

Hyperemesis gravidarum: Recurrence and associated risk factors

Hiperemese gravídica: Recorrência e fatores de risco associados

Sofia Rodrigues Catarino¹, Luísa Pinto¹

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Abstract

Hyperemesis gravidarum is the most severe form of nausea and vomiting during pregnancy and the leading cause of hospitalization in the first half of pregnancy. Studies report a wide range of recurrence, associated with several risk factors, the most relevant being a personal or family history of the condition. This review aims to assess the recurrence rate of hyperemesis gravidarum and to describe the associated risk factors. This knowledge can improve counseling and enable early therapeutic interventions, thereby impacting maternal experience, maternal and fetal outcomes, and the planning of future pregnancies.

Keywords: Hyperemesis gravidarum; Vomiting; Pregnancy; Recurrence.

Resumo

A hiperemese gravídica é a expressão mais grave do quadro de náuseas e vômitos na gravidez e a principal causa de hospitalização na primeira metade da gestação. Os estudos descrevem uma probabilidade de recorrência variável, associada a diferentes fatores de risco, sendo o mais relevante uma história pessoal ou familiar desta condição clínica. Esta revisão propõe-se a analisar a taxa de recorrência da hiperemese gravídica e descrever os fatores de risco envolvidos. Este conhecimento pode melhorar o aconselhamento e permitir intervenções terapêuticas precoces, influenciando a experiência materna, os desfechos materno-fetais e o planeamento de futuras gestações.

Palavras-chave: Hiperemese gravídica; Vômitos; Gravidez; Recorrência.

INTRODUÇÃO

As náuseas e os vômitos são sintomas frequentes na gravidez, afetando cerca de 70% das mulheres, com 18% destas a necessitarem de tratamento farmacológico^{1,2}. A hiperemese gravídica (HG) é a expressão mais grave e persistente deste quadro clínico; tem geralmente início nas primeiras 9 semanas de gestação e associa-se a cetonúria e a perda ponderal superior a 5% do peso pré-gestacional. Trata-se de um

diagnóstico de exclusão, frequentemente associado a alterações laboratoriais, principalmente hidroeletrólíticas e tireoideias^{3,4}. Não existem biomarcadores específicos e os critérios de diagnóstico variam entre estudos⁵.

A incidência de HG varia entre 0,3% e 3%, sendo esta amplitude influenciada pela falta de uniformização dos critérios de diagnóstico e pela diversidade étnica das populações analisadas^{6,7}. Mulheres asiáticas ou afroamericanas têm maior risco de desenvolver HG^{8,9}. Nos Estados Unidos da América, esta entidade traduz-se em cerca de 285.000 internamentos anuais, com um custo mínimo de 200 milhões de dólares, sendo a principal causa de internamento na primeira

1. Serviço de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução, ULSSM. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

metade da gravidez e a segunda causa, a seguir à ameaça de parto pré-termo, na restante gravidez^{6,10,11}. Em Portugal, não há dados sobre a sua incidência ou sobre os custos associados.

A fisiopatologia da HG permanece indefinida. Trata-se, provavelmente, de uma doença multifatorial, envolvendo fatores genéticos, hormonais e ambientais⁹.

O tratamento baseia-se em fármacos antieméticos e fluidoterapia, mas muitas vezes estas medidas são insuficientes para controlar os sintomas e restaurar a qualidade de vida¹². Os critérios de internamento incluem desidratação, perda de peso grave, alterações analíticas significativas e falência do tratamento com antieméticos orais e medidas dietéticas³. Algumas grávidas não são corretamente diagnosticadas, pelo que não recebem o tratamento adequado⁷.

A HG pode ter um impacto profundo na saúde mental e física da mulher⁵. Sem qualquer intervenção clínica, a grávida pode apresentar complicações raras como: encefalopatia de Wernicke, síndrome de Malloory-Weiss, rutura esofágica, ou falência hepatorrenal^{3,13}. Existe um risco superior de complicações fetais e neonatais, incluindo baixo peso ao nascer (12,5%), restrição de crescimento fetal (28%), prematuridade (32%) e atraso no neurodesenvolvimento (risco 3,28 vezes superior)¹⁴⁻¹⁷. Em casos graves ou recorrentes, a HG pode motivar o pedido de interrupção médica da gravidez^{4,12,18}.

A probabilidade de recorrência da HG varia entre 15% e 88%, traduzindo uma enorme heterogeneidade entre estudos^{12,19}. Um terço das múltiparas internadas por HG relataram ter tido a mesma situação numa gravidez anterior²⁰. Uma maior precisão do risco de recorrência e a clarificação dos fatores de risco associados, poderá melhorar a qualidade do aconselhamento médico, promovendo uma tomada de decisão mais informada sobre futuras gestações^{13,18}.

Neste sentido, realizou-se uma revisão da literatura com o objetivo de avaliar a probabilidade de recorrência da HG, clarificar os fatores pessoais, genéticos e ambientais relacionados com essa recorrência e discutir a elevada heterogeneidade metodológica dos estudos publicados, nomeadamente no que respeita aos critérios diagnósticos e aos desenhos metodológicos.

METODOLOGIA

Foi efetuada uma pesquisa na base de dados MEDLINE via PubMed, com recurso as palavras-chave: *hyperemesis gravidarum*, *vomiting*, *pregnancy*, *recurrence*. Foram considerados 46 artigos publicados entre janeiro de 2004 e janeiro de 2024, escritos em inglês.

VARIABILIDADE DOS CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Apesar da baixa prevalência da HG na primeira gravidez, a sua recorrência pode variar entre 15% e 88%, resultando esta amplitude, em parte, das diferenças nos critérios de diagnóstico⁹.

O *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* define HG como náuseas e vômitos prolongados, perda de peso superior a 5% e desequilíbrio hidroeletrólítico²¹, enquanto o *American College of Obstetricians and Gynecologists* inclui a cetonúria²², embora esta não esteja associada a maior gravidade clínica^{23,24}. O *International Classification of Diseases – 10th Revision* (ICD-10) distingue “HG ligeira” (O21.0), de formas com distúrbio metabólico associado (O21.1)²⁵. A 11.ª revisão do ICD detalha ainda mais estes critérios, incluindo a resposta ao tratamento com medidas dietéticas e antieméticos na classificação de “HG com distúrbio metabólico”²⁶. Alguns autores consideram a necessidade de fluidoterapia endovenosa como critério diagnóstico^{10,13,14}, o que pode excluir casos ligeiros ou recorrentes, em que as grávidas procedem à auto-gestão desta condição clínica²⁷.

Em 2021, um grupo de investigadores holandeses propôs uma definição internacional: náuseas e vômitos graves com início antes das 16 semanas, incapacidade de ingestão de alimentos/líquidos e limitação funcional, com desidratação como critério não obrigatório⁵.

A HG é uma entidade distinta das náuseas e vômitos da gravidez, devido à sua maior gravidade e impacto clínico, pelo que não devem ser confundidas. Nas duas últimas décadas, a investigação sobre a 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 sobre o quadro ligeiro de náuseas e vômitos da gravidez²⁰.

QUADRO I. FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À RECORRÊNCIA DE HG MAIS FREQUENTEMENTE REPORTADOS NA LITERATURA.**Antes da gravidez**

História pessoal de HG
 História familiar de HG
 Origem étnica
 Fatores genéticos hormonais
 Doenças crônicas maternas
 Índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional

Durante a gravidez

Idade materna
 Paridade
 Recurso a técnicas de procriação medicamente assistida (PMA)
 Gestação única ou múltipla
 Sexo fetal

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À PRIMEIRA OCORRÊNCIA E RECORRÊNCIA DE HG**Antecedentes de hiperemese gravídica**

A história prévia de HG constitui o principal fator de risco para recorrência⁹. Esta informação é essencial para um aconselhamento adequado²⁷.

Num estudo populacional norueguês foi identificada uma probabilidade de recorrência de 15,2% em mulheres com história de HG, em contraste com uma incidência de 0,8% de primeira ocorrência obtidos em mulheres sem antecedentes desta condição²⁰.

Através de um inquérito *online* realizado em 2011, um grupo de investigadores reportaram uma probabilidade de recorrência de 81%⁷, embora a pequena amostra do estudo e o possível viés de seleção e de memória das grávidas limitem a sua generalização²⁷.

Em 2015, outro estudo descreveu um risco de recorrência de 71% numa população de 108 mulheres com história de HG tratada com fluidoterapia a nível hospitalar na primeira gravidez¹³.

Em contraste com os resultados anteriores, um estudo encontrou um risco de recorrência de 26%, através da consulta de registos clínicos de mais de 5 milhões de gestações no Reino Unido²⁸. Das mulheres que apresentaram HG (1.º episódio ou recorrência), 72% tiveram um internamento, 17% registaram dois internamentos e 11% foram internadas três ou mais vezes. A maioria das admissões hospitalares (71%) ocorreu no 1.º trimestre (com um pico às 8 semanas de gestação), seguido de 25% no 2.º trimestre e de 4% no 3.º trimestre. Estes achados mostram o impacto desta patologia nos cuidados de saúde, o qual poderia ser reduzido com medidas preventivas²⁸.

Em dois estudos finlandeses, de 2018 e 2022, foram observadas probabilidades de recorrência de 24% e 22%, respetivamente, sem aumento da recorrência a cada gravidez subsequente^{27,29}.

Uma revisão sistemática recente identificou um risco de recorrência entre 15% e 81%, mas a elevada heterogeneidade dos estudos incluídos impediu a realização de uma meta-análise^{18,19}. A utilização de códigos ICD-10, em alguns estudos, poderá comprometer a identificação dos casos mais graves de HG¹⁹.

No seguimento do estudo MOTHER, foi realizado um inquérito *online* que revelou uma recorrência de HG de 88%¹⁹. Das participantes, 40% adiaram uma nova gravidez por receio de recorrência da doença, uma mulher realizou interrupção médica da gravidez e 23% consideraram essa opção. Apesar do viés de seleção e da amostra de pequenas dimensões, os critérios de inclusão conferem maior validade externa face a estudos anteriores.

Num estudo retrospectivo publicado em 2023, baseado em registos clínicos, observou-se um risco de recorrência de HG de 23,8% no grupo com história prévia de HG, em contraste com um risco de primeira ocorrência de 3,4% no grupo sem antecedentes da condição⁹. Entre as participantes com HG prévia, a recorrência foi mais frequente nas mulheres diagnosticadas no 1.º trimestre, naquelas com múltiplas gestações afetadas e nas que necessitaram de hospitalização. Adicionalmente, a ocorrência de HG em duas gestações consecutivas associou-se a um aumento do risco de 30 vezes numa terceira gravidez, mostrando um potencial risco cumulativo, em contraste com alguns estudos anteriores²⁷.

Os estudos baseados em registos clínicos tendem a subestimar a recorrência, ao excluirmos casos geridos

QUADRO II. SUGESTÃO DE PLANO TERAPÊUTICO MULTIMODAL PRECOCE PARA A HG^{3,42}.

Estilo de vida	IMC	IMC pré-gestacional normal.
	Refeições	Pequenas e frequentes, ricas em hidratos de carbono e proteínas e pobres em gorduras.
Terapêutica profilática e farmacológica	Piridoxina	10 mg oral até 4x/dia, iniciada de preferência antes da gravidez
	Combinações farmacológicas	Piridoxina + doxilamina + dicloverina (Nausefe®); Piridoxina + doxilamina (Bonjesta®).
	Anti-histamínicos H ₁	Ciclizina 50 mg oral 3x/dia (Valoid®/ Emoquil®); Prometazina 25 mg oral 4x/dia (Phenergan®/Avomine®); Alternativa em Portugal: Dimenidrinato 25-50 mg oral 4x/dia (Vomidrine®/Enjomin®/Draminal®).
Apoio psicossocial	Recursos de saúde mental	Disponibilizar acesso a grupos de apoio e fundações.
	Rede de apoio familiar	Instruir familiares sobre a doença e estabelecer plano de cuidados, selecionando uma pessoa de confiança para apoio.
Sinais de alarme	Monitorização e recurso urgente a cuidados de saúde	>5 vômitos/dia, perda de peso >5% do peso pré-gestacional, ingestão de líquidos <500 ml/dia e débito urinário reduzido.

em ambulatório. Já os estudos por inquérito podem sobrestimar este risco, devido ao viés de memória e seleção³⁰. Ainda assim, todos apontam a história prévia de HG como o principal preditor de recorrência.

HISTÓRIA FAMILIAR

A HG associa-se a fatores genéticos e familiares. É mais comum em ambas as gêmeas monozigóticas do que nas dizigóticas^{10,13,31}, e a existência de casos de HG em gêmeas monozigóticas criadas separadamente reforçam esta base genética³². O risco também é significativamente maior em irmãs e filhas de mulheres com história de HG^{32,33}.

Estudos populacionais e inquéritos *online* confirmam a existência de uma maior prevalência familiar, sobretudo em familiares de 1.º grau, com recorrência proporcional à gravidade do quadro clínico⁸.

A literatura apresenta resultados contraditórios relativamente à influência genética paterna, sendo necessários mais estudos para esclarecer este contributo^{7,10,20}.

ÉTNIA E CONSANGUINIDADE

A etnia materna pode influenciar o risco de HG. Em

comunidades imigrantes na Noruega, o risco é 3,7 vezes mais elevado em mulheres paquistanesas, em comparação com mulheres norueguesas³⁴. Uma vez que na comunidade paquistanesa se verificou a existência de relações consanguíneas em cerca de 47% das mulheres, este fator foi testado como possível fator contributivo, mas o risco de HG foi semelhante^{33,34}. Num estudo americano, o risco de recorrência foi maior em mulheres afroamericanas (34,3%), face a asiáticas (23,4%), hispânicas (22,4%) e caucasianas (22,3%)⁹.

Não é possível excluir a hipótese de que fatores ambientais possam ter implicações na incidência de HG, uma vez que mulheres da mesma família partilham geralmente o mesmo ambiente e estilo de vida³³.

GENES GDF15 E IGFBP7

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 GDF15 suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias e regula o comportamento alimentar, atingindo expressão máxima no trofoblasto nos primeiros dois trimestres da gravidez. Níveis elevados estão associados a HG grave e à caquexia oncológica, a qual por sua vez se expressa de forma semelhante à HG, através de

náuseas refratárias ao tratamento e de perda de peso considerável^{2,14}. Alguns polimorfismos do gene do GDF15 em mulheres com HG associam-se a maior expressão hormonal e risco de recorrência¹⁴.

O IGFBP7 também foi destacado como relevante em estudos de associação do genoma completo realizado em mulheres com história de HG. Esta proteína está implicada na decidualização, placentação e, possivelmente, na gravidade das náuseas e vômitos pelo seu papel nos mecanismos da caquexia².

ANTECEDENTES MATERNOS

Patologia psiquiátrica

Historicamente, a HG era associada a doenças psiquiátricas, como “forma inconsciente de rejeição da gravidez”, porém, essas teorias nunca foram validadas^{6,13,33}. Embora fatores psicológicos sejam frequentemente apontados como uma possível etiologia em diagnósticos de exclusão como a HG, a perturbação depressiva não parece ser um fator de risco importante para o desenvolvimento de HG³⁵. Contudo, a HG pode desencadear sintomas depressivos e ansiosos em mulheres previamente saudáveis³⁶. A literatura conclui que doenças psiquiátricas diagnosticadas antes ou após a gravidez com HG não aumentam a recorrência de HG numa gravidez futura¹³.

Alterações da função tiroideia

Existem alterações fisiológicas da função tiroideia durante a gravidez, como o aumento da produção de triiodotironina e tiroxina³⁷. No 1.º trimestre, pode surgir uma tirototoxicose transitória induzida pela fração β da hormona gonadotrofina coriônica humana (β -hCG), que mimetiza a hormona estimulante da tireóide e tem um efeito estimulante nos recetores da tireóide^{1,3}. O hipertireoidismo deve ser considerado no diagnóstico diferencial de náuseas e vômitos persistentes²².

A disfunção tiroideia também foi relacionada com a sobreexpressão do gene do recetor de rianodina 2, localizado no centro do vômito; suspeita-se que mutações neste gene possam aumentar o risco de HG. Apesar de existirem várias teorias que tentam relacionar as alterações tiroideias com a HG, não é claro se estas al-

terações são causa ou consequência desta entidade clínica¹.

Infeção por *Helicobacter pylori*

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria gram-negativa associada a gastrite crónica e úlcera péptica. É adquirida geralmente antes da gravidez, podendo permanecer latente e assintomática ao longo da vida adulta, na ausência de tratamento^{38,39}.

Diversos estudos e meta-análises demonstram uma associação entre *H. pylori* e risco aumentado de HG, embora o mecanismo exato não esteja esclarecido^{1,38,40}. Alterações hormonais e imunitárias da gravidez podem reativar a infeção³⁸. A hiperemese é mais grave quanto maior a concentração de *H. pylori* numa amostra de epitélio gástrico¹. A literatura também reporta casos de grávidas que referiram alívio das náuseas e vômitos após antibioterapia para esta infeção³⁸. Uma meta-análise de 2015 mostra que a infeção por *H. pylori* triplica o risco de HG. 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 considerar³⁸.

IMC PRÉ-GESTACIONAL

Um IMC pré-gestacional baixo ou elevado pode influenciar a gravidade e duração da HG. Um IMC elevado está associado ao prolongamento da HG após as 27 semanas⁴¹. Excesso de peso ou obesidade associam-se a sintomas mais graves, possivelmente devido a um ambiente mais rico em estrogénios. Estes, tal como a progesterona e o GDF15, interferem na motilidade gastrointestinal e favorecem os sintomas de HG¹. Por outro lado, o baixo peso pré-gestacional aumenta o risco de hospitalização, pela menor reserva calórica e maior risco de desnutrição^{42,43}.

IDADE MATERNA

O impacto da idade materna no risco de HG permanece controverso. Alguns estudos não identificaram qualquer associação^{19,33}, enquanto outros indicam

maior risco de HG em adolescentes e menor risco em mulheres com idade materna avançada^{8,32,35}. A existência de HG até ao parto parece estar associada a idades mais jovens⁴¹. Mulheres com menos de 30 anos têm o dobro do risco de HG e de serem internadas por esta causa²⁸, embora o risco de recorrência da doença seja superior, em cerca de 1.45 vezes, entre os 36 e os 40 anos²⁷.

PARIDADE

Estudos iniciais não identificaram uma associação entre paridade e risco de HG³³. Contudo, estudos mais recentes mostraram maior prevalência de HG em múltiparas, sobretudo com dois partos prévios, sugerindo a existência de risco cumulativo com a paridade^{27,35,44}. As nulíparas parecem ter maior probabilidade de internamento, provavelmente pelo facto de ser a primeira vez que têm HG, havendo uma gestão menos atempada e eficaz da mesma⁴³.

TÉCNICAS DE PROcriação Medicamente Assistida (PMA)

Existem poucos estudos publicados sobre o impacto das técnicas de PMA no risco de HG. A fertilização *in vitro* associa-se a níveis mais elevados de β -hCG, o que propicia o surgimento de sintomas hipereméticos⁴⁵. A PMA duplica o risco de recorrência de HG²⁷, mas pode reduzir a readmissão hospitalar em 23%, o que pode significar que os sintomas de HG não se prolongam por muito tempo. A escassez de casos de HG pós-PMA na literatura limita as conclusões sobre o seu impacto fisiopatológico e não permite especificar que tipo de tratamento ou técnica tem uma repercussão maior nesta doença²⁹.

GRAVIDEZ ÚNICA OU MÚLTIPLA

Numa gravidez múltipla, o risco de HG duplica, independentemente do sexo fetal, e o risco de admissão hospitalar é 2,4 vezes superior. Este facto poderá estar associado aos níveis mais elevados de β -hCG e de es-

trogénios na gravidez múltipla, o que pode aumentar o risco de HG^{21,28,43}.

SEXO FETAL

Estudos mostram que a maioria dos fetos de mães com HG são do sexo feminino^{10,27,28,35}. A gravidez com feto do sexo feminino também se associa a níveis elevados de β -hCG e estrogénios^{27,45}. Uma gestação múltipla de fetos do sexo feminino confere um risco 2,4 vezes superior de HG, o que suporta a teoria de um ambiente rico em estrogénios poder potenciar o desenvolvimento da doença²⁸.

ACONSELHAMENTO MÉDICO NA HIPEREMESE GRAVÍDICA RECORRENTE

A probabilidade de recorrência da HG varia entre 15% e 88%, o que dificulta o aconselhamento médico e a tomada de decisão em relação a gestações futuras¹⁹. Muitos profissionais ainda consideram que o risco de recorrência é semelhante ao da população geral. É essencial que os profissionais de saúde envolvidos na vigilância de grávidas saibam reconhecer os fatores de risco associados à recorrência da HG. A deteção precoce e a elaboração de um plano de cuidados adequado podem reduzir a gravidade dos sintomas e a necessidade de internamento²³.

Um estudo com 71 mulheres que recorreram à interrupção voluntária da gravidez devido à HG revelou que 84% teriam prosseguido a gravidez se não tivessem a doença, referindo sintomas “intoleráveis” e estigma associado⁴⁶. Muitas reportaram falta de aconselhamento e recusa na prescrição de fármacos recomendados⁴².

Perante uma recorrência da doença, 44% das mulheres relatam sintomas mais leves, que em metade dos casos atribuem a terapêutica precoce e eficaz. 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 antiemética profilática nos ciclos de quimioterapia⁴².

Assim, a prescrição precoce de antieméticos e uma boa relação terapêutica permitem às grávidas partilhar experiências passadas com HG, identificar tratamentos eficazes realizados anteriormente e melhorar a gestão da doença³⁰.

CONCLUSÃO

As estimativas de recorrência da HG apresentam uma ampla variabilidade, com valores que oscilam entre os 15% e os 88%. Esta heterogeneidade reflete diferenças significativas nos critérios diagnósticos utilizados, nos desenhos metodológicos dos estudos e nas populações analisadas, limitando a generalização de uma estimativa única de risco de recorrência. Apesar desta discrepância de valores, a evidência disponível é consistente ao identificar a história prévia de HG como o principal fator preditivo de recorrência. De notar que, segundo a literatura, os fatores de risco para a ocorrência de HG numa primeira vez são praticamente sobreponíveis aos preditores da sua recorrência, com a exceção da existência de história prévia de HG. Tanto o risco inicial como o risco de recorrência aumentam com a existência de história familiar, origem africana, baixo peso ou obesidade pré-gestacional, gravidez múltipla, feto feminino, infecção por *H. pylori* e idade jovem. A descoberta de fatores genéticos poderá abrir horizontes para uma terapêutica génica. O uso da definição do consenso internacional para a HG poderá ajudar a reduzir a elevada heterogeneidade dos estudos.

Identificar mulheres em risco permite implementar precocemente estratégias multimodais, reduzindo a morbidade e o impacto no projeto reprodutivo destas mulheres.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liu C, Zhao G, Qiao D, Wang L, He Y, Zhao M, et al. Emerging Progress in Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum: Challenges and Opportunities. Vol. 8, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2022.
2. Fejzo MS, Sazonova O V, Sathirapongsasuti JF, Hallgrímsson IB, Vacic V, MacGibbon KW, et al. Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nat Commun*. 2018 Dec 1;9(1).
3. Meira A, Henriques A. Hiperemese gravídica. In: Ayres de Campos D, Pinto L, editors. *Protocolos de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal*. 1st ed. Lisboa: Lidel; 2022. p. 47-9.
4. Geeganage G, Iturrino J, Shainker SA, Ballou S, Rangan V, Nee J. Emergency department burden of hyperemesis gravidarum in the United States from 2006 to 2014. *AJOG Global Reports*. 2023 Feb 1;3(1).
5. Jansen LAW, Koot MH, van't Hooft J, Dean CR, Bossuyt PMM, Ganzevoort W, et al. The windsor definition for hyperemesis gravidarum: A multistakeholder international consensus definition. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2021 Nov 1;266:15-22.
6. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis gravidarum: A review of recent literature. Vol. 100, *Pharmacology*. S. Karger AG; 2017. p. 161-71.
7. Fejzo MS, Macgibbon KW, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM. Recurrence Risk of Hyperemesis Gravidarum. *J Midwifery Womens Health*. 2011 Mar;56(2):132-6.
8. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, MacGibbon K, Romero R, et al. 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*. 2008;141(1):13-7.
9. Fassett MJ, Peltier MR, Lopez AH, Chiu VY, Getahun D. Hyperemesis Gravidarum: Risk of Recurrence in Subsequent Pregnancies. *Reproductive Sciences*. 2023 Apr 1;30(4):1198-206.
10. Fejzo MS, Ching CY, Schoenberg FP, Macgibbon K, Romero R, Goodwin TM, et al. Change in paternity and recurrence of hyperemesis gravidarum. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012 Aug;25(8):1241-5.
11. McCarthy FP, Lutonski JE, Greene RA. Hyperemesis gravidarum: Current perspectives. Vol. 6, *International Journal of Women's Health*. 2014. p. 719-25.
12. Havnen G, Truong M, Do MLH, Heitmann K, Holst L, Nordeng H. Women's perspectives on the management and consequences of hyperemesis gravidarum – a descriptive interview study. *Scand J Prim Health Care*. 2019 Jan 2;37(1):30-40.
13. Magtira A, Paik Schoenberg F, MacGibbon K, Tabsh K, Fejzo MS. Psychiatric factors do not affect recurrence risk of hyperemesis gravidarum. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015 Apr 1;41(4):512-6.
14. Fejzo MS, Arzy D, Tian R, Macgibbon KW, Mullin PM. Evidence GDF15 Plays a Role in Familial and Recurrent Hyperemesis Gravidarum. In: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. Georg Thieme Verlag; 2018. p. 866-70.
15. Veenendaal MVE, Van Abeelen AFM, Painter RC, Van Der Post JAM, Roseboom T. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: A systematic review and meta-analysis. Vol. 118, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011. p. 1302-13.
16. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of Pregnancies Complicated by Hyperemesis Gravidarum LEVEL OF EVIDENCE: II-2. Vol. 107, *Obstet Gynecol*. 2006.
17. Fejzo MS, Magtira A, Schoenberg FP, Macgibbon K, Mullin PM. Neurodevelopmental delay in children exposed in utero to hyperemesis gravidarum. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*.

cology and Reproductive Biology. 2015 Jun 1;189:79-84.

18. Dean C, Bruin CM, O'Hara ME, Roseboom TJ, Leeflang MM, Spijker R, et al. The chance of recurrence of hyperemesis gravidarum: A systematic review. Vol. 5, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*: X. Elsevier Ireland Ltd; 2020.

19. Nijsten K, Dean C, van der Minnen LM, Bais JMJ, Ris-Stalpers C, van Eekelen R, et al. Recurrence, postponing pregnancy, and termination rates after hyperemesis gravidarum: Follow up of the MOTHER study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Sep 1;100(9):1636-43.

20. Trogstad LIS, Stoltenberg C, Magnus P, Skjærven R, Irgens LM. Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG*. 2005 Dec;112(12):1641-5.

21. Shehmar M, MacLean M, Nelson-Piercy C, Gadsby R, O'Hara M, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum. RCOG: Green-top Guideline No 69. 2016;

22. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189 Summary: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2018;131(1). Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2018/01000/acog_practice_bulletin_no__189_summary__nausea_and.33.aspx

23. Dean C, Bannigan K, O'Hara M, Painter R, Marsden J. Recurrence rates of hyperemesis gravidarum in pregnancy: a systematic review protocol. Vol. 15, *JB I database of systematic reviews and implementation reports*. 2017. p. 2659-65.

24. Grooten IJ, Roseboom TJ, Painter RC. Barriers and challenges in hyperemesis gravidarum research. Vol. 8, *Nutrition and Metabolic Insights*. Libertas Academica Ltd.; 2015. p. 33-9.

25. World Health Organization. O21 Excessive vomiting in pregnancy. In: *International statistical classification of diseases and related health problems* [Internet]. 10th ed. 2019. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#O21>

26. World Health Organization. JA60 Excessive vomiting in pregnancy. In: *International statistical classification of diseases and related health problems* [Internet]. 11th ed. 2024. Available from: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#1745892781>

27. Nurmi M, Rautava P, Gissler M, Vahlberg T, Polo-Kantola P. Recurrence patterns of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Nov 1;219(5):469.e1-469.e10.

28. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Tata LJ. Hospital admission for hyperemesis gravidarum: A nationwide study of occurrence, reoccurrence and risk factors among 8.2 million pregnancies. *Human Reproduction*. 2016 Aug 1;31(8):1675-84.

29. Nurmi M, Rautava P, Gissler M, Vahlberg T, Polo-Kantola P. Readmissions due to hyperemesis gravidarum: a nation-wide Finnish register study. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Nov 1;306(5):1519-29.

30. O'Hara M. Experience of hyperemesis gravidarum in a subsequent pregnancy. *MIDIRS Midwifery Digest*. 2017 Sep 1;27(3):309-18.

31. Machado MH, Fazenda E. Patologia gastroenterológica na gravidez. In: Mendes da Graça L, editor. *Medicina Materno-Fetal*.

5th ed. Lisboa: Lidel; 2017. p. 483-5.

32. Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM, et al. Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2011. p. 230.e1-230.e7.

33. Vikanes Å, Skjærven R, Grjibovski AM, Gunnes N, Vangen S, Magnus P. Recurrence of hyperemesis gravidarum across generations: Population based cohort study. *BMJ (Online)*. 2010 May 15;340(7755):1071.

34. Grjibovski AM, Vikanes Å, Stoltenberg C, Magnus P. Consanguinity and the risk of hyperemesis gravidarum in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(1):20-5.

35. Kjeldgaard HK, Eberhard-Gran M, Benth JS, Nordeng H, Vikanes ÅV. History of depression and risk of hyperemesis gravidarum: a population-based cohort study. *Arch Womens Ment Health*. 2017 Jun 1;20(3):397-404.

36. McCarthy FP, Khashan AS, North RA, Moss-Morris R, Baker PN, Dekker G, et al. A prospective cohort study investigating associations between hyperemesis gravidarum and cognitive, behavioural and emotional well-being in pregnancy. *PLoS One*. 2011 Nov 18;6(11).

37. Reis de Carvalho C, Centeno M, Coelho Gomes A, Alexandre MI. Hipo e hipertiroidismo. In: Ayres de Campos D, Pinto L, editors. *Protocolos de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal*. 1st ed. Lisboa: Lidel; 2022. p. 166-9.

38. Li L, Li L, Zhou X, Xiao S, Gu H, Zhang G. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased risk of hyperemesis gravidarum: A meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015.

39. Sandven I, Abdelnoor M, Nesheim B, Melby KK. *Helicobacter pylori* infection and hyperemesis gravidarum: A systematic review and meta-analysis of case-control. Vol. 88, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2009. p. 1190-200.

40. Märginean CD, Märginean CO, Meli LE. *Helicobacter pylori*-Related Extraintestinal Manifestations – Myth or Reality. Vol. 9, *Children*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2022.

41. Mullin PM, Ching C, Schoenberg F, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, et al. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012 Jun;25(6):632-8.

42. Dean C. Helping women prepare for hyperemesis gravidarum. *Br J Midwifery*. 2014 Dec 1;22(12):847-52.

43. Kim HY, Cho GJ, Kim SY, Lee KM, Ahn KH, Han SW, et al. Pre-pregnancy risk factors for severe hyperemesis gravidarum: Korean population based cohort study. 2021 Jan 1;11(1):1-8.

44. Lindström VS, Laitinen LM, Nurmi JMA, Koivisto MA, Polo-Kantola P. Hyperemesis gravidarum: Associations with personal and family history of nausea. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023 Sep 1;102(9):1176-82.

45. Korevaar TIM, Steegers EAP, de Rijke YB, Schalekamp-Timmermans S, Visser WE, Hofman A, et al. Reference ranges and determinants of total hCG levels during pregnancy: the Generation R

Study. Eur J Epidemiol. 2015 Sep 30;30(9):1057-66.

46. Dean C, Murphy C. 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. 2015 Jul 13;

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Sofia Rodrigues Catarino – Investigação, seleção bibliográfica e redação do artigo. Luísa Pinto – Supervisão e revisão crítica do artigo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Sofia Rodrigues Catarino

E-mail: ana-catarino@edu.ulisboa.pt

<https://orcid.org/0009-0004-7220-5942>

RECEBIDO EM: 10/12/2025

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 31/03/2026