácido tranexâmico é uma segunda opção, e deve ser administrado na dose de 1g diluído em 100mL de soro fisiológico a 0,9%. Pode ser repetido após 30 minutos caso o controle hemorrágico não tenha sido obtido. O TXA é indicado predominantemente para o manejo de hemorragias primárias (precoces), na ausência ou na não resposta com o tratamento com ocitocina. Essa droga é capaz de bloquear o local de ligação da lisina do plasminogênio à fibrina. Como resultado, a fibrinólise é inibida e o sangramento exacerbado é diminuído (Li *et al.*, 2018; Zargar; Nikbalht; Ahmadi, 2018).

Quando a ocitocina não for acessível, ou se houver uma reação inadequada, é indicado a aplicação de outros uterotônicos, como alcalóides derivados do ergot, metilergometrina, misoprostol e prostaglandinas (Freitas *et al.*, 2021). Nesse sentido, a infusão de outros uterotônicos de forma sequencial é importante, e o intervalo de tempo para a tomada de decisão não deve ser maior do que 15 minutos, uma vez que são medicamentos de ação rápida. Caso a paciente não apresente contraindicações, como hipertensão arterial e utilização de inibidores de protease, a metilergometrina (0,2 mg via intramuscular) deve ser o segundo uterotônico a ser utilizado, e pode ser repetida após 20 minutos se necessário (FEBRASGO, 2024).

As prostaglandinas são os uterotônicos de terceira escolha. Estudos de Koch e Rattmann (2020) apresentaram como opção terapêutica para a hemorragia o uso do misoprostol, que é um análogo sintético da prostaglandina, relatando comprovada eficácia uterotônica, e seguro em doses menores, sendo de baixo custo e estável à temperatura

ambiente. Sua forma de utilização pode ser por via oral, sublingual ou retal, sendo administrado em dose única de 600 a 1.000 mcg, em qualquer uma das vias de administração citadas anteriormente. Essa medicação é contraindicada em casos de hipersensibilidade ao próprio medicamento ou a outras prostaglandinas. Os efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, diarreia, tremores, febre (transitória) e dor de cabeça (ACOG, 2017).

Se a terapêutica farmacológica falhar no manejo da hemorragia puerperal por atonia uterina, métodos mecânicos, incluindo o tamponamento por balão e suturas de compressão uterina, podem ser usadas. Sistemas de tamponamento de balão — como o balão Bakri — são usados, envolvendo a adição de líquido (volume máximo de aproximadamente 500 ml) em um balão intrauterino, com remoção do balão até 24 horas após a inserção. O efeito de tamponamento do balão preenchido destina-se a parar ou reduzir o sangramento intrauterino. Uma revisão sistemática e meta-análise de 2020 concluiu que os sistemas de tamponamento por balão uterino parecem ser seguros, com uma taxa de sucesso de mais de 85% no manejo da hemorragia pós-parto (Bienstock; Eke; Hueppchen, 2021).

CONSEQUÊNCIAS DA HEMORRAGIA PÓS-PARTO

Além do evidente nível de mortalidade, as consequências da HPP são amplas, e abrangem sequelas físicas e psicoemocionais. Mesmo quando não fatal, a hemorragia puerperal é capaz de causar graves complicações à saúde da mulher, tanto a curto quanto a longo prazo. A curto prazo, pode levar a complicações como falência de órgãos, necessidade de histerectomia, tromboembolismo, síndrome compartimental abdominal e anemia pós-parto. Já a longo prazo, pode resultar em condições como a síndrome de Asherman e, em destaque neste trabalho, a síndrome de Sheehan (Latt *et al.*, 2023).

SÍNDROME DE SHEEHAN

A necrose da hipófise anterior após o parto, conhecida como Síndrome de Sheehan (SS), é caracterizada pela morte do tecido hipofisário anterior (adeno-hipófise) devido à isquemia após uma hemorragia significativa pós-parto (Sheehan, 1937). Ocasionalmente, essa necrose isquêmica pode afetar também a parte posterior da hipófise (neuro-hipófise). A SS é uma das principais etiologias de hipopituitarismo em países em desenvolvimento. Estima-se que cerca de 2% das mulheres que experimentam uma perda sanguínea de pelo menos 1 litro durante um episódio de hemorragia pós-parto (HPP), acompanhada por

hipotensão, sejam afetadas por essa condição (Siddiqui *et al.*, 2022).

FISIOPATOLOGIA

Durante a gravidez, a hipófise experimenta um aumento natural, com um crescimento nas células lactotróficas e hipertrofia da adeno-hipófise, como evidenciado por estudos post mortem e imagens de ressonância magnética (Olmes *et al.*, 2022). Esse aumento na proliferação celular resulta em uma maior necessidade de nutrientes e oxigênio para toda a adeno-hipófise, no entanto, o fluxo sanguíneo que a irriga não aumenta. O sistema vascular que alimenta a hipófise anterior é de pressão relativamente baixa. Existe a teoria de que esse fenômeno torna as células pituitárias mais suscetíveis à falta de oxigênio. Assim, durante gestações complicadas por hemorragia pós-parto significativa, as células da adeno-hipófise estão mais propensas à necrose isquêmica. Por outro lado, a neuro-hipófise possui seu próprio suprimento sanguíneo, operando sob pressão mais alta do que a adeno-hipófise, e, portanto, não costuma ser afetada por situações de choque ou hipovolemia (Woodmansee, 2019).

A disfunção hipofisária não se manifesta se cerca de metade da hipófise normal permanecer íntegra, porém, é relatado que o hipopituitarismo parcial ou pan-hipopituitarismo ocorre quando, no mínimo, 70% da glândula pituitária é necrosada. A gravidade da doença varia dependendo da localização e extensão da área necrosada na glândula pituitária, desde o pan-hipopituitarismo, em que a produção de todos os hormônios gonadais, tireoidianos e adrenocorticais é reduzida, até o hipopituitarismo parcial, em que a produção de dois ou mais hormônios é afetada, e o hipopituitarismo de um único hormônio, em que apenas a produção de um hormônio é reduzida (Matsuwaki *et al.*, 2014). O pan-hipopituitarismo é uma forma mais comum do que a perda seletiva da função hipofisária. O GH (hormônio do crescimento) e a prolactina são os dois hormônios mais frequentemente afetados pela necrose isquêmica e pela perda seletiva da função hipofisária. A função da hipófise posterior geralmente permanece intacta, conforme mencionado anteriormente. Contudo, embora rara, a diabetes insipidus pode ocorrer como uma manifestação da síndrome de Sheehan (Woodmansee, 2019).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas podem ser bastante diversas, pois variam conforme o grau e região da glândula acometida, podendo ocorrer de maneira aguda ou crônica, com hipopituitarismo total ou parcial. O diagnóstico com um curso agudo é menos frequente e

costuma ser identificado muitos anos após o parto. Na Síndrome de Sheehan aguda, ocorre um infarto na glândula pituitária após o parto, provocando sintomas clínicos e resultados laboratoriais como hipotensão, choque, hipoglicemia e hiponatremia, dores de cabeça, problemas de visão, perda de consciência e dificuldade na produção de leite. A recuperação espontânea da Síndrome de Sheehan aguda é rara durante o primeiro ano após o parto. É importante ressaltar que, na fase aguda dessa síndrome, os pacientes comumente sofrem de hipopituitarismo, podendo incluir uma deficiência grave de ACTH que pode ser fatal se não tratada imediatamente com glicocorticoides (Furnica *et al.*, 2015).

No entanto, a maioria das mulheres desenvolve sintomas não específicos vários anos após o último parto. O período decorrido entre o dano à hipófise e o surgimento dos sintomas pode variar de 7 a 19 anos (Diri *et al.*, 2014). Os sinais clínicos inespecíficos são mais comuns na fase crônica, o que contribui para o diagnóstico frequentemente tardio dessa síndrome. A presença de antecedentes de problemas na amamentação e a falta de retorno dos ciclos menstruais regulares após o parto (especialmente quando há histórico de hemorragia pós-parto), juntamente com sintomas de hipotireoidismo secundário e insuficiência adrenal, regressão das características sexuais secundárias devido ao hipogonadismo secundário e indícios discretos de deficiência de hormônio do crescimento devem suscitar suspeitas de síndrome de Sheehan. No entanto, é importante notar que a ausência desses sintomas não descarta o diagnóstico de síndrome de Sheehan, pois cerca de 10% dos casos podem ser assintomáticos a longo prazo (Dos Anjos *et al.*, 2014).

Em muitos casos de síndrome de Sheehan crônica, o exame físico geralmente indica uma diminuição da quantidade de pelos nas axilas e na região púbica, atrofia das mamas, aumento das rugas ao redor da boca e dos olhos, redução na pigmentação da pele, ressecamento cutâneo, reflexos mais lentos, bradicardia ou, em alguns casos, coma (Du *et al.*, 2015).

Os pacientes podem experimentar uma crise adrenal devido à falta de cortisol ou entrar em coma mixedematoso, um estado de hipotireoidismo descompensado desencadeado por infecção, cirurgia ou trauma. A hiponatremia, um desequilíbrio eletrolítico que pode causar desconforto, náusea, vômito, alterações cognitivas e até mesmo levar à morte, é a anomalia eletrolítica mais comum observada em pacientes com síndrome de Sheehan, com taxas relatadas entre 21% e 59%. A síndrome de Sheehan deve ser considerada em pacientes que se apresentam ao serviço de emergência com hiponatremia. Sintomas clínicos relacionados à hipoglicemia também podem surgir na síndrome de Sheehan,

especialmente em pacientes que estão em coma. A síndrome de Sheehan é o segundo fator mais comum de coma associado à hipoglicemia, depois do diabetes mellitus (Karaka *et al.*, 2016).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Síndrome de Sheehan (SS) baseia-se no histórico médico, achados físicos e avaliação dos níveis hormonais da pituitária. Os critérios diagnósticos para a SS são divididos em essenciais e não essenciais, mas que, se presentes, são sugestivos de diagnóstico (Diri *et al.*, 2016).

Os critérios essenciais são:

- História obstétrica de Hemorragia pós-parto grave;
- Insuficiência pituitária anterior em grau variável (défice de pelo menos um tipo de hormônio pituitário);
- Sela túrcica vazia ou parcialmente vazia na tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

Os critérios não essenciais são apresentados a seguir:

- Hipotensão grave ou choque que requer transfusão sanguínea ou fluidoterapia;
- Hipogalactia ou agalactia pós-parto;
- Amenorreia pós-parto.

Os níveis basais de hormônios, incluindo prolactina, T₃ livre, T₄ livre, TSH, cortisol, ACTH, FSH, LH, estradiol e IGF-1, podem ser suficientes para diagnosticar SS em alguns pacientes com histórico médico compatível com necrose pós-parto da hipófise. No entanto, a maioria dos pacientes necessita de uma avaliação detalhada por meio de testes dinâmicos da função pituitária (Honegger; Giese, 2018).

As alterações endócrinas mais frequentes são respostas insuficientes da prolactina ao TRH (hormônio liberador de tireotropina) e do GH (hormônio do crescimento) ao teste de tolerância à insulina (TTI). A deficiência de GH é geralmente a primeira a ocorrer nesses pacientes, e a deficiência de GH é quase universal. A resposta máxima do TSH ao TRH pode ser insuficiente, enquanto o nível basal de TSH pode ser normal, baixo ou até levemente elevado. Há relatos de que o aumento do nível basal de TSH pode estar associado à diminuição da bioatividade do TSH, decorrente do aumento da sialilação do TSH (Honegger; Giese, 2018).

Sobre exames de imagem, de acordo com alguns casos descritos na literatura, uma

descrição típica de ressonância magnética da Síndrome de Sheehan de início agudo pode ser apresentada como uma hipófise aumentada, não hemorrágica, com hipointensidade central em T₁ e hiperintensidade em T₂ ponderada, juntamente com realce periférico. As áreas presumivelmente infartadas estão intercaladas com tecido perfundido, explicando o realce irregular. Dentro de algumas semanas, a glândula fica confinada à fossa pituitária, seguida por maior atrofia da glândula pituitária por vários meses, com uma imagem final de sela turca vazia (75% dos pacientes) ou parcialmente vazia. Não há correlação entre a gravidade do hipopituitarismo e o grau de sela turca vazia, nem entre o grau de necrose pós-parto da hipófise e a gravidade da expressão clínica (Furnica *et al.*, 2015).

TRATAMENTO

Os princípios gerais no tratamento do hipopituitarismo são válidos para a Síndrome de Sheehan. Os hormônios deficientes devem ser repostos adequadamente. A terapia de reposição hormonal não melhora a função pituitária e não previne a progressão da necrose pituitária. As funções da hipófise precisam ser avaliadas regularmente, pois o hipopituitarismo pode ser progressivo, então basicamente o manejo desse paciente vai ser por meio de reposição dos hormônios pendentes (Karaca *et al.*, 2016).

Reposição de Glicocorticoides

É crucial fornecer reposição de glicocorticoides a pacientes com deficiência de ACTH para prevenir crises adrenais graves. Essa reposição deve ser iniciada antes do tratamento com levotiroxina (LT4), pois o LT4 inicial pode acelerar a eliminação do cortisol e agravar a insuficiência adrenal subjacente, aumentando o risco de crises. O tratamento padrão, representado pela hidrocortisona (HC), geralmente é administrado em 2 ou 3 doses diárias para seguir o ritmo circadiano. Alternativas possíveis incluem acetato de cortisona, prednisona e dexametasona. A suplementação de mineralocorticoide com 9alfa-fludrocortisona não é necessária na insuficiência adrenal secundária, pois o eixo renina-angiotensina-aldosterona está preservado. (Paragliola *et al.*, 2023).

Reposição do Hormônio Tireoidiano

O tratamento convencional para esta condição implica na administração diária de hormônio T₄, sendo a quantidade prescrita de acordo com a idade, peso, condições médicas adicionais e particularidades individuais do paciente. O objetivo primordial deste tratamento é restabelecer os níveis de T₄ dentro dos limites normais, resultando

consequentemente na redução dos sintomas. Em pacientes idosos e com doença arterial coronariana, a levotiroxina deve ser administrada em doses baixas e os ajustes de dose devem ser feitos lentamente. A conversão de T₄ em T₃ aumenta em pacientes que recebem GH, podendo tornar o hipotireoidismo mascarado em um estado manifesto ou aumentar a necessidade de levotiroxina naqueles que já estão em terapia de reposição (Alexandraki; Grosman, 2019).

Reposição de Estrogênio e Progesterona

O tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico (HH), também chamado de hipogonadismo central ou secundário, difere entre mulheres mais velhas e jovens, com foco na mitigação dos fogachos nas primeiras e na prevenção de danos relacionados à deficiência de estrogênio nas últimas. Recomenda-se que mulheres adultas com HH recebam uma terapia combinada de estrogênio e progesterona ou apenas estrogênio, se já passaram por uma histerectomia, para aliviar sintomas como atrofia vaginal, disúria, pele e cabelos secos, além de fogachos e suores noturnos, enquanto também reduzem o risco de doenças cardiovasculares, osteopenia e mortalidade. A seleção das formulações de estrogênio e progestina, o método de administração (oral ou transdérmica) e o regime de tratamento devem ser baseados no risco de efeitos colaterais, preferências do paciente e considerações de custo (Garmes *et al.*, 2021).

Reposição do Hormônio de Crescimento (GH)

A falta de hormônio do crescimento em adultos pode levar a uma diminuição da capacidade mental e da qualidade de vida, assim como à fraqueza muscular e perda de densidade óssea, o que aumenta o risco de quedas e fraturas, contribuindo para uma maior incidência de doenças e morte em idosos. A deficiência de hormônio do crescimento está relacionada ao aumento dos níveis de triglicerídeos, colesterol total e LDL, acúmulo de gordura corporal e desenvolvimento de esteatose hepática (Lee *et al.*, 2018).

Aconselha-se fazer terapêutica de reposição de GH a ser iniciada com doses pequenas com progressão consoante os valores de IGF-1 que devem ficar abaixo do limite superior normal e reduzidos se causar efeitos adversos. A dose inicial recomendada é 0.2 - 0.4 mg/d se a paciente tiver menos que 60 anos ou 0.1 - 0.2 mg/d se a paciente tiver mais que 60 anos, escalando-se 0.1 - 0.2 mg/d a cada 6 semanas de intervalo até a dose adequada. Salienta-se que os pacientes com SS têm um déficit de hormônio do

crescimento mais grave dos que os outros pacientes de hipopituitarismo por outras etiologias, assim as doses preconizadas nestes enfermos devem ser superiores. A terapêutica com GH é ainda controversa devido ao risco-benefício e aos elevados custos. Cerca de 20% dos doentes experimentam efeitos secundários, normalmente reversíveis com a diminuição da dose terapêutica, como retenção de fluidos, artralguas, mialgias, parestesias, síndrome do túnel do carpo, apneia do sono, perturbações do sono e dispneia. Além destes, outros efeitos são mais preocupantes, nomeadamente o aumento da resistência à insulina, Diabetes Mellitus e a suspeita de que o seu uso possa estar associado ao surgimento de novos tumores ou recorrência de tumores pré-existentes, devido ao seu efeito mitogênico. Apesar disso, o seu tratamento parece ser favorável a longo prazo (Acibucu *et al.*, 2014; Karaka *et al.*, 2016).

Reposição de Prolactina

A prolactina, estando em défice, não tem implicações clínicas e, como tal, não necessita de ser reposta. No que respeita a mulheres que pretendam voltar a engravidar, geralmente opta-se por aleitamento artificial (Diri *et al.*, 2016).

Reposição de ADH

A Desmopressina, um análogo de ADH (Hormônio Antidiurético ou Vasopressina) de longa ação, é usada para tratamento da diabetes insipidus. Deve ter-se especial atenção para o possível efeito colateral de hiponatremia, especialmente em doentes idosos, cuja função renal poderá estar comprometida (Dos Anjos *et al.*, 2016).

Conclusão

Ainda que seja considerada a principal causa de morbimortalidade em mulheres púerperas em todo o mundo, a hemorragia pós-parto é uma condição passível de ser evitada. A preparação, o reconhecimento precoce e a resposta rápida à perda excessiva de sangue são capazes de reduzir a morbidade associada à HPP. Nesse sentido, é necessário que haja uma interação entre as equipas de atendimento à parturiente e a admissão dos protocolos preconizados pelas entidades de saúde, com o intuito de prevenir e, se necessário, tratar a hemorragia puerperal de maneira estável e eficaz.

É importante ressaltar que complicações como a Síndrome de Sheehan, que persiste devido à hipovolemia grave e resulta em distúrbios hormonais, continua a representar uma causa significativa de hipopituitarismo. Portanto, é essencial que os profissionais

médicos estejam atentos a essa condição, especialmente em mulheres com histórico de hemorragia pós-parto, dificuldades na amamentação e amenorreia subsequente, a fim de garantir um diagnóstico precoce e intervenções terapêuticas adequadas para melhorar a qualidade de vida das pacientes.

Este estudo destaca a importância dos protocolos de prevenção e manejo da hemorragia puerperal e ressalta a necessidade de uma abordagem detalhada e sistemática no diagnóstico da Síndrome de Sheehan, enfatizando a importância da avaliação do processo de parto, condição pós-parto e evolução endócrina e funcional da paciente.

POSTPARTUM HEMORRHAGE AND SHEEHAN'S SYNDROME: Literature Review

Abstract

Introduction: In the Brazilian context, postpartum hemorrhage poses a serious threat to maternal health, often resulting in high rates of admission to obstetric intensive care units. Sheehan's syndrome, a rare complication associated with postpartum hemorrhage, is characterized by hypopituitarism resulting from pituitary necrosis following the perinatal hemorrhagic event. Symptoms vary, reflecting hormonal dysfunction, and may present atypical manifestations, complicating diagnosis. The condition's prevalence varies globally, influenced by the quality of obstetric care. **Objectives:** To conduct a literature review on the diagnosis and treatment of Sheehan's syndrome resulting from postpartum hemorrhage, aiming to explore challenges in syndrome diagnosis, understand relevant therapeutic updates, examine causes, and strategies to prevent and treat postpartum hemorrhage early. **Method:** The data were collected from databases such as MEDLINE, SciELO, and LILACS. The review included articles and book chapters from 2014 to 2024, in English, Spanish, and Portuguese, covering Sheehan's syndrome and postpartum hemorrhage. Inclusion criteria involved original studies, clinical trials, case reports, and reviews. The descriptors used were "Hypopituitarism," "Sheehan's Syndrome," "Postpartum Hemorrhage," and "Puerperal Hemorrhage.". **Development:** Postpartum hemorrhage is one of the leading obstetric complications with high maternal morbidity and mortality worldwide. Its etiology can be idiopathic, but commonly arises from uterine atony, coagulation disorders, retained placenta, or trauma. Postpartum hemorrhage can lead to severe complications including postpartum anemia, organ failure, thromboembolisms, and Sheehan's syndrome. Sheehan's syndrome results in pituitary tissue death after postpartum hemorrhage, with clinical manifestations varying based on glandular damage extent. Diagnosis relies on medical history, physical examination, and hormone level evaluation, with treatment involving appropriate hormone replacement following general hypopituitarism management principles. **Conclusion:** Postpartum hemorrhage is preventable with preparation, early recognition, and prompt response. Sheehan Syndrome, resulting from severe hypovolemia, warrants special attention in women with a history of postpartum hemorrhage.

Keywords: Sheehan's Syndrome. Postpartum Hemorrhage. Hypopituitarism.

Referências

- ACIBUCU, F.; KILICLI, F.; DOKMETAS, H. S. Assessment of bone mineral density in patients with Sheehan's syndrome. **Gynecol Endocrinol**. v. 30, n. 7, p. 532-535, 2014.
- ACOG. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. **Practice Bulletin No. 183: Postpartum hemorrhage**. Washington, D.C, 2017.
- ALEXANDRAKI, K. I.; GROSSMAN, A. Management of Hypopituitarism. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 12, p. 2153–2153, 5 dez. 2019.
- ALSO BRASIL. **Suporte Avançado de Vida em Obstetrícia**. São Paulo, 2022.
- BETTI, T.; GOUVEIA, H. G.; GASPARIN, V. A.; VIEIRA, L. B.; STRADA, J. K. R.; FAGHERAZZI, J. Prevalence of risk factors for primary postpartum hemorrhage in a university hospital. **Rev Bras Enferm**. v. 76, n. 5, e20220134, 2023.
- BIENSTOCK, J. L.; EKE, A. C.; HUEPPCHEN, N. A. Postpartum Hemorrhage. **N Engl J Med**. v. 384, n. 17, p. 1635-1645, 2021.
- BRASIL. **Ministério da Saúde**. DATASUS. Tabnet. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018.
- COELHO, L. R. P.; DE MORAES, G. B. P.; BRAGA, M. S.; VILELA, T. de M.; TRINDADE, A. V. M.; LAIZO, I. C. T. *et al*. Case report: uterine atony. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 43687–43694, 2021.
- DIRI, H.; KARACA, Z.; TANRIVERDI, F.; UNLUHIZARCI, K.; KELESTIMUR, F. Sheehan's syndrome: new insights into an old disease. **Endocrine**. v. 51, n. 1, p. 22-31, 2016.
- DIRI, H.; TANRIVERDI, F.; KARACA, Z.; SENOL, S.; UNLUHIZARCI, K.; DURAK, A. C. *et al*. Extensive investigation of 114 patients with Sheehan's syndrome: a continuing disorder. **Eur J Endocrinol**. v. 171, n. 3, p. 311-318, 2014.
- DOS ANJOS, L. L.; MIRANDA, B. D. S. R.; DE OLIVEIRA, R. A. F.; PERMAN, M. E. S.; DO NASCIMENTO, M. G. B.; SCHMITZ, L. *et al*. Avaliação das complicações secundárias ao descolamento de placenta: um enfoque na síndrome de Sheehan. **Revista Contemporânea**. v. 4, n. 4, p. e3823-e3823. 2024.
- DOURADO, M. L. B. F.; DA COSTA, T. P.; DE CARVALHO, M. S.; DE MOURA, C. G. G. Reversibilidade da cardiomiopatia dilatada na síndrome de sheehan: um relato de caso. **Arq Bras Cardiol**. v. 116, n. 2, supl. 1, p. 17-20, 2021.
- DU G.L.; LIU Z.H.; CHEN M.; MA, R.; JIANG, S.; SHAYITI, M. *et al*. Sheehan's syndrome in Xinjiang: clinical characteristics and laboratory evaluation of 97 patients. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**. v. 14, n. 4, p. 660-667, 2015.
- ESCOBAR, M. F.; NASSAR, A. H.; THERON, G.; BARNEA, E. R.; NICHOLSON, W.; RAMASAUSKAITE, D. *et al*. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. **Int J Gynaecol Obstet**. v. 157, n. 1, p. 3-50, 2022.

EVENSEN, A.; ANDERSON, J. M.; FONTAINE, P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. **Am Fam Physician**. v. 95, n. 7, p. 442-449, 2017.

FAVILLI, A.; TOSTO, V.; CECCOBELLI, M.; PARAZZINI, F.; FRANCHI, M.; BIN, V. *et al.* Risk factors for non-adherent retained placenta after vaginal delivery: a systematic review. **BMC Pregnancy Childbirth**. v. 31, n. 1, p. 268, mar 2021.

FEBRASGO. **Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia**. Hemorragia pós-parto: prevenção, diagnóstico e manejo não cirúrgico. São Paulo, 2024.

FEBRASGO. **Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia**. Hemorragia pós-parto: protocolos febrasgo. São Paulo, 2021.

FEDUNIOW, S.; WARZECHA, D.; SZYMUSIK, I.; WIELGOS, M. Epidemiology, prevention and management of early postpartum hemorrhage - a systematic review. **Ginekol Pol**. v. 91, n. 1, p. 38-44, 2020.

FREITAS, S.; COSTA, A. R. A. D.; AQUINO, D. T.; CAMPELO, K. D. S.; LINHARES, C. D. D. C.; ARAÚJO, F. J. L. *et al.* Hemorragia Pós-Parto: características, tratamento e prevenção. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**. v. 37, n. 3, p. 20-25, 2021.

FURNICA, R.M.; GADISSEUX, P.; FERNANDEZ, C.; DECHAMBRE, S.; MAITER, D.; ORIOT, P. Early diagnosis of Sheehan's syndrome. **Anaesth Crit Care Pain Med**. v. 34, n. 1, p. 61-63, 2015.

GARMES, H. M.; BOGUSZEWSKI, C. L.; MIRANDA, P. A. C.; MARTINS, M. R. A.; DA SILVA, R. S. C.; FILHO, J. Z. A. *et al.* Management of hypopituitarism: a perspective from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. **Arch Endocrinol Metab**. v. 65, n. 2, p. 212-230, 2021.

HONEGGER, J.; GIESE, S. Acute pituitary disease in pregnancy: how to handle hypophysitis and Sheehan's syndrome. **Minerva Endocrinol**. v. 43, n. 4, p. 465-475, 2018.

KARACA, Z.; LAWAY, B. A.; DOKMETAS, H. S.; ATMACA, H.; KELESTIMUR, F. Sheehan syndrome. **Nat. Rev. Dis**. v. 2, n. [s. n.], p. 16092. 2016.

KOCH, D. M.; RATTMANN, Y. D. Uso do misoprostol no tratamento da hemorragia pós-parto: uma abordagem farmacoepidemiológica. **Einstein**. V. 18, n. [s. n.], p. 1-7, 2020.

KRISTJANSDOTTIR, H.L.; BODVARSDOTTIR, S. P.; SIGURJONSDOTTIR, H. A. Sheehan's syndrome in modern times: a nationwide retrospective study in Iceland. **Eur J Endocrinol**. v. 164, n. 3, p. 349-354, 2011.

LATT, S. M.; ALDERDICE, F.; ELKINGTON, M.; AWNG, S. M.; KURINCZUK, J. J.; ROWE, R. Primary postpartum haemorrhage and longer-term physical, psychological, and psychosocial health outcomes for women and their partners in high income countries: A mixed-methods systematic review. **PLoS One**. v. 18, n. 6, e0274041, 14 jun 2023.

- LAWAY, B. A.; BABA, M. S. Sheehan syndrome: cardiovascular and metabolic comorbidities. **Front Endocrinol.** v. 14, n. [s.n], p. 1086731. 20 jan 2023.
- LEE, S. Y.; TUNG, H. H.; LIU, C. Y.; CHEN, L. K. Physical Activity and Sarcopenia in the Geriatric Population: a Systematic Review. **J Am Med Dir Assoc.** v. 19, n. 5, p. 378-383, 2018.
- LI, B.; MINERS, A.; SHAKUR, H.; ROBERTS, I. Tranexamic acid for treatment of women with post-partum haemorrhage in Nigeria and Pakistan: a cost-effectiveness analysis of data from the WOMAN trial. **Lancet Glob Heal.** v. 6, n. 2, e222-8, 1º fev 2018.
- LÓPEZ-RAMOS, L.; PONS-CANOSA, V.; JUNCAL-DIAZ, J. L.; NUÑES-CENTENO, M. B. Síndrome de Sheehan tras hemorragia obstétrica. **Rev Esp Anestesiología y Reanimación.** v. 61, n. 10, p. 575-578, 2014.
- MACEDO, P. C.; LOPES, H. H. Hemorragia pós-parto: um artigo de revisão. **Revista de Patologia do Tocantins.** v. 5, n. 3, p. 59-64, 2018.
- MARINHO, D. S. Hiperfibrinólise perioperatória: fisiologia e fisiopatologia. **Brazilian Journal of Anesthesiology.** v. 71, n. 65, p. 65-75. 2021.
- MATSUWAKI, T.; KHAN, K. N.; INOUE, T.; YOSHIDA, A.; MASUZAKI, H. Evaluation of obstetrical factors related to Sheehan syndrome. **J. Obstet. Gynaecol. Res.** v. 40, n. 1, p. 46-52, jan 2014.
- MATSUZAKI, S.; ENDO, M.; UEDA, Y.; MIMURA, K.; KAKIGANO, A.; EGAWA-TAKATA, T. *et al.* A case of acute Sheehan's syndrome and literature review: a rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage. **BMC Pregnancy Childbirth.** v. 17, n. 1, p. 188, 14 jun 2017.
- MCLINTOCK, C. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage: focus on hematological aspects of management. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.** v. 2020, n. 1, p. 542-546, 4 dez 2020.
- MIELKE, R. T.; OBERMEYER, S. The Use of Tranexamic Acid to Prevent Postpartum Hemorrhage. **Journal of Midwifery & Women's Health.** v. 65, n. [s.n.], p. 410-416, 2020.
- OLMES, G. L.; SOLOMAYER, E. F.; RADOSA, J. C.; SKLAVOUNOS, P.; AGNE, P.; SCHUNK, S. J. *et al.* Acute Sheehan's syndrome manifesting initially with diabetes insipidus postpartum: a case report and systematic literature review. **Arch Gynecol Obstet.** v. 306, n. 3, p. 699-706, 2022.
- OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Recomendações assistenciais para prevenção, diagnóstico e tratamento da hemorragia obstétrica.** Brasília, 2018.
- PACHECO, L. D.; CLIFTON, R. G.; SAADE, G. R.; WEINER, S. J.; PARRY, S.; THORP, J. M. Jr. Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical Hemorrhage after Cesarean Delivery. **N Engl J Med.** v. 388, n. 15, p. 1365-1375, 13 abril 2023.
- PARAGLIOLA, R. M.; LOCANTORE, P.; CORSELLO, S. M.; SALVATORI, R. Treating

Hypopituitarism in the Over 65s: Review of Clinical Studies. **Clin Interv Aging**. V. 18, n. [s. n.], p. 423-439, 2023.

RANGEL, R. C. T.; SOUZA, M. L.; BENTES, C. M. L.; SOUZA, A. R. C. H.; LEITÃO, M. N. C.; LYNN, F. A.; Care technologies to prevent and control hemorrhage in the third stage of labor: a systematic review. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. v. 27, n. [s.n.], e3165, 2019.

REALE, S. C.; EASTER, S. R.; XU, X.; BATEMAN, B. T.; FARBER, M. K. Trends in Postpartum Hemorrhage in the United States From 2010 to 2014. **Anesth Analg**. v. 130, n. 5, p. e119-e122, maio 2020.

SHEEHAN, H. L. Post-partum necrosis of the anterior pituitary. **Journal of Pathology and Bacteriology**. v. 45, n. [s. n.], p.189-214, 1937.

SIDDIQUI, S. S.; DOMINIC, N.; KUMAR, S.; USMAN, K.; SARAN, S.; AGRAWAL, A. *et al.* A Challenging Diagnosis of Sheehan's Syndrome in Non-obstetric Critical Care and Emergency Settings: A Case Series of Five Patients with Varied Presentations. **J Crit Care Med**. v. 8, n. 3, p. 214-222, 2022.

WANG, L.; ZHONG, J.; XIAO, D.; HUANG, W.; ZHENG, Z.; JIANG, Y. Thrombomodulin (TM), thrombin-antithrombin complex (TAT), plasmin- α 2-plasmininhibitor complex (PIC), and tissue plasminogen activator-inhibitor complex (t-PAIC) assessment of fibrinolytic activity in postpartum hemorrhage: a retrospective comparative cohort study. **Ann Transl Med**. v. 10, n. 23, p. 1273, dez 2022.

WOODMANSEE, W. W. Pituitary Disorders in Pregnancy. **Neurol Clin**, v. 37, n. 1, p. 63-83, fev 2019.

ZARGAR, M.; NIKBAKHT, R.; AHMADI, M. The Effect of Tranexamic Acid on Preventing Post-partum Hemorrhage Due to Uterine Atony: A Triple-blind Randomized Clinical Trial. **Curr Clin Pharmacol**. v. 13, n. 2, p. 136-139, maio 2018.