

Ondansetrona durante a gravidez – Análise crítica de segurança

Roseli Mieko Yamamoto Nomura¹, Sílvia Regina Piza², César Eduardo Fernandes³

As náuseas e vômitos na gestação (NVGs) afetam de 70% a 85% das gestantes. As NVGs afetam a qualidade de vida e a atividade social da gestante.⁽¹⁾ Ocorrem especialmente entre a 5ª e a 9ª semana de gestação, mas podem persistir por mais tempo, até após a 20ª semana. A forma grave, denominada hiperêmese gravídica (HG), pode ocorrer em 0,3% a 3% das gestações⁽²⁾ e é caracterizada pela perda de peso, podendo ainda apresentar desidratação, desnutrição ou cetonúria. Nessas situações, é frequente a hospitalização da gestante e algumas, com quadros refratários, podem inclusive considerar a interrupção da gravidez.⁽³⁾

Cerca de 25% dos casos manifestam-se como náusea matinal⁽⁴⁾ e, aproximadamente, 10% das pacientes necessitam de tratamento farmacológico mesmo após o segundo trimestre.⁽⁵⁾

Muitas vezes, pacientes e médicos temem o uso de medicamentos durante a gravidez em razão das preocupações com os potenciais riscos para o feto.

Nos dias atuais, entre as alternativas disponíveis para tratamento farmacológico das NVGs, a ondansetrona se constitui no medicamento mais prescrito com essa indicação.⁽⁶⁾ Por esse motivo e pelas controvérsias publicadas nos últimos tempos a respeito da sua segurança para o desenvolvimento fetal, como adiante detalharemos, nos parece relevante analisar criticamente o seu uso no tratamento das NVGs.

A ondansetrona é um antagonista seletivo do receptor 5-HT₃ da serotonina, classe farmacológica que foi originalmente desenvolvida para controlar a êmese induzida por quimioterapia, sendo também amplamente utilizada nos quadros de náuseas e vômitos no período pós-operatório.⁽⁷⁾

Atualmente, a ondansetrona tem indicação como droga de primeira linha para o tratamento de quadros de náuseas e vômitos em algumas sociedades, como a Sociedade Brasileira de Pediatria, com seu uso liberado a partir dos 6 meses de idade pelo Ministério da Saúde – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

O uso da ondansetrona para a prevenção de náuseas e vômitos cresceu também entre as mulheres grávidas ao longo dos anos. A figura 1⁽⁶⁾ mostra a tendência do tratamento medicamentoso das NVGs em estudo realizado com 10.540 gestantes, sendo, entre essas, 7.393 (70%) com NVG, pelo *National Birth Defects Prevention Study* (NBDPS), no período compreendido entre 1997 e 2011.⁽⁶⁾

No que se refere à segurança do uso quanto à saúde reprodutiva, a ondansetrona é classificada como Categoria B do *Food and Drug Administration* (FDA), não sendo teratogênica em estudos com animais. Contudo, atravessa a barreira placentária e é encontrada em tecidos fetais.⁽⁸⁾

Como já demonstrado, o consumo de ondansetrona entre gestantes aumentou de menos de 1% em 2001 para 22,4% em 2014 nos Estados Unidos.⁽⁹⁾ Por esse motivo, seu uso na gestação vem sendo questionado em estudos recentes no que se refere a malformações fetais e segurança reprodutiva.

Na abordagem farmacológica atual dos quadros de NVGs, as diretrizes de tratamento consideram o uso da ondansetrona como tratamento de segunda linha. O uso *off-label* foi recomendado pelo Colégio Americano de Obstetras

1. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

3. Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Conflito de interesses:

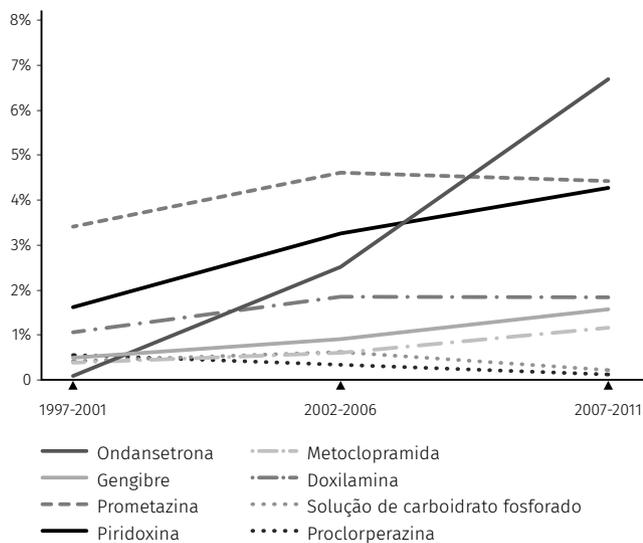
Roseli Mieko Yamamoto Nomura realiza consultoria científica para a EMS e Biolab para o produto ondansetrona e realiza palestras habituais para a EMS, Abbott e Grunenthal. Sílvia Regina Piza e César Eduardo Fernandes não referem conflito de interesses para esta publicação.

Autor correspondente:

César Eduardo Fernandes
Av. Lauro Gomes, 2000, 09060-870,
Santo André, SP, Brasil.
cesarefernandes001@gmail.com

Como citar:

Nomura RM, Piza SR, Fernandes CE. Ondansetrona durante a gravidez – Análise crítica de segurança. *Femina*. 2021;49(2):83-6.



Fonte: Adaptada de Schragr NL, Adrien N, Werler MM, Parker SE, Van Bennekom C, Mitchell AA, et al. Trends in first-trimester nausea and vomiting of pregnancy and use of select treatments: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2021;35(1):57-64.⁽⁶⁾

Figura 1. Tendências seculares no tratamento de náuseas e vômitos na gravidez

e Ginecologistas (ACOG – *American College of Obstetricians and Gynecologists*) para tratamento da HG e NVGs que não respondem a outras terapias recomendadas.⁽¹⁰⁾

Segundo o protocolo apresentado pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo),⁽¹¹⁾ todos os estudos comparativos entre antieméticos mostram superioridade de ação da ondansetrona sobre os demais grupos farmacológicos, tanto nos casos mais leves como nos mais graves; além disso, a ondansetrona apresenta baixa incidência de efeitos colaterais, sendo o rubor facial o principal deles.⁽¹²⁾

Na revisão sistemática e metanálise de Kaplan *et al.*,⁽¹³⁾ a ondansetrona é reconhecida como o agente antiemético mais empregado por sua eficácia e baixo risco teratogênico.

ESTADO ATUAL DE CONHECIMENTO SOBRE A SEGURANÇA DA ONDANSETRONA NO TRATAMENTO DAS NVGS

Alguns estudos avaliaram a segurança da ondansetrona durante a gestação. Em estudo de coorte retrospectivo realizado por Fejzo *et al.*⁽¹⁴⁾ em 2016, nos EUA, foram analisados três grupos de gestantes: 1.070 expostas à ondansetrona no tratamento da HG comparadas com 771 com histórico de HG sem exposição à ondansetrona e 1.555 gestações não expostas à ondansetrona e sem HG. Os defeitos do septo ventricular foram relatados em 2/952 dos recém-nascidos no grupo de exposição à ondansetrona e em 4/1.286 no grupo não exposto e sem HG. A fenda palatina foi relatada em 1/952 nascidos vivos no grupo exposto à ondansetrona e em 2/1.286 no grupo não exposto e sem HG. O mesmo estudo reve-

lou que mulheres com história de HG e que tomaram ondansetrona relataram menos abortos espontâneos e interrupções de gestação e taxas mais altas de nascidos vivos. Resultados gerais não evidenciaram teratogenicidade da ondansetrona.⁽¹⁴⁾

Parker *et al.* (2018)⁽¹⁵⁾ não identificaram a associação de malformações congênicas gerais ou anomalias cardíacas com o uso da ondansetrona no primeiro trimestre, avaliando os dados de dois estudos de caso-controle: o *National Birth Defects Prevention Study* e o *Slope Birth Defects Study*.

Huybrechts *et al.*, em 2018,⁽¹⁶⁾ avaliaram que a exposição à ondansetrona no primeiro trimestre da gestação não foi associada a malformações cardíacas congênicas em geral, mas foi associada a um pequeno aumento do risco de fissuras orais: a prevalência de fissuras orais foi de 11,1 por 10.000 bebês não expostos [intervalo de confiança (IC) de 95%: 10,6-11,6] e de 14,0 por 10.000 bebês expostos à ondansetrona (IC de 95%: 1,03-1,48).

Um grande estudo publicado por Zambelli-Weiner *et al.*⁽¹⁷⁾ sugere que a exposição à ondansetrona no primeiro trimestre está associada a um aumento no risco de defeitos cardíacos [*odds ratio* (OR) ajustado: 1,43, IC de 95%: 1,28-1,61] e a um risco aumentado não estatisticamente significativo de defeitos orofaciais (OR: 1,30, IC de 95%: 0,75-2,25). Entretanto, limitações do estudo prejudicam sua interpretação. Informações relacionadas ao estilo de vida não foram coletadas na origem dos dados e não puderam ser analisadas como fatores de confusão, e os resultados foram identificados utilizando-se códigos do CID-9, o que pode resultar em uma subestimação do risco. Além disso, o estudo foi realizado com base nas informações de prescrições realizadas, o que não significa necessariamente exposição à droga. Essas limitações são inerentes à natureza da fonte de dados.

Kaplan *et al.* (2019)⁽¹³⁾, em revisão sistemática, sustentaram que o uso da ondansetrona na gravidez não estava associado significativamente ao aumento das taxas de incidência de malformações congênicas em geral, defeitos cardíacos, fendas orofaciais, malformações genitourinárias e hipospadias. Foram incluídos estudos que totalizaram 3.914 crianças expostas à ondansetrona e 1.563.139 não expostas no grupo controle. Nenhum aumento significativo na taxa de malformação congênita maior geral foi detectado com o uso da ondansetrona durante a gravidez (OR: 1,16; IC de 95%: 0,92-1,45) na análise primária.

Assim, os estudos que investigaram a segurança do uso de ondansetrona na gravidez trouxeram informações contraditórias e polêmicas acerca de sua prescrição para o tratamento das NVGs.⁽¹⁸⁾ Eles relataram ocorrências inconsistentes, embora a taxa de malformação congênita principal não tenha aumentado.^(13-16,19,20) Melhor compreensão sobre as contradições sobre a segurança da ondansetrona mencionadas por esses estudos no tratamento das NVGs, das suas consequências sobre hábitos prescritivos e das posições das agências regulatórias pode ser apreciada nas considerações pontuadas a seguir.

- I. Em setembro de 2019, em consequência do estudo publicado em dezembro de 2018, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), por meio do Comitê de Avaliação de Risco de Farmacovigilância, recomendou que a ondansetrona não fosse usada durante o primeiro trimestre de gravidez;⁽²¹⁾
- II. Ainda em setembro de 2019, reavaliando a recomendação da EMA, a Rede Europeia de Serviços de Informações Teratológicas (ENTIS) manifestou que a ondansetrona ainda deveria ser considerada uma opção para pacientes com vômitos graves na gravidez, para as quais outros tratamentos falharam.⁽²²⁾ Em outubro do mesmo ano, a Febrasgo se posicionou com sua recomendação;
- III. Em novembro de 2019, devido à polêmica gerada, o mesmo grupo do estudo publicado em dezembro de 2018 reavaliou os dados e acompanhou a administração de ondansetrona intravenosa (IV) em gestantes. Apesar de maiores níveis de exposição à administração via oral (VO) *versus* IV, observou-se risco relativo (RR) de administração IV menor que VO, e, finalmente, ainda que de difícil compreensão, foi observado que o uso da ondansetrona, por VO e IV associados, apresentou menor risco para malformações entre todas as avaliações;⁽¹⁸⁾

- IV. Em julho de 2020, em meio à pandemia de COVID-19, paradoxalmente, os mesmos autores questionaram a ação da EMA em contraindicar a ondansetrona no início da gravidez.⁽²³⁾ Sugerem “reavaliar” a proibição por considerarem inadequada essa restrição, visto que a base das evidências científicas válidas deve ter foco na magnitude do risco absoluto (aumento de 0,03%),⁽²⁴⁾ na clareza diante de erros aleatórios e sistemáticos e na qualificação da gravidade do evento.

A cronologia das publicações acima referidas está apresentada na figura 2.

Cabe ainda considerar que, no caso das NVGs, existem potenciais riscos na ausência de tratamento e evolução para quadro de HG, aumentando as chances de abortamento, parto prematuro e fetos pequenos para a idade gestacional. Ainda, faz-se necessário analisar a segurança das demais terapêuticas alternativas disponíveis, o que justifica a necessidade de vigilância contínua como rotina para todos os fármacos.

A ondansetrona é considerada tratamento de primeira linha para NVG desde 2014, pois a diminuição da incidência de sintomas favorece a melhora física e mental das pacientes, reduzindo o afastamento do trabalho e os gastos com a saúde e com consultas de urgência, além de melhorar a qualidade de vida.⁽²⁵⁾ Os conflitos existentes na literatura médica não apontam claramen-

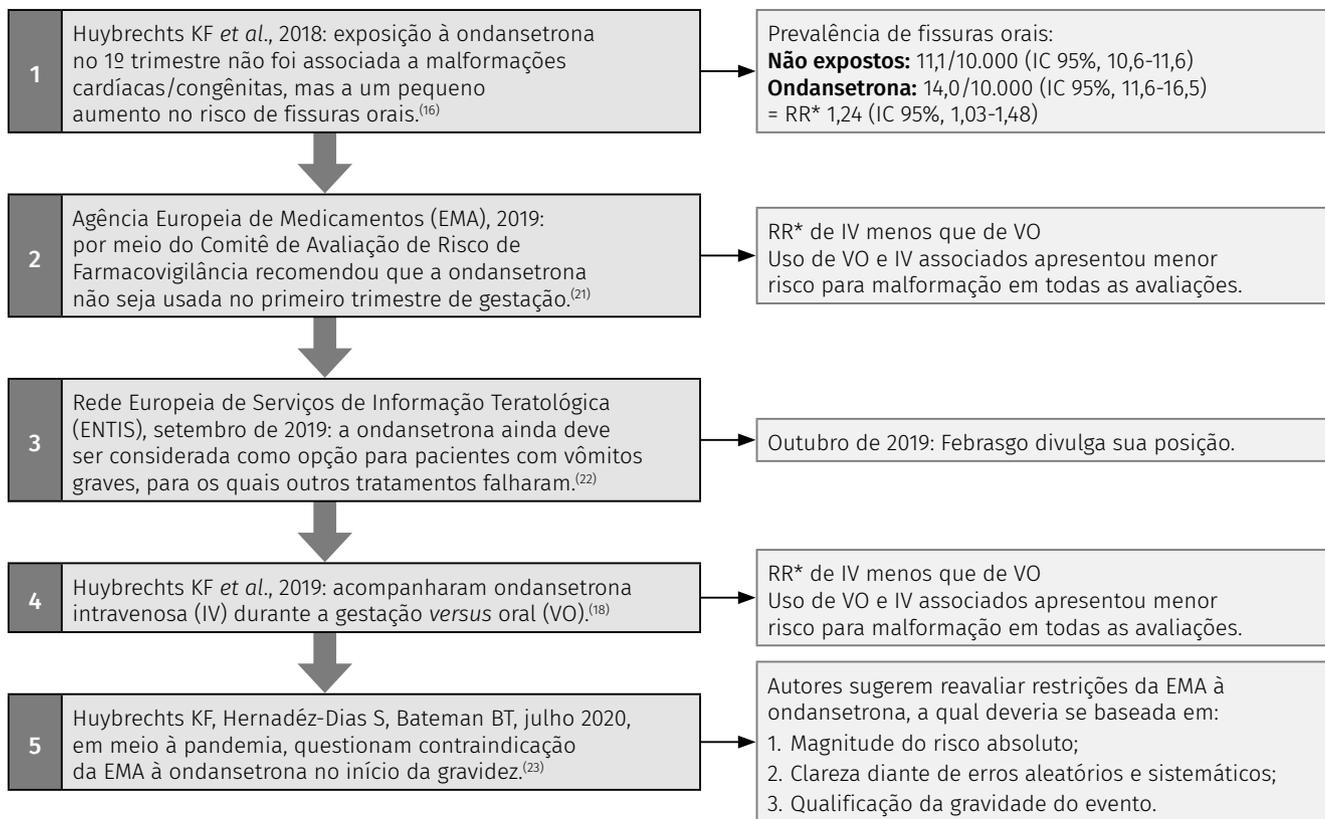


Figura 2. Cronologia das publicações sobre a ondansetrona e NVGs

te os riscos de teratogenicidade dessa droga, uma vez que existem incertezas em torno desse risco, em razão de erros aleatórios e sistemáticos, ou seja, na qualidade da evidência.⁽¹⁸⁾ Cabe ainda considerar que, no caso das NVGs, existem mais riscos potenciais na ausência de tratamento (abortamento, parto prematuro e fetos pequenos para a idade gestacional), o que justifica a intervenção farmacológica no insucesso das medidas de apoio e dietéticas. Quando indicado o tratamento farmacológico das NVGs, cumpre esclarecer as usuárias sobre o risco mínimo com o uso da ondansetrona.

REFERÊNCIAS

- Munch S, Korst LM, Hernandez GD, Romero R, Goodwin TM. Health-related quality of life in women with nausea and vomiting of pregnancy: the importance of psychosocial context. *J Perinatol*. 2011;31(1):10-20. doi: 10.1038/jp.2010.54
- London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis gravidarum: a review of recent literature. *Pharmacology*. 2017;100(3-4):161-71. doi: 10.1159/000477853
- Mazzotta P, Stewart D, Atanackovic G, Koren G, Magee LA. Psychosocial morbidity among women with nausea and vomiting of pregnancy: prevalence and association with anti-emetic therapy. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2000;21(3):129-36. doi: 10.3109/01674820009075620
- Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(2):e171-83.
- Heitmann K, Nordeng H, Havnen GC, Solheimsnes A, Holst L. The burden of nausea and vomiting during pregnancy: severe impacts on quality of life, daily life functioning and willingness to become pregnant again – results from a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):75. doi: 10.1186/s12884-017-1249-0
- Schrager NL, Adrien N, Werler MM, Parker SE, Van Bennekom C, Mitchell AA, et al. Trends in first-trimester nausea and vomiting of pregnancy and use of select treatments: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2021;35(1):57-64. doi: 10.1111/ppe.12705
- Chaffee BJ, Tankanow RM. Ondansetron – the first of a new class of antiemetic agents. *Clin Pharm*. 1991;10(6):430-46.
- Siu SS, Chan MT, Lau TK. Placental transfer of ondansetron during early human pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(4):419-23. doi: 10.2165/00003088-200645040-00006
- Taylor LG, Bird ST, Sahin L, Tassinari MS, Greene P, Reichman ME, et al. Antiemetic use among pregnant women in the United States: the escalating use of ondansetron. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(5):592-6. doi: 10.1002/pds.4185
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):e15-e30. doi: 10.1097/AOG.0000000000002456
- Cabral ACV, Duarte G, Moraes Filho OB, Vaz JO. Classificação e tratamento. In: Duarte G, Cabral ACV, Vaz JO, Moraes Filho OB. *Êmese da gravidez*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2018. p. 16-23. (Orientações e Recomendações Febrasgo; nº 2/Comissão Nacional Especializada em Assistência Pré-Natal).
- McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a systematic review. *JAMA*. 2016;316(13):1392-401. doi: 10.1001/jama.2016.14337
- Kaplan YC, Richardson JL, Keskin-Arslan E, Erol-Coskun H, Kennedy D. Use of ondansetron during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2019;86:1-13. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.03.001
- Fejzo MS, MacGibbon KW, Mullin PM. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes in the United States. *Reprod Toxicol*. 2016;62:87-91. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.04.027
- Parker SE, Van Bennekom C, Anderka M, Mitchell A; National Birth Defects Prevention Study. Ondansetron for treatment of nausea and vomiting of pregnancy and the risk of specific birth defects. *Obstet Gynecol*. 2018;132:385-94. doi: 10.1097/AOG.0000000000002679
- Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L, Gray KJ, Zhu Y, Paterno E, et al. Association of maternal first-trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. *JAMA*. 2018;320(23):2429-37. doi: 10.1001/jama.2018.18307
- Zambelli-Weiner A, Via C, Yuen M, Weiner DJ, Kirby RS. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. *Reprod Toxicol*. 2019;83:14-20. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.10.010
- Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Straub L, Gray KJ, Zhu Y, Mogun H, et al. Intravenous ondansetron in pregnancy and risk of congenital malformations. *JAMA*. 2020;323(4):372-4. doi: 10.1001/jama.2019.18587
- Danielsson B, Wikner BN, Källén B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reprod Toxicol*. 2014;50:134-7. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.10.017
- Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med*. 2013;368(9):814-23. doi: 10.1056/NEJMoa1211035
- European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals [Internet]. 2019 [cited 2020 Aug 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac-meeting_en.pdf
- European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Ondansetron: signal of birth defects following in-utero exposure during the first trimester of pregnancy arising from recent publications [Internet]. 2019 [cited 2020 Sep 7]. Available from: <https://www.entis-org.eu/entis-news/entis-official-response-to-the-ema-recent-publications-concerning-ondansetron-use-by-pregnant-women>
- Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Bateman BT. Contextualizing potential risks of medications in pregnancy for the newborn – the case of ondansetron. *JAMA Pediatr*. 2020;174(8):747-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1325
- Andrade C. Major congenital malformation risk after first trimester gestational exposure to oral or intravenous ondansetron. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3):20f13472. doi: 10.4088/JCP.20f13472
- Oliveira LG, Capp SM, You WB, Riffenburgh RH, Carstairs SD. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):735-42. doi: 10.1097/AOG.0000000000000479