



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Hiperemese Gravídica: Recorrência e Fatores de Risco Associados

Ana Sofia Rodrigues Catarino

Orientado por:

Dr.^a Luísa Pinto

MAIO'2024

RESUMO

A hiperemese gravídica é a expressão mais grave do quadro de náuseas e vômitos da gravidez e a principal causa de hospitalização na primeira metade da gestação. A maioria dos estudos publicados sobre este tema são observacionais e descrevem uma probabilidade de recorrência variável associada a diferentes fatores de risco, sendo o mais relevante a história pessoal e familiar de hiperemese gravídica. Esta revisão da literatura tem como objetivo analisar a probabilidade de recorrência da hiperemese gravídica e descrever os fatores de risco envolvidos na mesma. Este conhecimento pode melhorar a qualidade do aconselhamento às grávidas/casais, e ajudar a identificar as grávidas que poderão beneficiar de um plano terapêutico multimodal precoce, com potencial impacto na experiência materna da gravidez, nos desfechos maternos e fetais e no planeamento de futuras gestações.

Palavras-chave: hiperemese gravídica, vômitos, gravidez, recorrência

ABSTRACT

Hyperemesis gravidarum is the most severe form of nausea and vomiting of pregnancy and it's the most common cause of hospital admission in the first half of pregnancy. Most of the published studies on this topic are observational and describe a variable recurrence risk associated with different risk factors, the most relevant being the personal and family history of hyperemesis gravidarum. This literature review aims to evaluate the recurrence risk of hyperemesis gravidarum and to describe the risk factors involved. This knowledge can improve the quality of counseling for pregnant women/couples and help identify pregnant women who may benefit from an early multimodal therapeutic plan, with potential impact on maternal experience of pregnancy, maternal and fetal outcomes, and the planning of future pregnancies.

Key-words: *hyperemesis gravidarum, vomiting, pregnancy, recurrence*

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

ÍNDICE

RESUMO.....	2
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	4
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS.....	7
3. METODOLOGIA	7
4. HIPEREMESE GRAVÍDICA: RECORRÊNCIA E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS.....	8
4.1. Antecedentes de hiperemese gravídica	10
4.2. Genética	16
4.2.1. História familiar e mudança de paternidade	16
4.2.2. Nacionalidade, etnia e consanguinidade	18
4.2.3. GDF15 e IGFBP7.....	18
4.2.4. Neurotransmissores e centro do vômito	20
4.3. Doenças e outros antecedentes maternos	20
4.3.1. Doenças psiquiátricas.....	20
4.3.2. Alterações da função tireoideia	21
4.3.3. Infecção por <i>Helicobacter pylori</i>	22
4.3.4. Outras doenças associadas a náuseas e vômitos.....	23
4.3.5. História de alergias e tipo de dieta	24
4.4. IMC materno pré-gestacional	25
4.5. Tabagismo	25
4.6. Idade materna.....	26
4.7. Paridade	26
4.8. Técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA).....	27
4.9. Gravidez única ou múltipla	27
4.10. Sexo fetal.....	27
4.11. Alterações cromossômicas fetais.....	28
4.12. Doença trofoblástica gestacional.....	28
5. ACONSELHAMENTO MÉDICO NA HIPEREMESE GRAVÍDICA RECORRENTE	28
6. CONCLUSÃO.....	31
7. AGRADECIMENTOS	31
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

β -hCG Fração β da Gonadotrofina Coriónica Humana

DTG Doença Trofoblástica Gestacional

GDF15 *Growth Differentiating Factor 15*

H. pylori *Helicobacter pylori*

HERF *Hyperemesis Education and Research Foundation*

HG Hiperemese Gravídica

ICD-10 *International Classification of Diseases - 10th Revision*

ICD-11 *International Classification of Diseases - 11th Revision*

IGFBP7 *Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7*

IMC Índice de Massa Corporal

IVG Interrupção Voluntária da Gravidez

MOTHER *Maternal and Offspring outcomes after Treatment for HyperEmesis by Refeeding*

PMA Procriação Medicamente Assistida

PSPT Perturbação de Stress Pós-Traumático

PUQE *Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea*

T3 Tri-iodotironina

T4 Tiroxina

TGF- β *Tumor Growth Factor- β*

Th1 *T Helper Tipo 1*

Th2 *T Helper Tipo 2*

TNF- α *Tumor Necrosis Factor- α*

TRAb Anticorpo Anti-Recetor da TSH

TSH Hormona Estimulante da Tiróide

1. INTRODUÇÃO

As náuseas e os vômitos são sintomas comuns na gravidez, afetando cerca de 70% das grávidas, particularmente no 1º trimestre, e com cerca de 18% destas a necessitarem de tratamento farmacológico (Fejzo, Sazonova, et al., 2018; Liu et al., 2022). A expressão mais grave e persistente deste quadro clínico, geralmente com início nas primeiras 9 semanas de gravidez e associado a cetonúria e perda ponderal (> 5% do peso pré-gestacional), denomina-se hiperemese gravídica (HG), a qual constitui um diagnóstico de exclusão. A HG cursa frequentemente com elevação do hematócrito secundária à desidratação, alterações eletrolíticas, aumento das transaminases, da bilirrubina, da amilase, da lipase e da tiroxina (T4) livre, com diminuição da hormona estimulante da tireóide (TSH) e com anticorpos anti-recetor da TSH (TRAb) negativos (Geeganage et al., 2023; Meira & Henriques, 2022). Atualmente, não existem biomarcadores que auxiliem no diagnóstico da HG e os critérios de diagnóstico utilizados em diferentes estudos não são coincidentes (Jansen et al., 2021).

A literatura reporta uma incidência de HG entre 0.3% e 3%. Esta amplitude pode ser explicada pela falta de uniformização nos critérios de diagnóstico a nível internacional, e pela diferente origem étnica das populações estudadas (Fejzo et al., 2011; London et al., 2017). Mulheres de origem asiática ou afro-americana apresentam maior risco de HG (Fassett et al., 2023; Fejzo et al., 2008).

Nos Estados Unidos da América, esta entidade é responsável por cerca de 285.000 internamentos anuais, implicando um custo anual mínimo de cerca de 200 milhões de dólares. Constitui o motivo de internamento mais comum durante a primeira metade da gravidez e o segundo motivo mais frequente, a seguir ao parto pré-termo, na restante gravidez (Fejzo et al., 2012; London et al., 2017; McCarthy et al., 2014). Em Portugal não existem dados relativos à incidência ou aos custos associados à HG para o Serviço Nacional de Saúde.

A fisiopatologia da HG ainda não está bem esclarecida. Trata-se provavelmente de uma doença de etiologia multifatorial, pelo que fatores ambientais, genéticos e hormonais têm sido estudados ao longo dos anos, embora nenhum tenha conseguido, isoladamente, explicar o mecanismo da doença (Fassett et al., 2023).

O tratamento atualmente recomendado tem como objetivo a melhoria sintomática e a reposição hidroeletrólítica, através da utilização de fármacos antieméticos e de fluidoterapia, respetivamente. Este tratamento é muitas vezes insuficiente para controlar os sintomas e devolver qualidade de vida às grávidas, que muitas vezes não conseguem desenvolver a sua atividade diária ou viver a gravidez de forma positiva (Havnen et al., 2019). Em casos graves e refratários, poderá ser necessário recorrer ao uso de sonda nasogástrica ou mesmo a nutrição parentérica. Os critérios de internamento são: desidratação ou perda de peso graves, alterações analíticas significativas e persistência do quadro após hidratação e terapêutica antiemética em ambulatório, com agravamento da cetonúria e da perda ponderal. Se estes critérios não estiverem presentes, a grávida pode ser tratada em ambulatório, com antieméticos orais e medidas dietéticas (Meira & Henriques, 2022). Contudo, algumas grávidas não são corretamente diagnosticadas e não recebem o tratamento correto (Fejzo et al., 2011).

A HG pode ter um impacto profundo na qualidade de vida da mulher, condicionando sintomas de depressão, ansiedade e stress pós-traumático (Jansen et al., 2021). Sem qualquer intervenção clínica, a grávida pode ter várias complicações raras que incluem a encefalopatia de Wernicke, a síndrome de Mallory-Weiss, a rutura esofágica, a mielinólise pântica, a neuropatia periférica, o pneumotórax e a falência hepática e/ou renal (Magtira et al., 2015; Meira & Henriques, 2022). Existe também um risco quatro vezes superior de eventos adversos para o feto e recém-nascido, tais como baixo peso ao nascer, restrição de crescimento fetal, prematuridade e morte fetal/neonatal. Estes efeitos deletérios podem repercutir-se ao longo da idade infantil e mesmo da vida adulta. De facto, a HG está associada a um risco três vezes superior de atraso do neurodesenvolvimento (Fejzo, Arzy, et al., 2018). A gravidade do quadro clínico e a possível repercussão no feto podem culminar na decisão de interrupção médica da gravidez, e interferir negativamente no desejo de engravidar novamente (Geeganage et al., 2023; Havnen et al., 2019). Uma percentagem considerável de mulheres escolhe terminar a gravidez com HG, principalmente quando se trata de recorrência da doença, por incapacidade de cuidar dos restantes filhos, sendo a gravidade dos sintomas outra justificação frequente (Dean et al., 2020).

A probabilidade de recorrência da HG e os fatores de risco associados à mesma são, portanto, aspectos relevantes, uma vez que pesam na decisão de voltar a engravidar após uma gestação complicada com esta situação. A literatura revela uma enorme heterogeneidade em relação à percentagem de gestações que apresentam HG numa gravidez subsequente, variando entre 15% e 88% (Havnen et al., 2019; Nijsten et al., 2021). Um terço das múltiplas que são internadas no hospital para tratamento da HG afirmam já ter sido tratadas pela mesma doença numa gravidez anterior (Trogstad et al., 2005). Existem grávidas a interromper a sua gravidez-índice com a crença de que a probabilidade de recorrência numa segunda gravidez será baixa e outras mulheres a decidirem não engravidar, de forma a evitar uma nova gestação com HG (Dean et al., 2020). Assim, a definição de uma percentagem mais precisa da recorrência de HG e a clarificação dos fatores de risco associados à mesma, poderão ter impacto positivo na qualidade do aconselhamento médico, promovendo uma tomada de decisão mais informada na gravidez-índice e relativamente a uma gravidez subsequente (Dean et al., 2020; Magtira et al., 2015).

2. OBJETIVOS

Os principais objetivos desta revisão narrativa são: avaliar a probabilidade de recorrência da HG e esclarecer quais os fatores pessoais, genéticos e ambientais que podem estar relacionados com essa recorrência.

3. METODOLOGIA

Foi efetuada uma pesquisa na base de dados *MEDLINE* via *PubMed*, com recurso às seguintes palavras-chave: *hyperemesis gravidarum, vomiting, pregnancy, recurrence*. Desta pesquisa, foram considerados os artigos publicados entre janeiro de 2004 e janeiro de 2024, escritos em inglês e com acesso livre ao texto completo.

Como fontes bibliográficas adicionais, consultaram-se as referências dos artigos selecionados na pesquisa, os *Protocolos de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal* (1ª edição, 2022), o livro *Medicina Materno-Fetal* (5ª edição, 2017), o manual da *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (10ª e 11ª edição) e o *website* da *Hyperemesis Education and Research Foundation*.

4. HIPEREMESE GRAVÍDICA: RECORRÊNCIA E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS

Ainda que a prevalência da HG numa primeira gravidez seja baixa, a probabilidade de recorrência da doença poderá ser elevada, variando entre 15% e 88% (Fassett et al., 2023). Esta diferença pode ser explicada, em parte, pela variação da definição e dos critérios de diagnóstico da HG.

O *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* considera os seguintes critérios de diagnóstico: náuseas e vômitos prolongados, perda de peso superior a 5% e desequilíbrio hidroeletrólítico (Shehmar et al., 2016). O *American College of Obstetricians and Gynecologists* considera a presença de cetonúria como um critério adicional (Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, 2018). No entanto, a literatura evidencia que a cetonúria não está relacionada com a presença de um quadro mais grave de HG, com a necessidade de admissão hospitalar ou com a existência de um internamento mais longo (Dean et al., 2017; Grooten et al., 2015). O *International Classification of Diseases - 10th Revision* (ICD-10) apresenta os códigos de diagnóstico O21.0 (HG ligeira ou não especificada, que se inicia antes do final da 22ª semana de gestação) e O21.1 (HG diagnosticada antes do final da 22ª semana de gestação, acompanhada de distúrbio metabólico, como diminuição das reservas de hidratos de carbono, desidratação ou alterações eletrólíticas) (World Health Organization, 2019). Na versão mais recente, o *International Classification of Diseases - 11th Revision* (ICD-11) descreve os códigos anteriores com maior detalhe, acrescentando nos critérios de “HG ligeira” que os vômitos respondem a medidas dietéticas e ao tratamento antiemético, ao contrário do código referente à “HG com distúrbio metabólico”, em que os vômitos não cedem às medidas terapêuticas (World Health Organization, 2024).

Alguns autores incluem o tratamento com fluidoterapia endovenosa em meio hospitalar como critério para definição de HG (Fejzo, Arzy, et al., 2018; Fejzo et al., 2012; Magtira et al., 2015). A utilização do critério de tratamento em meio hospitalar exclui automaticamente casos mais ligeiros de HG, ou casos recorrentes em que as grávidas já sabem gerir a situação e não se dirigem ao hospital. Todos estes aspetos contribuem para uma definição variável de caso ou recorrência de HG e para a existência de resultados discordantes e conclusões diferentes na literatura (Nurmi et al., 2018).

Em 2021, foi desenvolvida uma definição de consenso internacional para a HG, na tentativa de uniformizar o diagnóstico e a definição da doença (Jansen et al., 2021). A definição final inclui a existência de náuseas e vômitos graves, início dos sintomas antes das 16 semanas de gestação, incapacidade de tolerar alimentos sólidos e/ou líquidos e limitação das atividades de vida diária. Os sinais de desidratação podem ser considerados para o diagnóstico, mas não são um critério obrigatório.

As náuseas e vômitos da gravidez, que ocorrem sobretudo no 1º trimestre, habitualmente de forma ligeira, têm sido extensamente estudados e vários fatores de risco foram identificados e reportados. De realçar que se trata de uma entidade clínica distinta da HG, pela menor gravidade dos sintomas, duração do quadro clínico e impacto materno e fetal. Nas duas últimas décadas, a investigação sobre HG tem aumentado, com vários artigos a enumerarem fatores de risco associados à doença e à sua recorrência. Muitos destes aspetos têm sido extrapolados e testados a partir do que se sabe atualmente sobre o quadro ligeiro de náuseas e vômitos da gravidez (Trogstad et al., 2005). Os fatores de risco associados à recorrência de HG mais frequentemente reportados na literatura são:

Antes da gravidez

- História pessoal de HG;
- Genética:
 - História familiar de HG;
 - Nacionalidade ou origem étnica;
 - Fatores genéticos hormonais associados ao *growth differentiating factor 15* (GDF15) e à *insulin-like growth factor-binding protein 7* (IGFBP7);
 - Alterações associadas aos neurotransmissores e respetivos recetores envolvidos no reflexo do vômito;
- Doenças crónicas ou outros fatores maternos, como hipertireoidismo, infeção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), doenças psiquiátricas e alergias;
- Índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional;
- Hábitos tabágicos.

Durante a gravidez

- Idade materna;
- Paridade;
- Gravidez com recurso a técnicas de procriação medicamente assistida (PMA);
- Gestação única ou múltipla;
- Sexo fetal;
- Alterações cromossómicas fetais;
- Diagnóstico de doença trofoblástica gestacional.

4.1. Antecedentes de hiperemese gravídica

A história prévia de HG constitui um dos principais fatores de risco para recorrência da doença (Fassett et al., 2023). A compreensão do padrão com que esta doença surge numa gravidez e recorre numa gestação subsequente é da maior importância para garantir um aconselhamento médico adequado e uma decisão informada por parte das mulheres em relação aos seus planos reprodutivos (Nurmi et al., 2018).

Um dos primeiros estudos que analisou o risco de HG numa segunda gravidez, após uma primeira gestação com ou sem a doença, foi elaborado por Trogstad et al. (2005). Fizeram parte deste estudo 547.238 mulheres que apresentavam um registo de duas gestações ocorridas na Noruega entre 1967 e 1998 (1.094.476 nascimentos, no total). Das participantes, 0.9% tiveram HG na primeira gravidez e 0.8% tiveram HG apenas na segunda gravidez, demonstrando que, para mulheres com uma primeira gravidez sem doença, o risco de HG numa segunda gravidez é aproximadamente igual ao da população geral. O risco de recorrência foi de 15.2%, o que contrasta com o risco de 0.8% para o grupo de mulheres sem história prévia da doença. Este estudo apresenta como principais vantagens, o longo período de tempo analisado e a dimensão da amostra (Nurmi et al., 2018; Trogstad et al., 2005).

Um estudo americano reportou uma probabilidade de recorrência de 81%, muito mais elevada em comparação com outros estudos publicados (Fejzo et al., 2011). Este valor resultou da análise de um inquérito realizado no *website* da *Hyperemesis Education and Research Foundation* (HERF). Esta fundação foi criada em 2002, e contém

não só informações para as grávidas e algoritmos para os profissionais de saúde, como também inquéritos para fins de investigação, através dos quais as mulheres com história de HG partilham a sua experiência (Hyperemesis Research Foundation, 2022). Este formulário foi respondido por 304 participantes que apresentaram HG na primeira gravidez, independentemente de terem sido ou não hospitalizadas por esse motivo. Destas, apenas 100 responderam ao inquérito na segunda gravidez. Das participantes, 57% engravidaram novamente e 37% não quiseram engravidar para evitar uma possível recorrência. Das mulheres que tiveram recorrência da doença (81%), 98% referiram uma perda de peso associada aos vômitos e necessidade de recurso a medicação, 83% foram tratadas através de fluidoterapia e 20% necessitaram de nutrição parentérica, ou da colocação de sonda nasogástrica. A percentagem de participantes hospitalizadas por HG na segunda gravidez representou quase metade do número de grávidas que teve recorrência da doença. Estes valores refletem o impacto que a doença tem, não só a nível dos cuidados de saúde, como na vida da grávida. A principal limitação do estudo é a dimensão da amostra, sendo bastante reduzida (57 gestações após uma primeira gravidez com HG). A generalização dos resultados deve ser feita com cuidado, já que a probabilidade de recorrência da HG pode ter sido sobrestimada. As grávidas que tiveram recorrência da doença podem ter maior tendência para responder ao inquérito de *follow-up* (Nurmi et al., 2018). A metodologia de obtenção de dados através do relato das participantes, sem consulta concomitante dos registos médicos, e a obrigatoriedade de acesso a computador e *internet* para acederem ao inquérito, também podem contribuir para um viés de seleção e de memória. Por outro lado, o recurso a registos médicos, metodologia utilizada noutros estudos, pode estar sujeito a classificações ou diagnósticos errados, interferindo na qualidade dos resultados (Fejzo et al., 2011).

Magtira et al. (2015) encontraram um risco de recorrência de 71% numa população de 108 mulheres com história de HG tratada com fluidoterapia a nível hospitalar na primeira gravidez. Como expectável, o número total de gestações foi superior no grupo sem recorrência da doença. A história obstétrica, relativa a outras doenças ou intercorrências da gravidez, era semelhante em ambos os grupos.

Um estudo britânico de coorte investigou os fatores de risco associados a um primeiro internamento por HG, à readmissão hospitalar na mesma gravidez e à

recorrência da doença (Fiaschi et al., 2016). A probabilidade de recorrência foi de 26%. Os autores utilizaram registos clínicos hospitalares de mais de 5.3 milhões de mulheres que tiveram uma ou mais gestações entre 1997 e 2012. Das 8.215.538 gestações analisadas, 121.885 (1.48%) registaram pelo menos um internamento por HG, existindo um total de 186.800 admissões hospitalares por este motivo durante o estudo. Das mulheres que apresentaram HG, 72% tiveram um internamento, 17% registaram dois internamentos e 11% foram internadas três ou mais vezes. A maioria das admissões hospitalares (71%) ocorreu no 1º trimestre (com um pico às 8 semanas de gestação), seguido de 25% no 2º trimestre e de 4% no 3º trimestre. O número médio de dias de internamento foi de 2 a 3 durante as primeiras 18 semanas de gestação. Estes achados mostram o peso desta patologia nos cuidados de saúde, o qual poderia ser reduzido se se tomassem medidas preventivas, especialmente em mulheres com risco aumentado de HG. Este é o maior estudo de base populacional publicado, no entanto, os autores referem que outros fatores de risco como o tabagismo, a obesidade materna e a qualidade dos cuidados pré-natais não foram analisados, podendo interferir com os resultados obtidos (Fiaschi et al., 2016).

Um estudo finlandês publicado em 2018 analisou uma amostra de mulheres que engravidaram pelo menos uma vez após a gravidez-índice com HG, com o objetivo de perceber qual o padrão de recorrência da doença em gestações subsequentes e quais os fatores de risco associados (Nurmi et al., 2018). Das 2267 gestações registadas após a gravidez-índice com HG, a doença recorreu em 544 (24%). Das 333 mulheres que tiveram mais do que uma gravidez após a gravidez-índice, 11% tiveram recorrência da doença em todas as gestações subsequentes, 22% tiveram HG em pelo menos uma gravidez, mas não em todas, e 67% não apresentaram recorrência da doença em nenhuma das gestações subsequentes. Das mulheres com uma ou mais gestações após a gravidez-índice, 11% apresentaram um padrão alternante, com pelo menos uma gravidez sem HG entre duas gestações com a doença. Em dois casos de mulheres com cinco gestações, a doença não recorreu em nenhuma gravidez. Uma em cada quatro mulheres com HG numa primeira gravidez apresenta recorrência da doença, risco consideravelmente superior ao da população geral. Esta probabilidade de recorrência calculada poderá ser inferior à probabilidade real, uma vez que estas grávidas podem

saber gerir a doença e não recorrer a cuidados hospitalares, não sendo incluídas no estudo. A demonstração de que a probabilidade de recorrência da HG não aumenta a cada gravidez subsequente, é animadora para as mulheres com história da doença que pretendem engravidar novamente (Nurmi et al., 2018). Num estudo mais recente da mesma autora, com uma amostra de maiores dimensões, analisada durante um período de tempo mais longo, foram avaliados registos clínicos de grávidas com HG de 2005 a 2017. Em 9549 gestações que resultaram num parto, a recorrência foi de 22%, semelhante ao valor obtido anteriormente (24%) (Nurmi et al., 2022).

Dean et al. (2020) realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de definir o risco de recorrência de HG. Pela ausência de critérios de diagnóstico consensuais a nível internacional na altura em que esta revisão sistemática foi realizada, foram incluídos estudos prospetivos cujas participantes apresentavam um quadro de náuseas e vômitos graves e persistentes, característico da HG, independentemente dos critérios utilizados ou do local do tratamento (hospital ou ambulatório). Foram incluídos cinco estudos correspondentes a 40.350 gestações, sendo que a probabilidade de recorrência variou entre 15% com Trogstad et al. (2005) e 81% com Fejzo et al. (2011). Os autores desta revisão sistemática não conseguiram realizar uma meta-análise, devido à elevada heterogeneidade dos estudos incluídos, resultante da variação da dimensão das amostras, dos critérios de inclusão utilizados, do método de colheita de dados, e do uso ocasional de códigos de HG pelo ICD-10. Estes códigos podem aparentar ser eficazes para a colheita dos dados, mas a sua validação para a HG ainda não foi conseguida, principalmente para casos graves da doença (Nijsten et al., 2021). Apesar de não ter sido possível obter um valor objetivo para a probabilidade de recorrência da HG, os autores destacam que a história prévia de doença é o fator de risco mais preponderante. São necessários estudos que utilizem definições e metodologias mais uniformes, para que futuras revisões sistemáticas possam chegar a conclusões mais robustas.

Na sequência do estudo holandês MOTHER (*Maternal and Offspring outcomes after Treatment for HyperEmesis by Refeeding*) – ensaio multicêntrico e aleatorizado, realizado com o objetivo de testar se a alimentação entérica precoce na grávida com HG, para além do tratamento *standard* com hidratação endovenosa e anti-eméticos, melhora os desfechos maternos e neonatais – foi realizado um seguimento das

participantes através de um questionário *online*, e avaliado o risco de recorrência da HG, o número de gestações subsequentes adiadas ou terminadas por interrupção médica pela doença e os fatores de risco relacionados (Grooten et al., 2017; Nijsten et al., 2021). As participantes apresentavam escolaridade elevada e pontuavam mais na gravidade dos vômitos na gravidez-índice, pelo *score* PUQE (*Pregnancy Unique Quantification of Emesis*) modificado, em comparação com aquelas que não participaram no seguimento. A definição de recorrência da HG foi estabelecida com base na definição de Jansen et al. (2021), como a existência de vômitos, acompanhados de pelo menos um dos seguintes critérios: perda de peso, náuseas e vômitos graves que interferem com as atividades de vida diária e/ou laborais, utilização de pelo menos dois fármacos (incluindo antieméticos e corticosteroides), internamento, ou alimentação por via entérica. Verificou-se um risco de recorrência de 88%. Das mulheres que engravidaram novamente, 40% referiram ter adiado a gravidez pelo receio de voltar a ter HG. Neste grupo com HG recorrente, 54% das participantes necessitaram de pelo menos dois fármacos para controlar os sintomas, 60% foram internadas por este motivo e 63% perderam peso, com uma média de 4.5 ± 4.4 kg. Uma mulher interrompeu a gravidez e 23% consideraram esta opção; este é um número preocupante que reforça a importância de uma gestão atempada e adequada da doença.

O número de interrupções médicas da gravidez associadas à HG, ou de mulheres que a consideraram no decurso da mesma, varia muito na literatura. Esta variação pode ser explicada pela diferença no acesso à interrupção voluntária da gravidez (IVG) e pela existência ou não de cuidados de saúde de qualidade, com plano e tratamento atempados da HG. Em relação às mulheres que não engravidaram novamente, cerca de 63% tomaram essa decisão pela história de HG. Apesar dos dados deste estudo terem sido obtidos através de um inquérito *online*, as participantes foram selecionadas a partir da amostra utilizada no estudo MOTHER. Neste estudo havia critérios de inclusão bem definidos, o que proporciona uma maior validade externa, em comparação com outros estudos referidos anteriormente. Contudo, este estudo apresenta uma amostra de pequenas dimensões, com um possível viés de seleção, já que as mulheres com sintomas mais graves de HG nas suas gestações subsequentes têm uma maior propensão para colaborar. Pode haver também um viés de memória no preenchimento do inquérito. No entanto, Nijsten et al. (2021) demonstraram que existe uma elevada proporção de

mulheres que efetivamente sofrem uma recorrência de HG e que pela gravidade dos sintomas, recorrem ou ponderam recorrer à IVG, e evitam ou adiam uma nova gravidez.

Um estudo americano retrospectivo, realizado por Fassett et al. (2023), procurou investigar, numa coorte de grandes dimensões com uma população com várias origens e etnias, se o risco de recorrência da HG varia com o momento do diagnóstico e com a gravidade da doença. Os autores recorreram a registos médicos eletrónicos de 1998 a 2020 e utilizaram os códigos do ICD-10 para selecionar os dados. O risco de recorrência numa segunda gravidez foi de 23.8% e 3.4% respetivamente para o grupo com e sem história de HG. Uma análise de subgrupo pelo trimestre em que a HG foi diagnosticada na primeira gravidez, revelou que o risco de recorrência da doença é inversamente proporcional ao trimestre em que a doença foi diagnosticada (o risco é cerca de 9, 6 e 5 vezes superior no 1º, 2º e 3º trimestres, respetivamente). A recorrência também foi superior no grupo de participantes com maior número de gestações prévias complicadas por HG e no grupo que necessitou de tratamento hospitalar por distúrbios metabólicos na sua primeira gravidez, em comparação com as grávidas com HG gerida em ambulatório. As mulheres que tiveram HG na segunda gravidez mas não na primeira, apresentaram um risco de recorrência superior na terceira gravidez, em comparação com as mulheres que tiveram HG na primeira gravidez mas não na segunda. Os autores também identificaram que duas gestações consecutivas com o diagnóstico de HG aumentam o risco da doença numa terceira gravidez em cerca de 30 vezes. Assim, verificou-se um potencial risco de recorrência cumulativo em gestações consecutivas com HG, em contraste com os resultados de Nurmi et al. (2018).

Novamente, demonstrou-se que a história prévia de HG é o fator de risco mais importante para a recorrência da doença. Apesar deste estudo ser retrospectivo e estar sujeito às limitações inerentes, está menos suscetível ao viés de seleção ou ao viés de memória, em contraste com os restantes estudos prospetivos publicados. O facto de a HG ser uma doença com uma prevalência relativamente baixa na população geral torna-se uma limitação para a realização de estudos prospetivos (Fassett et al., 2023).

Assim, os estudos com mais participantes e que recorreram a registos clínicos de internamento por HG para obtenção de dados, obtiveram uma probabilidade de

recorrência mais baixa. Esta probabilidade poderá ser subestimada, pois são excluídos os casos de HG geridos em ambulatório. Nos estudos em que se utilizaram inquéritos, através dos quais as mulheres reportaram o seu caso de HG, com ou sem consulta de registos clínicos, a probabilidade de recorrência da doença foi superior, alcançando os 88%. A principal desvantagem associada a esta metodologia é a tendência para uma seleção de grávidas com sintomas mais graves, maior número de recorrências e maior literacia e nível socioeconómico (O'Hara, 2017).

4.2. Genética

4.2.1. História familiar e mudança de paternidade

A HG tem sido fortemente associada a fatores genéticos e familiares, nomeadamente pela presença frequente da doença em familiares de 1º grau. Para além disso, sabe-se que a doença é mais comum em gémeas monozigóticas do que em gémeas dizigóticas (Fejzo et al., 2012; Machado & Fazenda, 2017; Magtira et al., 2015). Mulheres com história familiar de HG apresentam maior risco de ter a doença na sua gravidez. O risco de HG é 17 vezes superior em irmãs de mulheres com história da doença. Em casos de mães com história de HG que tiveram pelo menos duas filhas, verificou-se que para ambas as descendentes o risco de HG é 27 vezes superior ao risco de uma mulher sem história familiar (Vikanes et al., 2010; Zhang et al., 2011).

Um dos primeiros estudos realizados sobre esta temática analisou os dados de 1224 casos de HG, reportados pelas próprias participantes, através de um inquérito *online* realizado pela HERF (Fejzo et al., 2008). Das participantes, 28% relataram que as respetivas mães também tiveram náuseas e vómitos graves ou HG nas suas gestações e 9% reportaram ter dois ou mais familiares com história de HG. Das 1224 participantes iniciais, selecionaram 504 com pelo menos uma irmã que já tenha estado grávida. A prevalência de HG nas irmãs foi de 19%, sendo que este valor foi superior para as irmãs das participantes que necessitaram de tratamento de reposição por nutrição parentérica ou sonda nasogástrica. Por outras palavras, o risco de HG aparenta ser maior quanto maior a gravidade da doença noutro familiar. O estudo tinha três participantes com gémeas monozigóticas, sendo que todos os pares de gémeas tiveram HG nas suas gestações. Apesar das limitações deste estudo, foi possível reunir alguma evidência de

que a genética materna e a existência de história familiar de HG têm impacto no aparecimento e recorrência da doença (Fejzo et al., 2008).

A análise de registos de nascimentos ocorridos na Noruega, entre 1967 e 2006, mostrou que as filhas nascidas de uma gravidez com HG têm um risco de 3% de ter esta doença, em contraste com um risco de 1.1% no grupo controlo. No grupo sem HG materna, o risco de recorrência da doença para a filha é maior se a mãe tiver tido HG noutra gravidez. Adicionalmente, foi averiguado se os filhos do sexo masculino resultantes de uma gravidez com HG teriam alguma influência genética que pudesse contribuir para o surgimento da doença na gravidez da sua parceira. Verificou-se que nesta situação o risco (1.2%) era semelhante ao verificado no grupo de filhas sem história materna de HG, evidenciando o menor contributo do progenitor masculino para a fisiopatologia da doença (Vikanes et al., 2010). Existem casos reportados de meias-irmãs criadas em cidades diferentes, ou de gémeas monozigóticas a viver em países distintos, em que todas apresentaram HG nas suas gestações, o que fortalece o papel da genética nesta doença (Zhang et al., 2011).

De forma a compreender qual a influência do contributo genético paterno, é importante averiguar se existe uma relação entre a mudança de paternidade, em gestações da mesma mulher com história de HG, e a recorrência da doença. Um dos primeiros artigos a focar este aspeto reportou um risco de recorrência de 10.9% numa segunda gravidez, após uma mudança de parceiro, e de 16% no grupo de mulheres que mantiveram o seu parceiro (Trogstad et al., 2005). Fejzo et al. (2011) reportaram que todas as mulheres que tiveram recorrência da doença (81%), apresentavam o mesmo parceiro em ambas as gestações. Noutro estudo liderado pela mesma autora, que incluiu 318 participantes com pelo menos uma gestação prévia com HG e com necessidade de fluidoterapia endovenosa, a percentagem de recorrência da HG foi semelhante em ambos os grupos (78% no grupo com o mesmo parceiro e 71% no grupo com mudança de parceiro). No grupo em que se verificou mudança de parceiro, a variação da etnia paterna não mostrou ter impacto na recorrência da HG (Fejzo et al., 2012). Esta diferença de resultados encontrada na literatura reitera a necessidade de realização de mais estudos que permitam confirmar ou refutar esta relação entre a mudança de paternidade e o risco de HG.

4.2.2. Nacionalidade, etnia e consanguinidade

A etnia materna pode ter relevância no risco de HG. Grjibovski et al. (2008) verificaram que algumas comunidades imigrantes na Noruega apresentam um risco superior de HG. Como exemplo, esse risco é 3.7 vezes superior na comunidade paquistanesa, em comparação com as mulheres norueguesas. Uma vez que neste estudo 35% das mulheres de origem paquistanesa apresentavam relações de consanguinidade com primos de primeiro grau, os autores puseram a hipótese de uma influência da consanguinidade e de genes recessivos no aumento do risco da HG. Este estudo, que analisou 798.311 mulheres norueguesas, 3927 mulheres paquitanesas e 1997 mulheres turcas, verificou que apenas 0.8% das norueguesas tinham uma relação de consanguinidade, em comparação com 47% das mulheres paquitanesas e 22.5% das mulheres turcas. No entanto, os autores verificaram que o risco de HG foi semelhante nos grupos de mulheres paquitanesas e turcas, independentemente de terem ou não uma relação de parentesco com o seu parceiro. Assim, segundo este estudo, o aumento do risco de HG na população paquistanesa e turca não pode ser explicado pela existência de relações consanguíneas (Grjibovski et al., 2008; Vikanes et al., 2010). No estudo de Fassett et al. (2023), as participantes afro-americanas apresentaram o risco de recorrência de HG mais elevado (34.3%). No grupo de participantes com origem na Ásia/ilhas do Pacífico, origem hispânica e origem caucasiana, o risco de recorrência foi de 23.4%, 22.4% e 22.3%, respectivamente.

Não é possível excluir a hipótese de que certos fatores ambientais possam ter implicações na incidência de HG, uma vez que mulheres da mesma família afetadas pela doença partilham em princípio o mesmo ambiente. Por exemplo, o tabagismo ativo tem mostrado reduzir o risco de desenvolvimento de HG, sendo ao mesmo tempo um hábito nocivo que se transmite frequentemente entre pais e filhos (Vikanes et al., 2010).

4.2.3. GDF15 e IGFBP7

Existe uma predisposição genética associada à recorrência da HG. O alelo G do gene do *growth differentiating factor 15* (GDF15) e o alelo A do gene da *insulin-like growth factor-binding protein 7* (IGFBP7) têm sido identificados frequentemente no genoma de grávidas com HG. O facto destes alelos estarem também presentes em

heterozigotia em cerca de metade das mulheres que não desenvolvem HG, poderá explicar o valor calculado de 25% para a probabilidade de recorrência da doença no estudo de Nurmi et al. (2018).

O gene associado ao GDF15 está localizado no braço curto do cromossoma 19. Codifica uma proteína, que faz parte da família do *tumor growth factor- β* (TGF- β). Esta hormona está envolvida no processo de placentação e de manutenção de uma gravidez viável, ao suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias. Isto explica a diminuição dos níveis de GDF15 antes de um aborto. Apresenta níveis máximos da sua expressão ao nível das células do trofoblasto nos primeiros dois trimestres da gravidez, podendo também ser encontrada na circulação materna. Esta hormona também está envolvida nos mecanismos do comportamento alimentar e de regulação do peso, causando perda de apetite em modelos animais (Fejzo, Arzy, et al., 2018; Fejzo, Sazonova, et al., 2018). O GDF15 aumenta de forma considerável em grávidas hospitalizadas por HG. Para além do seu papel na gravidez, o GDF15 contribui para a fisiopatologia da caquexia em doentes oncológicos, a qual por sua vez se expressa de forma semelhante à HG, através de náuseas refratárias ao tratamento e de uma perda de peso considerável (Fejzo, Sazonova, et al., 2018).

Vários estudos tentaram analisar o potencial desta hormona como biomarcador da doença, em termos de prevenção, diagnóstico e investigação de novas armas terapêuticas. Em modelos animais de ratos com caquexia secundária a neoplasia, a inibição desta hormona resultou numa melhoria do apetite e num aumento do peso, sendo estes resultados promissores para uma possível estratégia terapêutica para a HG (Fejzo, Sazonova, et al., 2018). Os recetores do GDF15 estão localizados no tronco cerebral, em relação próxima com os centros que regulam o comportamento alimentar, as náuseas e os vómitos, o que fortalece a teoria do contributo desta hormona na fisiopatologia da HG e permite considerar o desenvolvimento de fármacos dirigidos ao seu recetor. Alguns polimorfismos adicionais do gene do GDF15 foram encontrados em mulheres com história de HG, não estando presentes nas mulheres não afetadas da mesma família. Estes polimorfismos mostraram estar associados a um aumento da expressão desta hormona, com um papel não só no risco de desenvolver HG, como no

aumento do risco de recorrência da doença numa gravidez futura (Fejzo, Arzy, et al., 2018).

O gene associado à IGFBP7, localizado no braço longo do cromossoma 4, também foi destacado como relevante em estudos de associação do genoma completo, realizados em mulheres com história de HG e que foram tratadas com fluidoterapia endovenosa. Esta proteína está envolvida na implantação do embrião, no processo de decidualização e, tal como o GDF15, tem um papel no desenvolvimento da placenta, na manutenção da gravidez e, possivelmente, na gravidade das náuseas e vômitos pelo seu papel nos mecanismos da caquexia (Fejzo, Sazonova, et al., 2018).

4.2.4. Neurotransmissores e centro do vômito

Vários recetores estão envolvidos no reflexo do vômito, dos quais se destacam os serotoninérgicos, histaminérgicos, muscarínicos, opióides, dopaminérgicos e da neurocinina-1, sendo utilizados como alvos dos fármacos anti-eméticos. Recentemente, concluiu-se que a sobre-estimulação do recetor 5-hidroxitriptamina 3 ou 5-HT3 da serotonina, encontrada numa variante do gene que codifica este recetor, pode estar na base de alguns casos de HG. Pelo seu papel no reflexo do vômito e nas vias vestibulares, é importante aprofundar a influência dos restantes recetores na fisiopatologia da HG e de que forma contribuem para a sua recorrência (Lindström et al., 2023).

4.3. Doenças e outros antecedentes maternos

4.3.1. Doenças psiquiátricas

O quadro de náuseas e vômitos persistentes que caracteriza a HG era associado, historicamente, a doenças psiquiátricas descompensadas, como “forma inconsciente de rejeição do feto e da gravidez”. Estas teorias nunca foram validadas cientificamente (London et al., 2017; Magtira et al., 2015; Vikanes et al., 2010). Em situações clínicas em que o diagnóstico é de exclusão, e em que não se encontra uma causa orgânica, os fatores psicológicos são frequentemente apontados como uma possível etiologia.

Um estudo norueguês procurou saber se a HG está associada ao diagnóstico de depressão realizado previamente à gravidez. Ao analisarem 731 gestações com HG e

81.055 gestações sem HG, os autores relataram que mulheres com história longa de depressão apresentavam um risco cerca de 1.5 vezes superior de desenvolverem HG. Apesar deste risco ligeiramente aumentado, a maioria das grávidas com hiperemese (67%) não tinha quaisquer sintomas depressivos nem história de perturbação depressiva, e apenas 1.2% das mulheres com história prévia de depressão desenvolveram HG. Assim, a perturbação depressiva não parece ser um fator de risco importante para o desenvolvimento de HG (Kjeldgaard et al., 2017). Contudo, existem muitas mulheres que apesar de previamente saudáveis, desenvolvem alterações cognitivas, emocionais e comportamentais, secundárias ao quadro de HG. Estas alterações foram avaliadas num estudo que analisou 3423 nulíparas, com e sem HG, entre 2004 e 2008. Das 164 mulheres que desenvolveram HG (4.8%), 71 (2.1%) tiveram sintomas graves e necessitaram de hospitalização. Estas grávidas pontuaram mais em *scores* validados que avaliam a ansiedade e a depressão, em comparação com as grávidas sem HG, o que revela as repercussões psicológicas desta doença mesmo em mulheres sem história de doença psiquiátrica. A pontuação destes *scores* melhorou várias semanas após a cessação do quadro de náuseas e vômitos (McCarthy et al., 2011).

Magtira et al. (2015) referem que a existência de doenças psiquiátricas diagnosticadas prévia ou posteriormente à gravidez com HG, como depressão, ansiedade, doença bipolar ou perturbações do comportamento alimentar, não influencia a recorrência da HG. Os sintomas associados à perturbação de stress pós-traumático (PSPT) são reportados por mulheres com história de HG em 18% dos casos. Estes sintomas podem prolongar-se até 2 anos após o parto (Kjeldgaard et al., 2019). No entanto, a presença de PSPT não aumenta o risco de recorrência da HG. Estes sintomas são possivelmente consequência, e não causa, do sofrimento associado ao quadro de HG e à necessidade de hospitalizações frequentes, ou seja, são uma evidência do impacto da doença na qualidade de vida (Magtira et al., 2015).

4.3.2. Alterações da função tiroideia

Existem alterações fisiológicas da função tiroideia durante a gravidez, sendo duas delas o aumento do volume da glândula e o aumento da produção de tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) (Reis de Carvalho et al., 2022). O hipertiroidismo é um dos

diagnósticos diferenciais a considerar numa grávida com náuseas e vômitos persistentes (Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, 2018). A avaliação analítica de uma grávida com HG pode mostrar níveis elevados de T4 e TSH suprimida, característicos de uma tirotóxicose transitória (Meira & Henriques, 2022). Especialmente durante o 1º trimestre, este hipertiroidismo transitório pode ser explicado pelo efeito estimulante da fração β da hormona gonadotrofina coriónica humana (β -hCG) a nível da tiróide. Esta hormona apresenta uma estrutura molecular semelhante à TSH, sendo capaz de estimular os recetores da tiróide, promover a libertação de hormonas tiroideias e inibir a libertação da TSH, por *feedback* negativo (Liu et al., 2022).

Mais recentemente, a disfunção tiroideia na gravidez foi também relacionada com a sobre-expressão de um gene que codifica o recetor da rianodina 2 (canal de cálcio associado previamente a casos de vômitos persistentes), o único da sua família que se expressa no centro do vômito, a nível do tronco cerebral, em modelos animais. Suspeita-se que mutações neste gene possam aumentar o risco de HG, sendo necessários mais estudos para confirmar esta teoria.

A literatura também destaca que os níveis de GDF15 estão bastante aumentados em grávidas com hipertiroidismo e que, em modelos animais, foi possível observar uma elevação dos níveis de GDF15 quando se administraram análogos das hormonas tiroideias. Apesar de existirem várias teorias que tentam relacionar as alterações tiroideias com a HG, ainda não é claro se estas alterações são causa ou consequência desta entidade clínica (Liu et al., 2022).

4.3.3. Infecção por *Helicobacter pylori*

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria gram-negativa com papel relevante na fisiopatologia da gastrite crónica, úlcera péptica e duodenal (Li et al., 2015). A sua colonização ocorre maioritariamente antes da gravidez, permanecendo uma infecção assintomática e latente, a qual pode persistir ao longo da idade adulta, na ausência de tratamento (Sandven et al., 2009). Apesar de não ser um fator de risco totalmente consensual, existe uma associação reportada em estudos e meta-análises entre infecção por *H. pylori* e risco aumentado de HG (Li et al., 2015; Liu et al., 2022; Mărginean et al., 2022; Sandven et al., 2009). Ainda não se sabe exatamente como é

que esta bactéria promove o desenvolvimento de HG, porém existem várias alterações na gravidez, a nível do sistema imunitário, da motilidade gástrica e do sistema endócrino, que podem favorecer a ativação de uma infeção latente (Li et al., 2015). Existe maior gravidade de sintomas hipereméticos quando há maior densidade de *H. pylori* numa amostra de epitélio gástrico obtida através de biópsia (Liu et al., 2022). A literatura também reporta casos de grávidas que referiram alívio das náuseas e vômitos ao serem medicadas com antibióticos para esta infeção (Li et al., 2015).

Uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Sandven et al. (2009) incluiu 1455 casos de HG e 1970 controlos. O objetivo deste estudo foi perceber se existe uma associação entre a HG e a infeção por *H. pylori*. A maioria dos estudos demonstraram que existe um risco aumentado de HG em mulheres infetadas com *H. pylori*. A heterogeneidade dos artigos incluídos foi elevada, no entanto os autores concluem que a infeção por *H. pylori* é um fator de risco a considerar no desenvolvimento de HG. Uma meta-análise mais recente mostrou que a infeção por *H. pylori* é muito mais frequente em grávidas com HG e que aumenta o seu risco em cerca de 3 vezes. Estes resultados são especialmente relevantes para mulheres com HG oriundas da Ásia, de África, ou da Oceânia (o risco de HG é cerca de 3.27, 12.38 e 10.93 vezes superior, respetivamente) (Li et al., 2015).

Sendo a infeção por *H. pylori* um fator de risco modificável, facilmente tratável e tão prevalente na população geral, a pesquisa e erradicação desta bactéria em mulheres com HG poderá ser uma abordagem de rotina a considerar (Li et al., 2015).

4.3.4. Outras doenças associadas a náuseas e vômitos

Num estudo realizado na Finlândia foi avaliada a relação entre HG e história pessoal e/ou familiar de náuseas e vômitos por outras causas (Lindström et al., 2023). Através de um questionário, os autores aferiram a história pessoal de náuseas em situações como cinetose (náuseas associadas ao movimento), enxaqueca, uso de anestésicos ou de contraceptivos orais.

Uma mulher que apresente uma história pregressa pessoal ou familiar de 1º grau de náuseas antes de engravidar tem um risco cerca de 2 a 3 vezes superior de ter um

quadro grave de náuseas e vômitos na gravidez. As náuseas associadas ao movimento (56%) e à enxaqueca (24.8%) foram as causas mais reportadas de náuseas pré-gestacionais. As náuseas associadas aos contraceptivos orais ou aos anestésicos no pós-operatório não foram praticamente reportadas por nenhum dos grupos, concluindo-se que não existe uma associação entre estes fatores e a HG. Poderá existir um mecanismo fisiopatológico comum entre a patologia do sistema vestibular, que cursa com náuseas e vômitos, e a HG. Os estrogénios têm um papel importante no mecanismo da enxaqueca e segundo este estudo, a enxaqueca está relacionada com o aumento do risco de HG. Assim, poderá ser razoável admitir que ambas as patologias partilham os estrogénios como fator de risco (Lindström et al., 2023).

4.3.5. História de alergias e tipo de dieta

Segundo Mullin et al. (2012), a história de alergias e de dieta restritiva prévias à gravidez, influenciam a duração da HG numa determinada gestação e possivelmente, a sua recorrência. As dietas sem lactose e vegetarianas são as mais frequentemente reportadas, com um risco 2.5 vezes superior de causar uma HG mais prolongada. Estes fatores de risco foram encontrados sobretudo em mulheres com história de HG que se prolongou até ao parto, em comparação com mulheres sem HG, ou com HG apenas até ao 2º trimestre. Nas mulheres de origem asiática, que já apresentam um risco superior de HG, existe uma tendência para exibirem intolerância à lactose e praticarem uma dieta restritiva por essa razão. Estas dietas restritivas também se associam a maior consumo de proteína à base de soja que, por sua vez, apresenta um conteúdo mais elevado em fitoestrogénios, cuja absorção pode aumentar os níveis circulantes de estrogénios (Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, 2018; Mullin et al., 2012).

A história de alergias está relacionada com a HG, duplicando o seu risco através de mecanismos comuns de libertação e ação de citocinas inflamatórias. Verifica-se um aumento do *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) durante a gravidez. Através do seu papel na regulação da libertação de β -hCG, o TNF- α poderá ser a citocina responsável pela sobre-estimulação desta via de ativação hormonal, que culmina numa HG. De forma a garantir que não existe rejeição do feto pelo sistema imunitário materno, existe um desvio fisiológico da resposta imunitária de células T *helper* tipo 1 (Th1) para células T

helper tipo 2 (Th2) durante a gravidez. Esta transição pode ser mais intensa em grávidas com HG, estando as células Th2 fortemente implicadas na fisiopatologia da doença alérgica imunomediada. As células Th2 produzem uma elevada quantidade de interleucina 4, que por sua vez também estimula a produção de β -hCG. A reconhecida eficácia dos corticosteroides em grávidas com sintomas de HG refratários à terapêutica de primeira linha, reforça esta ligação entre sistema imunitário/doença alérgica e HG. Outras doenças pré-gestacionais do foro imunológico, como asma ou diabetes mellitus tipo 1, também foram reconhecidas como possíveis fatores de risco para a HG (Mullin et al., 2012).

4.4. IMC materno pré-gestacional

Um IMC pré-gestacional baixo ou elevado pode estar relacionado com a gravidade dos sintomas hipereméticos, com a necessidade de internamento e com a duração do quadro numa determinada gravidez. Mullin et al. (2012) destacam que um IMC elevado se relaciona com um risco aumentado de prolongamento do quadro de HG após as 27 semanas, numa primeira gravidez ou numa gravidez subsequente. Dean (2014) e Kim et al. (2021) referem que um baixo peso pré-gestacional se associa a maior risco de hospitalização por HG (já que estas grávidas apresentam uma menor reserva calórica para compensar as perdas associadas aos vómitos e um maior risco de desnutrição) e que o excesso de peso ou obesidade pré-gestacionais estão relacionados com sintomas mais graves, possivelmente pela presença de um ambiente mais rico em estrogénios. Vários autores reportaram a existência de níveis aumentados de estrogénios em mulheres com HG. Os sintomas hipereméticos podem surgir através da sua ação hormonal, em conjunto com a progesterona e o GDF15 a nível do sistema gastrointestinal, provocando relaxamento do músculo liso, diminuição da pressão do esfíncter esofágico inferior e atraso do esvaziamento gástrico (Liu et al., 2022).

4.5. Tabagismo

Apesar de Fejzo et al. (2012) afirmarem que o tabagismo passivo aumenta o risco de HG, outros estudos concluem que os hábitos tabágicos durante a gravidez contribuem para uma redução do risco da doença de 40% a 60% (Kjeldgaard et al., 2017; Nurmi et al., 2018). Presume-se que este aspeto esteja relacionado com o efeito do

fumo do tabaco na placenta, inibindo o seu desenvolvimento saudável e diminuindo os níveis hormonais de GDF15 e de IGFBP7 (Nurmi et al., 2018). A literatura mais recente reporta a mesma conclusão, existindo um maior número de fumadoras no grupo de grávidas sem a doença. Contudo, as participantes deste estudo raramente apresentavam hábitos tabágicos no seu global (Lindström et al., 2023).

4.6. Idade materna

A literatura é controversa em relação ao impacto da idade materna no risco de HG. Vikanes et al. (2010) e Nijsten et al. (2021) não encontraram relação entre a idade materna e o risco de HG. Outros autores argumentam que a idade materna avançada confere menor risco, ao contrário do que se verifica numa gravidez durante a adolescência, em que o risco de HG é maior (Fejzo et al., 2008; Kjeldgaard et al., 2017; Zhang et al., 2011). Mullin et al. (2012) encontraram uma associação entre HG que dura toda a gravidez e idade materna mais jovem, em comparação com o grupo de mulheres que manifestaram sintomas até às 27 semanas de gestação, ou em comparação com o grupo sem HG. Fiaschi et al. (2016) também concluíram que em comparação com a faixa etária dos 30 aos 34 anos, as mulheres com idade abaixo dos 30 anos têm o dobro do risco de HG e de serem internadas mais do que uma vez pela doença. No entanto, este estudo não encontrou uma relação entre idade materna jovem e aumento do risco de recorrência. Por oposição, Nurmi et al. (2018) mostraram que grávidas com idade entre os 36 e os 40 anos têm um risco de recorrência de HG ligeiramente superior (1.45 vezes).

4.7. Paridade

Estudos iniciais não encontraram uma relação significativa entre a paridade e o risco de desenvolvimento de HG (Vikanes et al., 2010). Posteriormente, Fiaschi et al. (2016) concluíram que o risco de HG se reduz em cerca de 10% em múltiparas, em comparação com as nulíparas. Por outro lado, Nurmi et al. (2018), Kjeldgaard et al. (2017) e Lindström et al. (2023) reportaram, mais recentemente, que a HG foi mais diagnosticada no grupo de grávidas múltiparas, especialmente em grávidas com dois partos anteriores, em comparação com grávidas com apenas um parto anterior, podendo sugerir a existência de um risco cumulativo com o aumento da paridade. Apesar disto, as mulheres nulíparas apresentam uma maior tendência para serem

hospitalizadas por HG, provavelmente pelo facto de ser a primeira vez que apresentam a doença e por haver uma gestão menos atempada e eficaz da mesma (Kim et al., 2021).

4.8. Técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA)

Existem poucos estudos publicados que exploram o impacto das técnicas de PMA no risco de HG. Korevaar et al. (2015) reportaram que as mulheres que recorreram a técnicas de fertilização *in vitro* apresentavam níveis de β -hCG mais elevados, sendo que a ação desta hormona propicia o surgimento de sintomas hipereméticos. Nurmi et al. (2018) referem que o recurso a técnicas de PMA duplica o risco de recorrência de HG. Mais recentemente, a presença deste fator associou-se a uma redução de 23% na taxa de readmissão hospitalar, o que pode significar que os sintomas de HG não se prolongam por muito tempo nestas gestações. O facto de as gestações concebidas por PMA serem uma minoria nestes estudos, dificulta a análise do seu impacto na fisiopatologia da HG e não permite especificar que tipo de tratamento ou técnica tem uma repercussão maior nesta doença (Nurmi et al., 2022).

4.9. Gravidez única ou múltipla

Numa gravidez múltipla, o risco de HG duplica, independentemente do sexo fetal, associando-se a níveis mais elevados de β -hCG e a um risco 2.4 vezes superior de admissão hospitalar (Fiaschi et al., 2016; Kim et al., 2021; Shehmar et al., 2016).

4.10. Sexo fetal

Vários estudos relatam de forma consistente que a maioria dos recém-nascidos de mães com HG são do sexo feminino (Fejzo et al., 2012; Fiaschi et al., 2016; Kjeldgaard et al., 2017; Nurmi et al., 2018). O mecanismo que explica o aumento da recorrência da HG associado às técnicas de PMA, à gestação múltipla e à gravidez com feto do sexo feminino baseia-se nos níveis aumentados de β -hCG e de estrogénios circulantes, nestas situações (Nurmi et al., 2018). A β -hCG é libertada pelas células do sinciotrofoblasto, aumentando de forma exponencial ao longo do 1º trimestre. Os seus valores diminuem durante o 2º e 3º trimestres, o que coincide com a diminuição das queixas de náuseas e vómitos (Korevaar et al., 2015). No entanto, a literatura não é consensual quanto ao papel dos níveis de β -hCG no aparecimento e recorrência da HG. O estudo de Fiaschi et

al. (2016) demonstrou que uma gestação múltipla de fetos do sexo feminino confere um risco 2.4 vezes superior de HG, em comparação com uma gravidez múltipla de fetos do sexo masculino (2 vezes), o que suporta a teoria de que um ambiente abundante em estrogénios pode potenciar o desenvolvimento da doença.

4.11. Alterações cromossómicas fetais

Alguns autores referem a existência de um risco aumentado de HG quando o feto apresenta alterações cromossómicas como a trissomia 21 ou a triploidia. A idade materna pode ser um fator confundidor, sendo necessários mais estudos para esclarecer este aspeto (Fejzo et al., 2012; Machado & Fazenda, 2017; Zhang et al., 2011).

4.12. Doença trofoblástica gestacional

A doença trofoblástica gestacional (DTG) está relacionada com o aumento da incidência, recorrência e gravidade da HG. As náuseas e vômitos da gravidez e a HG associam-se, em parte, a níveis mais elevados de β -hCG e/ou a sobre-estimulação do seu recetor, sobretudo no 1º trimestre da gravidez, de forma semelhante ao que acontece na DTG (Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, 2018; Fejzo et al., 2008, 2011; Martins & Araújo, 2022; Shehmar et al., 2016; Zhang et al., 2011).

5. ACONSELHAMENTO MÉDICO NA HIPEREMESE GRAVÍDICA RECORRENTE

A probabilidade de recorrência de HG reportada na literatura varia entre 15% e 88%, o que para uma doença com impacto tão negativo para a gestante e para o feto, dificulta o aconselhamento médico e a tomada de decisão em relação a gestações futuras (Nijsten et al., 2021).

Muitos profissionais ainda transmitem a ideia de que a probabilidade de recorrência da HG é semelhante à da população geral. É essencial que todos os profissionais de saúde envolvidos na vigilância de grávidas saibam reconhecer os fatores de risco associados à recorrência desta doença. De facto, existe evidência de que a identificação das mulheres com risco de desenvolver HG e a elaboração de um plano atempado dos cuidados médicos podem reduzir a gravidade dos sintomas e a taxa de internamento hospitalar (Dean et al., 2017).

Sugestão de plano terapêutico multimodal precoce para a HG:

Estilo de vida e hábitos
IMC pré-gestacional normal.
Refeições pequenas e frequentes ao longo do dia, com alimentos ricos em hidratos de carbono e proteínas e pobres em gorduras.
Terapêutica profilática e suplementação
Piridoxina 10 mg, via oral, até 4 vezes/dia, iniciada antes do início da gravidez. Para a HG, está disponível apenas em combinação com outros fármacos: - Piridoxina + doxilamina + dicloverina (Nausefe®); - Piridoxina + doxilamina (Cariban®/Diclegis®): não comercializado em Portugal.
O <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> recomenda terapêutica anti-emética precoce com anti-histamínicos H ₁ , sugerindo o uso de: - Ciclizina 50 mg, via oral, 3 vezes/dia (Valoid®/Emoquil®); - Prometazina 25 mg, via oral, 4 vezes/dia (Phenergan®/Avomine®); Alternativa disponível em Portugal: Dimenidrinato 25 a 50 mg, via oral, 4 vezes/dia (Vomidrine®/Enjomin®/Draminal®).
Apoio psicossocial
Disponibilizar recursos de saúde mental e facilitar acesso a grupos de apoio, fundações ou <i>websites</i> criados com o objetivo de apoiar grávidas com esta doença.
Promover uma rede de apoio de família e amigos, instruindo-os sobre a doença.
Estabelecer um plano de cuidados adequado ao agregado familiar, selecionando uma pessoa de confiança para apoio no domicílio e no cuidado de outros filhos.
Sinais de alarme
Instruir a grávida nos sinais de deterioração da doença que devem motivar recurso aos cuidados de saúde (> 5 vômitos por dia, perda de peso > 5% do peso pré-gestacional, ingestão de fluidos < 500 ml por dia e débito urinário reduzido).

Adaptado de Dean (2014) e Meira & Henriques (2022)

Através de um questionário respondido por 71 mulheres que tiveram HG e recorreram à IVG, percebeu-se que 84% destas teriam prosseguido a gravidez se não tivessem a doença. A maioria das mulheres reportou sintomas “intoleráveis”. Ainda

existe muito estigma e culpabilidade em relação à IVG por HG. Muitas destas mulheres reportam que alguns médicos não lhes ofereceram aconselhamento adequado e se recusaram a prescrever fármacos como o ondansetron, ou corticosteroides, com a justificação de serem deletérios para o feto, apesar de fazerem parte das *guidelines* de tratamento da HG (Dean & Murphy, 2015). O'Hara (2017) refere que mulheres com HG recorrente que optaram pela IVG, tinham três vezes maior probabilidade de reportar que os profissionais de saúde foram indiferentes ao seu estado clínico ou não se aperceberam da gravidade da doença. As complicações mais temidas, como a encefalopatia de Wernicke, a síndrome de Mallory-Weiss ou a síndrome de Boerhaave, ocorrem principalmente quando a doença não é controlada e persiste no 2º e 3º trimestres. Este prolongamento da doença também tem significativo impacto familiar, laboral e no cuidado aos restantes filhos (Dean, 2014).

Perante uma recorrência da doença, a maioria das mulheres (44%) reportam sintomas mais leves. Destes 44%, metade associou esta diminuição da gravidade à instituição de terapêutica mais eficaz e precoce. O princípio da terapêutica precoce na HG é semelhante àquele que se usa em pessoas que reportam náuseas e vômitos associados ao movimento, cujo tratamento é iniciado antes da exposição ao *trigger*, ou em doentes oncológicos que iniciam terapêutica anti-emética profilática nos ciclos de quimioterapia. Uma vez que várias mulheres reportam sintomas de náuseas e vômitos graves numa fase muito precoce da gravidez, é importante planear a gestão da doença em pré-conceção. Mesmo que o profissional de saúde interaja com uma grávida com HG apenas no final da gestação, existe uma oportunidade única para informar a mulher que poderá realizar este acompanhamento precoce numa futura gravidez (Dean, 2014).

No estudo de O'Hara (2017), as mulheres reportaram tolerar melhor a doença numa gravidez com HG recorrente do que numa primeira gravidez hiperemética. Isto pode ser explicado pela existência de um maior apoio e conhecimento da doença por todos aqueles que rodeiam a grávida. Nestes casos existe uma prescrição precoce de anti-eméticos e uma maior confiança para percorrer as várias etapas terapêuticas quando necessário. Quando existe uma boa relação terapêutica, as grávidas sentem-se mais à vontade para partilhar a sua experiência passada com HG e transmitir quais os tratamentos mais eficazes, permitindo uma melhor gestão da doença (O'Hara, 2017).

6. CONCLUSÃO

Apesar da discrepância de valores observada na literatura, estudos recentes reportam um risco de recorrência de HG da ordem dos 20% a 30%. A existência de história prévia de HG é o fator mais importante na predição da recorrência. O risco aumenta também em grávidas com história familiar de HG, grávidas de origem africana ou asiática, com baixo peso ou obesidade pré-gestacional, gravidez múltipla, feto do sexo feminino, infecção por *H. pylori* ou em adolescentes. Por outro lado, o risco de HG diminui em grávidas com hábitos tabágicos. Existem ainda fatores genéticos que poderão orientar o futuro no que diz respeito a novos biomarcadores da doença e a terapêuticas dirigidas. A utilização da definição de consenso internacional para a HG elaborada recentemente, poderá ajudar a reduzir a elevada heterogeneidade dos estudos. O conhecimento dos fatores de risco associados à HG auxilia os médicos na identificação de mulheres em risco que beneficiam da elaboração de um plano interventivo precoce na fase pré-concepcional ou nas primeiras semanas da gravidez. Este deve incluir um estilo de vida saudável, medidas dietéticas gerais, monitorização apertada dos sintomas, instituição de terapêutica profilática e promoção de uma rede de apoio psicossocial. Esta estratégia multimodal mostrou diminuir a morbidade associada à HG e a experiência traumática das grávidas, promovendo uma menor interferência desta complicação no projeto reprodutivo destas mulheres.

7. AGRADECIMENTOS

Ao concluir este trabalho, que representa o culminar de vários meses de muita pesquisa, esforço, aprendizagem e crescimento pessoal, não podia deixar de agradecer, em primeiro lugar, à Dr.^a Luísa Pinto pela sua excelente orientação, disponibilidade, paciência e apoio em todas as etapas. A sua dedicação à Obstetrícia e ao ensino médico pré-graduado é verdadeiramente inspiradora, o que contribuiu para despertar o meu interesse em realizar o Trabalho Final de Mestrado nesta área.

Finalmente, quero agradecer à minha família e amigos pelo apoio incondicional durante a realização deste trabalho e ao longo destes longos e maravilhosos 6 anos de Medicina.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. (2018). ACOG Practice Bulletin No. 189 Summary: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 131(1). https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2018/01000/acog_practice_bulletin_no__189_summary__nausea_and.33.aspx
- Dean, C. (2014). Helping women prepare for hyperemesis gravidarum. *British Journal of Midwifery*, 22(12), 847–852. <https://doi.org/10.12968/bjom.2014.22.12.847>
- Dean, C., Bannigan, K., O'Hara, M., Painter, R., & Marsden, J. (2017). Recurrence rates of hyperemesis gravidarum in pregnancy: a systematic review protocol. In *JB I database of systematic reviews and implementation reports* (Vol. 15, Issue 11, pp. 2659–2665). <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-2016-003271>
- Dean, C., Bruin, C. M., O'Hara, M. E., Roseboom, T. J., Leeflang, M. M., Spijker, R., & Painter, R. C. (2020). The chance of recurrence of hyperemesis gravidarum: A systematic review. In *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology: X* (Vol. 5). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100105>
- Dean, C., & Murphy, C. (2015). I could not survive another day: Improving treatment and tackling stigma: lessons from women's experiences of abortion for severe pregnancy sickness. *London: Pregnancy Sickness Support and BPAS*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.5055.3847>
- Fassett, M. J., Peltier, M. R., Lopez, A. H., Chiu, V. Y., & Getahun, D. (2023). Hyperemesis Gravidarum: Risk of Recurrence in Subsequent Pregnancies. *Reproductive Sciences*, 30(4), 1198–1206. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01078-8>
- Fejzo, M. S., Arzy, D., Tian, R., Macgibbon, K. W., & Mullin, P. M. (2018). Evidence GDF15 Plays a Role in Familial and Recurrent Hyperemesis Gravidarum. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 78(9), 866–870. <https://doi.org/10.1055/a-0661-0287>
- Fejzo, M. S., Ching, C. Y., Schoenberg, F. P., Macgibbon, K., Romero, R., Goodwin, T. M., & Mullin, P. M. (2012). Change in paternity and recurrence of hyperemesis gravidarum. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 25(8), 1241–1245. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.632039>

- Fejzo, M. S., Ingles, S. A., Wilson, M., Wang, W., MacGibbon, K., Romero, R., & Goodwin, T. M. (2008). High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, *141*(1), 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.07.003>
- Fejzo, M. S., Macgibbon, K. W., Romero, R., Goodwin, T. M., & Mullin, P. M. (2011). Recurrence Risk of Hyperemesis Gravidarum. *Journal of Midwifery and Women's Health*, *56*(2), 132–136. <https://doi.org/10.1111/j.1542-2011.2010.00019.x>
- Fejzo, M. S., Sazonova, O. V., Sathirapongsasuti, J. F., Hallgrímsdóttir, I. B., Vacic, V., MacGibbon, K. W., Schoenberg, F. P., Mancuso, N., Slamon, D. J., Mullin, P. M., Agee, M., Alipanahi, B., Auton, A., Bell, R. K., Bryc, K., Elson, S. L., Fontanillas, P., Furlotte, N. A., Hinds, D. A., ... Wilson, C. H. (2018). Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nature Communications*, *9*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03258-0>
- Fiaschi, L., Nelson-Piercy, C., & Tata, L. J. (2016). Hospital admission for hyperemesis gravidarum: A nationwide study of occurrence, reoccurrence and risk factors among 8.2 million pregnancies. *Human Reproduction*, *31*(8), 1675–1684. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew128>
- Geeganage, G., Iturrino, J., Shainker, S. A., Ballou, S., Rangan, V., & Nee, J. (2023). Emergency department burden of hyperemesis gravidarum in the United States from 2006 to 2014. *AJOG Global Reports*, *3*(1). <https://doi.org/10.1016/j.xagr.2023.100166>
- Grjibovski, A. M., Vikanes, Å., Stoltenberg, C., & Magnus, P. (2008). Consanguinity and the risk of hyperemesis gravidarum in Norway. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *87*(1), 20–25. <https://doi.org/10.1080/00016340701709273>
- Grooten, I. J., Koot, M. H., van der Post, J. A. M., Bais, J. M. J., Ris-Stalpers, C., Naaktgeboren, C., Bremer, H. A., van der Ham, D. P., Heidema, W. M., Huisjes, A., Kleiverda, G., Kuppens, S., van Laar, J. O. E. H., Langenveld, J., van der Made, F., van Pampus, M. G., Papatsonis, D., Pelinck, M.-J., Pernet, P. J., ... Painter, R. C. (2017). Early enteral tube feeding in optimizing treatment of hyperemesis gravidarum: the Maternal and Offspring outcomes after Treatment of HyperEmesis by Refeeding

- (MOTHER) randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(3), 812–820. <https://doi.org/https://doi.org/10.3945/ajcn.117.158931>
- Grooten, I. J., Roseboom, T. J., & Painter, R. C. (2015). Barriers and challenges in hyperemesis gravidarum research. In *Nutrition and Metabolic Insights* (Vol. 8, pp. 33–39). Libertas Academica Ltd. <https://doi.org/10.4137/NMI.S29523>
- Havnen, G., Truong, M., Do, M.-L. H., Heitmann, K., Holst, L., & Nordeng, H. (2019). Women’s perspectives on the management and consequences of hyperemesis gravidarum – a descriptive interview study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 37(1), 30–40. <https://doi.org/10.1080/02813432.2019.1597467>
- Hyperemesis Research Foundation. (2022). *Clinical Tools*. <https://www.hyperemesis.org>
- Jansen, L. A. W., Koot, M. H., van’t Hooft, J., Dean, C. R., Bossuyt, P. M. M., Ganzevoort, W., Gauw, N., Van der Goes, B. Y., Rodenburg, J., Roseboom, T. J., Painter, R. C., & Grooten, I. J. (2021). The windsor definition for hyperemesis gravidarum: A multistakeholder international consensus definition. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 266, 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.09.004>
- Kim, H. Y., Cho, G. J., Kim, S. Y., Lee, K. M., Ahn, K. H., Han, S. W., Hong, S. C., Ryu, H. M., Oh, M. J., Kim, H. J., & Kim, S. C. (2021). Pre-pregnancy risk factors for severe hyperemesis gravidarum: Korean population based cohort study. *Life*, 11(1), 1–8. <https://doi.org/10.3390/life11010012>
- Kjeldgaard, H. K., Eberhard-Gran, M., Benth, J. Š., Nordeng, H., & Vikanes, Å. V. (2017). History of depression and risk of hyperemesis gravidarum: a population-based cohort study. *Archives of Women’s Mental Health*, 20(3), 397–404. <https://doi.org/10.1007/s00737-016-0713-6>
- Kjeldgaard, H. K., Vikanes, Å., Benth, J. Š., Junge, C., Garthus-Niegel, S., & Eberhard-Gran, M. (2019). The association between the degree of nausea in pregnancy and subsequent posttraumatic stress. *Archives of Women’s Mental Health*, 22(4), 493–501. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0909-z>
- Korevaar, T. I. M., Steegers, E. A. P., de Rijke, Y. B., Schalekamp-Timmermans, S., Visser, W. E., Hofman, A., Jaddoe, V. W. V., Tiemeier, H., Visser, T. J., Medici, M., & Peeters, R. P. (2015). Reference ranges and determinants of total hCG levels during

- pregnancy: the Generation R Study. *European Journal of Epidemiology*, 30(9), 1057–1066. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0039-0>
- Li, L., Li, L., Zhou, X., Xiao, S., Gu, H., & Zhang, G. (2015). Helicobacter pylori infection is associated with an increased risk of hyperemesis gravidarum: A meta-analysis. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/278905>
- Lindström, V. S., Laitinen, L. M., Nurmi, J. M. A., Koivisto, M. A., & Polo-Kantola, P. (2023). Hyperemesis gravidarum: Associations with personal and family history of nausea. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 102(9), 1176–1182. <https://doi.org/10.1111/aogs.14629>
- Liu, C., Zhao, G., Qiao, D., Wang, L., He, Y., Zhao, M., Fan, Y., & Jiang, E. (2022). Emerging Progress in Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum: Challenges and Opportunities. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.809270>
- London, V., Grube, S., Sherer, D. M., & Abulafia, O. (2017). Hyperemesis gravidarum: A review of recent literature. In *Pharmacology* (Vol. 100, Issues 3–4, pp. 161–171). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000477853>
- Machado, M. H., & Fazenda, E. (2017). Patologia gastroenterológica na gravidez. In L. Mendes da Graça (Ed.), *Medicina Materno-Fetal* (5th ed., pp. 483–485). Lidel.
- Magtira, A., Paik Schoenberg, F., MacGibbon, K., Tabsh, K., & Fejzo, M. S. (2015). Psychiatric factors do not affect recurrence risk of hyperemesis gravidarum. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 41(4), 512–516. <https://doi.org/10.1111/jog.12592>
- Mărginean, C. D., Mărginean, C. O., & Meliț, L. E. (2022). Helicobacter pylori-Related Extraintestinal Manifestations—Myth or Reality. In *Children* (Vol. 9, Issue 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/children9091352>
- Martins, I., & Araújo, C. (2022). Doença trofoblástica gestacional. In D. Ayres de Campos & L. Pinto (Eds.), *Protocolos de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal* (1st ed., pp. 42–46). Lidel.
- McCarthy, F. P., Khashan, A. S., North, R. A., Moss-Morris, R., Baker, P. N., Dekker, G., Poston, L., & Kenny, L. C. (2011). A prospective cohort study investigating

- associations between hyperemesis gravidarum and cognitive, behavioural and emotional well-being in pregnancy. *PLoS ONE*, 6(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027678>
- McCarthy, F. P., Lutomski, J. E., & Greene, R. A. (2014). Hyperemesis gravidarum: Current perspectives. In *International Journal of Women's Health* (Vol. 6, Issue 1, pp. 719–725). <https://doi.org/10.2147/IJWH.S37685>
- Meira, A., & Henriques, A. (2022). Hiperemese gravídica. In D. Ayres de Campos & L. Pinto (Eds.), *Protocolos de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal* (1st ed., pp. 47–49). Lidel.
- Mullin, P. M., Ching, C., Schoenberg, F., MacGibbon, K., Romero, R., Goodwin, T. M., & Fejzo, M. S. (2012). Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 25(6), 632–636. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.598588>
- Nijsten, K., Dean, C., van der Minnen, L. M., Bais, J. M. J., Ris-Stalpers, C., van Eekelen, R., Bremer, H. A., van der Ham, D. P., Heidema, W. M., Huisjes, A., Kleiverda, G., Kuppens, S. M., van Laar, J. O. E. H., Langenveld, J., van der Made, F., Papatsonis, D., Pelinck, M. J., Pernet, P. J., van Rheenen-Flach, L., ... Painter, R. C. (2021). Recurrence, postponing pregnancy, and termination rates after hyperemesis gravidarum: Follow up of the MOTHER study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 100(9), 1636–1643. <https://doi.org/10.1111/aogs.14197>
- Nurmi, M., Rautava, P., Gissler, M., Vahlberg, T., & Polo-Kantola, P. (2018). Recurrence patterns of hyperemesis gravidarum. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(5), 469.e1-469.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.08.018>
- Nurmi, M., Rautava, P., Gissler, M., Vahlberg, T., & Polo-Kantola, P. (2022). Readmissions due to hyperemesis gravidarum: a nation-wide Finnish register study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 306(5), 1519–1529. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06448-w>
- O'Hara, M. (2017). Experience of hyperemesis gravidarum in a subsequent pregnancy. *MIDIRS Midwifery Digest*, 27(3), 309–318.
- Reis de Carvalho, C., Centeno, M., Coelho Gomes, A., & Alexandre, M. I. (2022). Hipo e hipertiroidismo. In D. Ayres de Campos & L. Pinto (Eds.), *Protocolos de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal* (1st ed., pp. 166–169). Lidel.

- Sandven, I., Abdelnoor, M., Nesheim, B., & Melby, K. K. (2009). Helicobacter pylori infection and hyperemesis gravidarum: A systematic review and meta-analysis of case-control. In *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (Vol. 88, Issue 11, pp. 1190–1200). <https://doi.org/10.3109/00016340903284927>
- Shehmar, M., MacLean, M., Nelson-Piercy, C., Gadsby, R., O'Hara, M., & Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2016). The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum. *RCOG: Green-Top Guideline No. 69*.
- Trogstad, L. I. S., Stoltenberg, C., Magnus, P., Skjærven, R., & Irgens, L. M. (2005). Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112(12), 1641–1645. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00765.x>
- Vikanes, Å., Skjærven, R., Grijibovski, A. M., Gunnes, N., Vangen, S., & Magnus, P. (2010). Recurrence of hyperemesis gravidarum across generations: Population based cohort study. *BMJ (Online)*, 340(7755), 1071. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2050>
- World Health Organization. (2019). O21 Excessive vomiting in pregnancy. In *International statistical classification of diseases and related health problems* (10th ed.). <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/O21>
- World Health Organization. (2024). JA60 Excessive vomiting in pregnancy. In *International statistical classification of diseases and related health problems* (11th ed.). <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#1745892781>
- Zhang, Y., Cantor, R. M., MacGibbon, K., Romero, R., Goodwin, T. M., Mullin, P. M., & Fejzo, M. S. (2011). Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 204(3), 230.e1-230.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.09.018>