

CAPÍTULO 17

DOI: <https://doi.org/10.58871/CONSAMU24.C17>

ONDANSETRONA NO TRATAMENTO DE NÁUSEAS NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO

ONDANSETRON IN THE TREATMENT OF NAUSEA IN PREGNANCY: A REVIEW

KARIANNA SOUSA BATISTA

Graduanda em Enfermagem pela Universidade Federal do Maranhão-UFMA

KLEVERSON FROZ SILVA

Graduando em Enfermagem pela Universidade Federal do Maranhão-UFMA

MATHEUS VIEIRA DA COSTA

Graduando em Enfermagem pela Universidade Federal do Maranhão-UFMA

LARISSA FERNANDA DE ASSUNÇÃO DA COSTA

Graduanda em Farmácia pela Universidade Federal do Maranhão-UFMA

LORRANA LIMA MESQUITA

Graduanda em Farmácia pela Universidade Federal do Maranhão-UFMA

ANA MAÍZA SANTANA ALMEIDA

Graduanda em Farmácia pela Universidade Federal do Maranhão-UFMA

VINÍCIUS LAGOS CARDOSO

Graduando em Farmácia pela Universidade Federal do Maranhão-UFMA

PAULO RAFAEL SILVA SAMPAIO

Graduando em Farmácia pela Universidade Federal do Maranhão-UFMA

ARINA BARROS DO NASCIMENTO

Graduanda em Farmácia pela Universidade Federal do Maranhão-UFMA

LIDIA OLIVEIRA SERRA

Graduanda em Enfermagem pela Universidade Federal do Maranhão-UFMA

LÍVIA MARIA MARTINS CARVALHO

Graduanda em Farmácia pela Universidade Federal do Maranhão-UFMA

RACHEL MELO RIBEIRO

Doutorado em Biotecnologia pela Universidade Estadual do Ceará-UECE



RESUMO

Objetivos: Realizar uma revisão bibliográfica acerca do uso de Ondansetrona no tratamento de náuseas na gestação. **Metodologia:** Realizou-se um rigoroso levantamento nas plataformas de pesquisa PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) voltados para temática em estudo utilizando os descritores Ondansetrona; náuseas; gravidez. A busca resultou em 129 trabalhos, dos quais sete foram escolhidos para compor o estudo. Dentro dos critérios de inclusão estavam os trabalhos publicados em língua portuguesa e inglesa entre 2018 e 2023 e voltados para a temática em estudo. Foram excluídos da revisão artigos publicados fora do período de tempo estabelecido e distantes do tema. **Resultados e Discussão:** O tratamento das mulheres que apresentam quadros de náusea e vômito na gravidez pode ser farmacológico ou não farmacológico. No tratamento farmacológico, o uso de ondansetrona se mostrou superior em ação em todos os estudos comparativos entre antieméticos. No entanto, a literatura sobre o uso do medicamento na gestação se mostra discrepante quanto à segurança materno-fetal e eficácia em comparação com outros antieméticos, sugerindo uma associação entre o consumo da ondansetrona e o desenvolvimento de malformações fetais, incluindo CIV e CIA, mas sem demonstrar resultados estatisticamente relevantes. Embora o medicamento seja contraindicado no primeiro trimestre de gestação, ressalta-se a necessidade de mais pesquisas para avaliar os riscos e os benefícios de sua utilização. **Considerações finais:** Os estudos indicam que há uma eficácia expressiva da ondansetrona no controle e regulação dos estados de náuseas e vômitos. Contudo, se debate na literatura científica a respeito da segurança do uso do fármaco no período gestacional, pois alguns estudos indicam que há possíveis riscos de malformações fetais e outros não depararam com evidências que concluía tais efeitos adversos. Desse modo, é pertinente a ponderação e avaliação da utilização da ondansetrona, levando principalmente em consideração a segurança da gestante e do feto.

Palavras-chave: Ondansetrona; náuseas; gravidez.

ABSTRACT

Objectives: To carry out a literature review on the use of Ondansetron in the treatment of nausea during pregnancy. **Methodology:** A rigorous survey was carried out on the research platforms PubMed and Virtual Health Library (VHL) focused on the topic under study using the descriptors Ondansetron; nausea; pregnancy. The search resulted in 129 works, of which seven were chosen to be part of the study. Within the inclusion criteria were works published in Portuguese and English between 2018 and 2023 and focused on the topic under study. Articles published outside the established time period and distant from the topic were excluded from the review. **Results and Discussion:** The treatment of women who experience nausea and vomiting during pregnancy can be pharmacological or non-pharmacological. In pharmacological treatment, the use of ondansetron proved to be superior in action in all comparative studies between antiemetics. However, the literature on the use of the drug during pregnancy is inconsistent regarding maternal-fetal safety and efficacy in comparison with other antiemetics, suggesting an association between the consumption of ondansetron and the development of fetal malformations, including VSD and ASD, but without demonstrating statistically relevant results. Although the medication is contraindicated in the first trimester of pregnancy, the need for more research is highlighted to assess the risks and benefits of its use. **Final considerations:** Studies indicate that ondansetron is significantly effective in controlling and regulating nausea and vomiting. However, there is debate in the scientific literature regarding the safety of using the drug during pregnancy, as some studies indicate that there are



possible risks of fetal malformations and others have not come across evidence that concludes such adverse effects. Therefore, it is pertinent to consider and evaluate the use of ondansetron, taking mainly into consideration the safety of the pregnant woman and the fetus.

Keywords: Ondansetron; nausea; pregnancy.

1 INTRODUÇÃO

Náuseas e vômitos durante a gravidez (NVP) são comuns, geralmente começando aproximadamente entre 6–8 semanas de gestação e geralmente diminuindo por volta das 16–20 semanas. A NVP grave, ou hiperêmese gravídica, é a principal causa de hospitalização no primeiro trimestre e a segunda indicação mais comum para hospitalização durante a gravidez em geral. Geralmente, a apresentação clínica da hiperêmese gravídica inclui vômitos graves e intratáveis, frequentemente associados a perda de peso, desidratação, cetonúria, deficiências nutricionais e desequilíbrio eletrolítico (Fejzo *et al.*, 2019).

Os sintomas da hiperêmese gravídica podem começar mais cedo na gravidez do que a NVP, durar toda a gravidez e ter efeitos pós-parto. O risco de perda extrema de peso durante a gravidez é aumentado no hiperêmese gravídica, em oposição ao ganho recomendado de 10–15 kg durante a gravidez (dado um índice de massa corporal normal). Em casos raros, os desequilíbrios nutricionais e eletrolíticos secundários à hiperêmese gravídica podem induzir complicações cardíacas, neuromusculares e renais, bem como tireotoxicose, e têm, mesmo recentemente, levado à morte materna. (Masarwe *et al.*, 2023).

Cerca de 50% a 90% das mulheres grávidas experimentam náuseas e vômitos durante o primeiro trimestre. Geralmente, esses sintomas surgem entre a quarta e a sexta semana de gestação, atingindo um pico entre a oitava e a décima segunda semana. Embora a causa exata não seja completamente compreendida, acredita-se que a náusea e vômito na gravidez resulte de uma combinação de fatores hormonais, do sistema vestibular, gastrointestinal, psicológico, olfativo, genético e evolutivo (Lacasse *et al.*, 2009).

Dependendo da intensidade dos sintomas, a maioria dos casos de náuseas e vômitos na gravidez pode ser tratada em consultas ambulatoriais. O tratamento pode ser dividido em opções farmacológicas e não farmacológicas. No tratamento medicamentoso, são prescritos antieméticos, sendo que mais de 30% das gestações em algum momento utilizam esses medicamentos devido à alta prevalência dos sintomas. Entre os antieméticos mais comuns estão a metoclopramida e os anti-histamínicos como dimenidrato, meclizina, prometazina e a ondansetrona (Duarte *et al.*, 2018).



A metoclopramida é um medicamento procinético que atua bloqueando os receptores de dopamina e de serotonina (5-HT₂), conferindo-lhe propriedades antieméticas. Estudos recentes destacam sua eficácia, especialmente em casos de náuseas e vômitos de intensidade moderada. No entanto, sua utilização é limitada pelos efeitos colaterais, principalmente as manifestações extrapiramidais, como tremores nas extremidades e desequilíbrio postural. Por outro lado, os anti-histamínicos, como dimenidrato, meclizina e prometazina, exercem seu efeito antiemético ao bloquear o receptor H₁ da histamina, sendo eficazes especialmente em casos moderados de náuseas e vômitos durante a gravidez. Um efeito colateral comum desses medicamentos é a sonolência (Duarte *et al.*, 2018).

A ondansetrona se destaca em comparação com outros antieméticos, demonstrando eficácia tanto em casos leves quanto graves. Sua ação seletiva como bloqueador dos receptores de serotonina (5-HT₃) resulta em uma baixa incidência de efeitos colaterais, pois evita o bloqueio adicional de outros neurotransmissores como dopamina, acetilcolina e histamina. Nos últimos anos, a segurança da ondansetrona em relação ao desenvolvimento neurológico de crianças expostas ao medicamento durante a gravidez tem sido uma área de interesse (Duarte *et al.*, 2018).

Nesse aspecto, o uso de ondansetrona ainda foi associado a uma redução na incidência de aborto espontâneo (Cao *et al.*, 2022). Não houve associação significativa entre o uso de ondansetrona e a ocorrência de fissuras orofaciais, defeitos da coluna vertebral, deformidades do trato urinário, malformações congênitas, natimorto, nascimento prematuro, asfixia neonatal ou desenvolvimento neonatal. No entanto, as usuárias de ondansetrona apresentavam um risco estatisticamente maior de defeitos cardíacos, defeitos do tubo neural e defeitos torácicos do que indivíduos não expostos (Cao *et al.*, 2022). Entretanto, outro estudo mostra que há uma pequena elevação no risco absoluto de cardiopatia congênita quando a ondansetrona é utilizada durante o primeiro trimestre da gravidez (Lemon *et al.*, 2020).

Ademais, o principal efeito colateral conhecido é o flush facial, embora também possa ocorrer constipação intestinal em gestantes que fazem uso prolongado. Em doses elevadas, é prudente considerar o possível prolongamento do intervalo QT (Duarte *et al.*, 2018).

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica de artigos científicos obtidos a partir de um rigoroso levantamento nas plataformas de pesquisa PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para os critérios de inclusão, foram selecionados trabalhos publicados em língua portuguesa e inglesa entre 2018 e 2023 e voltados para a temática em estudo, portanto, contendo



as palavras-chave “ondansetrona”, “gravidez” e “náuseas”. Assim, artigos publicados fora do período de tempo estabelecido e distantes do tema foram excluídos. As buscas nas bases de pesquisa resultaram em 129 trabalhos, dos quais apenas sete foram escolhidos para integrar o estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Lemon *et al.* (2020) em seus estudos sobre o assunto, analisou 6038 partos expostos à ondansetrona em algum momento da gestação de um total de 33.677 partos únicos, sendo 11% expostos durante o primeiro trimestre. As taxas de cada desfecho neonatal foram baixas, com 0,4% dos partos diagnosticados com CIV ($n = 133$), 0,6% com CIV ou CIA ($n = 197$) e 0,8% com alguma malformação cardíaca ($n = 279$). O risco ajustado para CIV aumentou 3 vezes mais nos grupos de gestantes expostas a uma dose cumulativa maior de ondansetrona em comparação com a dose mais baixa. Os resultados sugerem uma relação dose-dependente entre a exposição e o desenvolvimento de malformações cardíacas, mas essa associação é enfraquecida quando todas as malformações principais foram combinadas, visto que as análises de sensibilidade demonstraram maior diluição do efeito com a ampliação do desfecho para qualquer defeito congênito.

Ademais, o perfil das mulheres expostas à ondansetrona no primeiro trimestre se mostrou ser, em sua maioria, mulheres afro-americanas, com seguro público, com doença gastrointestinal, de terem mais encontros com diagnóstico relacionado ao NVP e de terem usado drogas ilícitas. Os lactentes com CIV apresentaram maior probabilidade de nascer de mães com doença cardíaca estrutural, diabetes, doença do colágeno ou doença gastrointestinal do que aqueles sem CIV. Destaca-se ainda que a CIV é frequentemente um pequeno defeito que se fecha espontaneamente e tem consequência hemodinâmica limitada. Além disso, apesar dos achados demonstrarem um ligeiro aumento do risco de desenvolvimento da malformação com o aumento da dose, a ondansetrona é um tratamento eficaz para NVP grave, por isso é necessária mais investigação para definir a dose crítica em que o risco aumenta substancialmente, tendo em mente os perigos associados à suspensão dessa medicação eficaz.

Huybretchs e colaboradores (2020) avaliaram um estudo coorte realizado no período de 2000-2014 com gestantes que receberam ondansetrona por via oral ou intravenosa durante o primeiro e último trimestre de gestação para avaliar a associação do uso de ondansetrona com malformações congênitas. Os risco relativos para malformação congênita a cada 10.000 nascimentos foram 0,97% para malformação cardíaca e 0,95% para fissura labiopalatal, com administração intravenosa podendo estar relacionada com maiores riscos dessas malformações.



Apesar destes resultados, foram avaliadas as potenciais variáveis de confusão (como, por exemplo, deficiências nutricionais pré-existentes em mulheres com hiperêmese severa que requerem uso intravenoso de ondansetrona), em que se concluiu não haver associação significativa para o risco de malformação cardíaca, porém sem excluir possíveis riscos de fissura labiopalatal associadas a seu uso por via oral.

Uma revisão sistemática realizada por Ashour (2023) avaliou 18 ensaios clínicos relacionados a complicações durante a gestação, sendo 6 deles específicos para os efeitos do uso de ondansetrona por gestantes, com a participação de 508 mulheres adultas no total. Observou-se que a ondansetrona é bastante efetiva no tratamento de náuseas e vômitos durante a gestação, incluindo enjojo matinal, embora existam conflitos entre estudos que reportam associação estatisticamente significativa entre o uso de ondansetrona e malformações cardíacas e demais estudos com resultados divergentes, sendo necessários, portanto, mais estudos que melhor avaliem os riscos e benefícios associados ao uso de ondansetrona durante a gestação.

Damkier *et al.* (2020) aponta para a necessidade de avaliação da decisão da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em proibir o uso da Ondansetrona no primeiro trimestre de gravidez. Isso porque o estudo conduzido por Huybrechts et al. envolvendo crianças nascidas vivas expostas à ondansetrona no primeiro trimestre não relatou aumento do risco geral de malformações, demonstrou associações nulas para quaisquer malformações e malformações cardíacas e relataram um pequeno aumento do risco de fissura oral. E também, os resultados demonstraram que o risco aumentado de fissuras orais corresponde a cerca de 3 casos adicionais para cada 10.000 crianças nascidas vivas, que apesar de sugerir um risco, não se mostra significativamente relevante para a proibição. Assim, o autor ressalta os benefícios do medicamento para a hiperêmese gravídica gestacional, visto que se constitui como um tratamento eficaz e de baixo risco para esta condição, devendo ser uma opção para a gestante informada, desde que compreenda e avalie um pequeno excesso de risco de fissuras orais contra seus próprios sintomas físicos, estado de espírito e circunstâncias sociais.

Segundo Michie LA e Hodson KK. (2020), a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) falhou com as mulheres grávidas que poderiam ter acesso ao medicamento Ondansetrona, ao optar por uma abordagem paternalista e excessivamente cautelosa quanto à segurança dos medicamentos usados eméticos durante a gravidez. Embora os estudos indiquem um pequeno aumento no risco de fissura labiopalatina (FLP), o aumento absoluto é mínimo, sendo argumentado que as recomendações da EMA são desproporcionais, uma vez que não foi demonstrada causalidade, apenas associação. As advertências fortes da EMA podem ser mal interpretadas por profissionais de saúde, levando a uma proibição injustificada de um



medicamento eficaz. Para as autoras, as mulheres precisam receber informações sobre os riscos e benefícios e poder fazer uma escolha informada, em vez de enfrentar uma proibição total da utilização de tratamentos eficazes baseados em pequenos riscos.

Andrade (2020) também relaciona os estudos de Huybrechts et al. aos riscos de malformações, bem como o estudo de coorte realizado por Lemon et al., para enfatizar que defeitos cardíacos e malformações orofaciais são riscos significativamente elevados quando considerados de maneira isolada, mas diminuem sua significância quando analisados juntos. O autor também ressalta a possibilidade de possíveis confundidores, como a dose exata consumida em relação àquela prescrita ou disfunções eletrolíticas e nutricionais que a gestante apresenta no primeiro trimestre. Ademais, necessita-se de mais estudos para verificar as discrepâncias de resultados, além do próprio cuidado individual para cada caso de hiperêmese gravídica, considerando as necessidades da paciente e suas repercussões para o feto.

Concordante Silva *et al* (2021), por meio de uma revisão bibliográfica integrativa que abrangeu 12 estudos relacionados às repercussões do uso de ondansetrona durante a gravidez, incluindo 4 revisões sistemáticas e 5 estudos de coorte retrospectivos. Entre esses estudos, alguns não indicaram evidências consistentes de que a ondansetrona aumenta resultados adversos, enquanto outros sugeriram benefícios potenciais com cautela. No entanto, alguns estudos destacaram um possível efeito teratogênico da ondansetrona durante a gravidez. Um estudo realizado por Suarez *et al.* não encontrou associação entre o uso de ondansetrona e um aumento do risco de aborto espontâneo ou malformações congênitas graves, embora tenha sugerido um potencial aumento do risco de fetos pequenos para a idade gestacional. Em suma, a literatura sobre o uso de ondansetrona durante a gravidez permanece inconclusiva, com incertezas sobre sua segurança e eficácia em comparação com outros antieméticos, ressaltando a necessidade de mais pesquisas.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante a gravidez (NVP) há uma recorrência de quadros de náuseas e vômitos, o que afeta em grande aspecto as gestantes, quando apresentam condições mais graves, como a hiperêmese gravídica, requer uma atenção mais ampla e detalhada. O levantamento bibliográfico que pauta este estudo, apresenta evidências complexas se tratando do manuseio e condições, principalmente na utilização da ondansetrona como tratamento farmacológico escolhido.

Os estudos indicam que há uma eficácia expressiva da ondansetrona no controle e regulação dos estados de náuseas e vômitos, sobressaindo quando comparado com outros



antieméticos por apresentar a competência de reduzir os sintomas tanto em casos leves quanto graves. Contudo, se debate na literatura científica a respeito da segurança do uso da ondansetrona durante a gravidez, pois alguns estudos indicam que há possíveis riscos de malformações fetais e outros não depararam com evidências que concluía tais efeitos adversos.

Em análise, há indicação da necessidade de possuir um balanço atencioso entre os benefícios terapêuticos da ondansetrona e os potenciais riscos teratogênicos. As orientações vigentes, incluindo as diretrizes da ANVISA, apontam a inevitabilidade de prudência no uso do medicamento, principalmente nos primeiros meses de gestação, implicando em uma avaliação individualizada para cada caso, levando em consideração seus sintomas e gravidades. Ademais, estudos feitos em animais, apesar de não demonstrarem efeitos teratogênicos claros, demandam mais investigações principalmente acerca das possíveis relações com o desenvolvimento do feto e a função renal da gestante.

Em suma, é pertinente a ponderação e avaliação da utilização da ondansetrona, levando principalmente em consideração a segurança da gestante e do feto. Visando uma maior clareza, a literatura busca reforçar a necessidade do desenvolvimento de mais estudos para assegurar que o período gestacional tenha segurança e minimizar possíveis riscos que o feto venha a ser exposto.

REFERÊNCIAS

DUARTE, G.; CABRAL, A. C. V.; VAZ, J. O.; MORAES FILHO, O. B. **Êmese da gravidez**. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) [Orientações e Recomendações n.2]. São Paulo, 2018.

CAO, X.; SUN, M.; YANG, Q.; WANG, Q.; HOU, L.; WANG, J.; WU, Y.; GE, L. Risk of abnormal pregnancy outcomes after using ondansetron during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Pharmacology**, set. 2022.

Fejzo, M.S., Trovik, J., Grooten, I.J. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. **Nature reviews disease primers**, n.1, 2019

LACASSE, Anais; REY, Evelyne; FERREIRA, Ema; *et al.* Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 9, n. 1, 2009.

Lemon, L., Bodnar, L.M, Garrard, W.; Venkataramanan, R.; Platt, R.W, Marroquin, O.C; Caritis, S.N. Ondansetron use in the first trimester of pregnancy and the risk of neonatal ventricular septal defect. **Int J Epidemiol**, v. 49, n. 2, p. 648-656, abr. 2020.

Masarwe S, Shvartsur R, Hadar E, Betesh-Abay B, Peleg N, Azab AN. Ondansetron Use During Pregnancy: Birth Defects and Obstetric Outcomes. **Clinical Nursing Research**.



2° CONSAMU 14, 15 e 16 de Junho

REALIZAÇÃO:



APOIO:



SILVA, Angel Adriany da. et al. Possíveis desfechos relacionados ao uso da ondansetrona na hiperêmese gravídica. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano. 06, vol. 02, ed. 10, p. 128-143, out 2021.

HUYBRECHTS, K. *et al.* **Intravenous Ondansetron in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations**. JAMA, v. 323, n. 4, 28 jan. 2020.

MICHIE, L.; HODSON, K. **Ondansetron for nausea and vomiting in pregnancy: re-evaluating the teratogenic risk**. *Obstetric Medicine*, v. 13(1), 13 mar. 2020.

ASHOUR, A. **Efficacy and safety of ondansetron for morning sickness in pregnancy: a systematic review of clinical trials**. *Frontiers in Pharmacology*, 23 oct. 2023.

ANDRADE, C. **Major Congenital Malformation Risk After First Trimester Gestational Exposure to Oral or Intravenous Ondansetron**. *J Clin Psychiatry*, 2 jun. 2020.

Dankier P, Kaplan YC, Shechtman S, Diav-Citrin O, Cassina M, Weber-Schoendorfer C. **Ondansetron in pregnancy revisited: Assessment and pregnancy labelling by the European Medicines Agency (EMA) & Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)**. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2021.