



# USO DA ONDANSETRONA NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO TEÓRICA PARA IDENTIFICAR EVIDÊNCIA DE ACOMETIMENTOS AO FETO

Thaysa Frez<sup>1</sup>  
Matheus Graff<sup>2</sup>  
Daniella Lury Morgado<sup>3</sup>  
Isabel Fernandes de Souza<sup>4</sup>  
Gabrielle Racoski Custódio<sup>5</sup>

## INTRODUÇÃO

Êmese, conhecida popularmente por vômito, é o ato de expulsão involuntária do conteúdo gástrico, coordenada diretamente pelo sistema nervoso central (SNC) e normalmente acompanhada com sensação de mal-estar. Este desconforto estomacal é multifatorial e está relacionado a uma infinidade de doenças. No entanto, é um sintoma frequente em mulheres grávidas, principalmente nos primeiros meses deste período (ORIENTA; FEBRASGO, 2018).

A evolução da êmese no período gestacional é um caso clínico conhecido como hiperêmese gravídica (HG), caracterizado por náuseas e vômitos intensos e persistentes na maior parte da gestação. Pode causar desidratação e desnutrição, e/ou levar às complicações de desenvolvimento do feto (PAULO et al., 2017).

Para o tratamento da êmese algumas medidas podem ser adotadas, sendo uma delas o tratamento não farmacológico. Esse consiste em uma dieta leve, com restrições de gorduras, realizada em intervalos menores entre as refeições e a não ingestão de líquidos nas primeiras horas da manhã (ORIENTA; FEBRASGO, 2018).

Não havendo melhora dos sintomas, o tratamento farmacológico é outra alternativa a ser considerada com o objetivo de amenizar tais incômodos. Os medicamentos antieméticos possuem função antagonista nos receptores que induzem o vômito, sendo que o bloqueio desses

---

<sup>1</sup> Graduando do Curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu - CESUFOZ, [thaysa\\_frez@hotmail.com](mailto:thaysa_frez@hotmail.com);

<sup>2</sup> Graduando do Curso Farmácia do Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu - CESUFOZ, [matheus\\_graff@hotmail.com](mailto:matheus_graff@hotmail.com);

<sup>3</sup> Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP), [daniella.morgado@docente.suafaculdade.com.br](mailto:daniella.morgado@docente.suafaculdade.com.br);

<sup>4</sup> Doutora em Ciências pela da Universidade Federal do Rio de Janeiro, [isabel.souza17@docente.suafaculdade.com.br](mailto:isabel.souza17@docente.suafaculdade.com.br);

<sup>5</sup> Professor orientador: Mestre em Ciências Farmacêuticas. Docente no Bacharelado em Farmácia, CESUFOZ - PR, [gabrielle.custodio@docente.suafaculdade.com.br](mailto:gabrielle.custodio@docente.suafaculdade.com.br).



receptores evita a ligação de substâncias endógenas, que acarretam na êmese, levando a melhora dos sintomas (CASTRO et al., 2014).

A ondansetrona é um bloqueador dos receptores serotoninérgicos 5HT<sub>3</sub> e apresenta eficácia em combater a êmese provocada por agentes quimioterápicos e radioterapia. A mesma eficiência foi observada em pacientes em pós-operatórios. Devido ao seu efeito satisfatório, o fármaco começou a ser utilizado para tratamento de êmese gestacional e hiperêmese gravídica, aumentando, significativamente, as prescrições e a sua utilização por gestante (CARSTAIRS, 2016).

Dentro deste contexto, surgiu uma demanda investigativa com relação ao uso de medicamentos na gestação, principalmente, nas primeiras semanas de gravidez, e os possíveis efeitos maléficos que os fármacos podem ocasionar ao embrião (KAPLAN et al., 2017).

Esta pesquisa teórica objetivou relatar a segurança do antiemético ondansetrona na gestação, afim de identificar e evidenciar na literatura científica, correlata ao tema, possíveis alterações fisiológicas ao neonato.

## **METODOLOGIA**

Para a realização desta revisão bibliográfica narrativa, foram realizadas buscas de artigos científicos em bases de conhecimento e indexação de manuscritos. Assim, foram consultadas a *Pubmed*, *Uptodate* e *Scielo*. Além dessas, estratégias de buscas foram submetidas ao software de consulta e recuperação de documentos *Google Scholar*. O intervalo de tempo para os artigos publicados foi entre os anos de 2010 e 2020. Os livros de farmacologia também foram consultados. Com foco no princípio ativo ondansetrona, utilizado na gestação, e as suas possíveis alterações fisiológicas como também as malformações do feto, foram usadas palavras chave: “ondansetrona”, “gravidez”, “malformação” e “riscos”.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Entre os anos de 2013 e 2014, o uso da ondansetrona na gravidez cresceu 13% nos Estados Unidos da América (EUA) (PARKER et al., 2018). Esse aumento excessivo no uso e a falta de estudos do fármaco, em gestantes, levaram aos vários questionamentos sobre a sua segurança (KAPLAN et al., 2017). Pasternak, Svanstrom e Hviid (2013) estudaram a segurança do fármaco e afirmaram não haver problemas congênitos, nem mesmo o risco de aborto e



natimortos associados a ondansetrona. No entanto, este mesmo estudo evidenciou um acréscimo nos casos de partos prematuros em mulheres expostas ao medicamento no seu primeiro trimestre de gestação.

No 2016, um estudo conduzido comparou um grupo de 1070 mulheres expostas ao fármaco versus 1555 que não tiveram contato com o medicamento. Os resultados indicaram que o feto estaria propenso a desenvolver problemas cardíacos e defeitos orofaciais. Essas evidências foram ambos os grupos, porém não foi possível atribuir ao fármaco tais malformações (FEJZO; MACGIBBON; MULLIN, 2016).

Um estudo sobre a ondansetrona em gestantes foi publicado em 2018, nele Huybrechts, et al. (2018) buscaram analisar se o princípio ativo era seguro para o feto ou capaz de causar qualquer malformação. Os autores constataram um aumento no número de fissuras orofaciais em neonatos, no qual as mães fizeram uso da referida droga. Fissuras orais, como fenda palatina e lábio leporino, são deformações nas quais ocorrem a abertura do lábio superior e perfuração do palato, comprometendo a formação da arcada dentária, o desenvolvimento da fala e a estética (NUNES; PEREIRA; QUELUZ, 2010; HUYBRECHTS et al., 2018).

No mesmo ano, Parker, et al. (2018) apontaram em seu estudo um risco elevado de fissura palatina quando a ondansetrona foi utilizada durante gravidez. De forma contrária, o estudo realizado por Huybrechts et al. (2020) tinha como objetivo elucidar os riscos da administração desse fármaco em gestantes. Os autores fizeram uma análise de um subgrupo com 23.877 mulheres que tiveram contato com o princípio ativo, no primeiro trimestre de gestação, em sua forma intravenosa. Os resultados indicam que não foi observado aumento de malformações orofaciais nos neonatos.

Além dos efeitos orofaciais citados acima, pesquisas analisaram se a ondansetrona estaria propensa a causar má-formação cardíaca no neonato. Nenhum risco aumentado de cardiopatia congênita foi detectado (HUYBRECHTS et al., 2018; PARKER et al., 2018).

Em contradição a outros autores, Zambelli-Weiner et al. (2019) observaram possível risco de anomalias cardíacas ao neonato, relacionado à administração do fármaco no primeiro trimestre da gestação. Também constataram um risco ligeiramente baixo para malformações orofaciais.

Por fim, pesquisa feita por Lemon et al. (2020) indicou, através de um estudo de coorte, que a ondansetrona é capaz de ocasionar defeito septal ventricular, mas tal malformação está diretamente associada às altas doses do fármaco em questão.



Com base nos artigos revisados sobre o uso da ondansetrona na gestação, no que diz respeito às malformações orofaciais, destaca-se também o estudo realizado por Anderka et al. (2012). Os autores identificaram um aumento significativo de malformações orofaciais relacionadas ao uso da ondansetrona (ANDERKA et al., 2012).

Pode-se também destacar um estudo que reforça a relação entre o medicamento e os problemas cardíacos. Foi evidenciado que o princípio ativo provoca má-formação cardíaca em neonatos (DANIELSSON; WIKNER; KÄLLÉN, 2014).

Com relação às incertezas em torno do fármaco ocasionar efeitos congênitos nocivos durante o período gestacional, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em outubro de 2019 publicou um alerta informando que o uso da ondansetrona em gestantes estava sendo investigado (ANVISA, 2019). A Agência pede cautela no uso do fármaco, principalmente nos primeiros três meses de gravidez, período esse em que o feto se encontra suscetível ao medicamento. Adicionalmente, recomenda medidas contraceptivas eficazes para mulheres em idade fértil que fazem uso do princípio ativo (ANVISA, 2019).

A gerência de farmacovigilância da ANVISA (2019), após avaliar as informações sobre os riscos da ondansetrona, determinou inclusão na bula dos medicamentos comercializados no Brasil com o princípio ativo as seguintes informações: a) “Mulheres em idade fértil, quando utilizarem a ondansetrona, devem considerar o uso de medidas contraceptivas eficazes”; b) “Baseado em estudos epidemiológicos realizados em humanos, suspeita-se que a ondansetrona cause malformações orofaciais quando administrada durante o primeiro trimestre de gravidez. Por essa razão, recomenda-se não utilizar a ondansetrona durante o primeiro trimestre de gravidez”; c) “Em um estudo de coorte retrospectivo que avaliou 1,8 milhão de gestações, o uso da ondansetrona no primeiro trimestre foi associado com risco aumentado de fissuras orais (3 casos adicionais por 10.000 mulheres tratadas; risco relativo ajustado 1,24, IC 95%: 1,03 – 1,48)”; d) “Até o momento, os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva”.

A Novartis Biociência S.A. detentora do registro comercial Zofran®, a Biolab Sanus Farmacêutica LTDA detentora da marca Vonau Flash®, e todas as outras marcas que comercializam o princípio ativo no Brasil, tiveram que emitir carta aos profissionais de saúde informando as alterações ocorridas na bula dos medicamentos (ANVISA, 2020).



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observa-se que os estudos com a ondansetrona produzem efeitos variados e conflitantes em relação à segurança do fármaco na gestação. Nota-se algumas limitações nos estudos, assim como na literatura sobre os efeitos que a ondansetrona pode ocasionar, tais como: defeitos congênitos, ocasionados apenas no primeiro trimestre da gravidez, sendo que pequenas doses também podem levar o feto a desenvolver malformações.

O uso do fármaco no início de gestação, devido ao risco, mesmo que não totalmente esclarecido, de ocasionar malformações fetais, deve ser evitado. Em casos em que outros medicamentos com segurança comprovada não tenham surtido efeito, o uso deve ser analisado por especialista, identificando assim se o benefício à mãe é maior que a segurança do feto.

Devido as controvérsias entre os autores, constatou-se a necessidade da realização de novas pesquisas quanto à segurança do fármaco para gestante e feto.

**Palavras-chave:** Gravidez; Malformação, Ondansetrona, Riscos, Segurança.

## REFERÊNCIAS

ANDERKA, M. et al. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. **Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology**, v. 94, n. 1, p. 22–30, 2012.

ANVISA. A Gerência de Farmacovigilância informa as medidas sanitárias determinadas para as empresas que comercializam medicamentos com o princípio ativo ondansetrona, em virtude do risco de ocorrência de malformações congênitas com o uso desse princípio ativo. 2020.

ANVISA. **Uso da ondansetrona é investigado**. Disponível em:  
<<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/uso-de-ondansetrona-e-investigado>>.

CARSTAIRS, S. D. Ondansetron use in pregnancy and birth defects. **Obstetrics and Gynecology**, v. 127, n. 5, p. 878–883, 2016.

CASTRO, M. C. et al. Effectiveness of antiemetics in control of antineoplastic chemotherapy-induced emesis at home. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 27, n. 5, p. 412–418, 2014.

DANIELSSON, B.; WIKNER, B. N.; KÄLLÉN, B. Use of ondansetron during pregnancy



and congenital malformations in the infant. **Reproductive Toxicology**, v. 50, p. 134–137, 2014.

FEJZO, M. S.; MACGIBBON, K. W.; MULLIN, P. M. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes in the United States. **Reproductive Toxicology**, v. 62, p. 87–91, 2016.

HUYBRECHTS, K. F. et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use with Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 320, n. 23, p. 2429–2437, 2018.

HUYBRECHTS, K. F. et al. Intravenous Ondansetron in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 4, p. 372–374, 2020.

KAPLAN, Y. C. et al. Use of ondansetron during pregnancy and risk of major congenital malformations: Preliminary results of a systematic review and meta-analysis. **Reproductive Toxicology**, v. 72, p. 203–204, 2017.

LEMON, L. S. et al. Ondansetron use in the first trimester of pregnancy and the risk of neonatal ventricular septal defect. **International journal of epidemiology**, v. 49, n. 2, p. 648–656, 2020.

NUNES, L. M. N.; PEREIRA, A. C.; QUELUZ, D. DE P. Fissuras orais e sua notificação no sistema de informação: análise da Declaração de Nascido Vivo (DNV) em Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, 1999-2004. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 2, p. 345–352, 2010.

ORIENTA, R. I. E.; FEBRASGO, E. S. **Êmese Da Gravidez Série Orientações E Recomendações Febrasgo N O 2 • 2018**. [s.l: s.n.].

PARKER, S. E. et al. Ondansetron for treatment of nausea and vomiting of pregnancy and the risk of specific birth defects. **Obstetrics and Gynecology**, v. 132, n. 2, p. 385–394, 2018.

PAULO, J. et al. HIPEREMÊSE GRAVÍDICA E O RISCO DE MORTE FETAL. p. 27–28, 2017.

ZAMBELLI-WEINER, A. et al. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. **Reproductive Toxicology**, v. 83, p. 14–20, 2019.