

Produção: Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE)

Risco aumentado de fendas orais com uso de ondansetrona na gestação

Introdução



A ocorrência de náuseas e vômitos é comum durante a gestação, podendo ocorrer em até 80% destas. Portanto é comum o uso de medicamentos antieméticos neste período e apesar de não ter sido aprovada para este fim, a ondansetrona, é bastante utilizada devido aos efeitos antieméticos superiores percebidos após o uso.¹

A ondansetrona é um antagonista dos receptores 5-HT₃, expressos no sistema nervoso entérico, terminações nervosas do vago e SNC, sendo aprovada para ser utilizada como adjuvante na quimioterapia do câncer e no tratamento de náusea refratária, devido ao seu modo de ação, possui pouco efeito sobre náuseas causadas por vertigem.^{2,3}

Durante a gestação se faz importante o cuidado com relação aos efeitos teratogênicos dos medicamentos, neste contexto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) lançou alerta, baseado em artigo publicado em dezembro de 2018 e em alerta emitido pela Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS), informando para o risco potencial de malformação congênita devido ao uso de ondansetrona, em especial, no primeiro trimestre de gravidez.^{4,5}

A publicação desse alerta se torna pertinente, já que a ondansetrona é um medicamento comumente encontrado em unidades clínicas como maternidades, por exemplo.

Problemática abordada

O estudo de Huybrechts KF et al (2018), investigou a associação da exposição à ondansetrona durante a gestação com o risco de malformações congênitas, como malformação cardíaca e fenda oral.⁶ Diante dos resultados, foi associado o uso com um pequeno aumento do risco de fendas orais, e diante disto, a ANVISA estuda mudar a categoria deste medicamento para D, pois atualmente pertence à categoria B de gravidez.⁷

A classificação de risco dos medicamentos para uso na gravidez de acordo com o FDA, divide-se em 5 categorias:

Categoria de risco A: estudos em mulheres não demonstram risco para o feto no primeiro e demais trimestres.

Categoria de risco B: estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos em humanos.

Categoria de risco C: relatos em animais revelaram efeitos adversos no feto. Não há estudos controlados em mulheres e animais. Os fármacos devem ser ministrados somente se o benefício justificar o potencial teratogênico.

Categoria de risco D: há evidência positiva de risco fetal e humano, porém os benefícios do uso em gestantes podem ser aceitáveis.

Categoria de risco X: estudos em animais ou seres humanos revelaram efeitos deletérios sobre o feto, que ultrapassam os benefícios.

Descrição do estudo

No estudo retrospectivo de coorte, a amostra de 1.816.414 gestantes registradas entre 2000 e 31 de dezembro de 2013 na base de dados do *Medicaid Analytic eXtract (MAX) General Information* foi submetida à exposição ao medicamento ondansetrona no primeiro trimestre de gestação. Na avaliação do estudo foram adotados alguns critérios de inclusão e exclusão, sendo os de inclusão: mulheres com faixa etária entre 12 e 55 anos que tenham cobertura no *Medicaid* de três meses antes da última ovulação e um mês após o parto, bebês com cobertura no *Medicaid* nos três primeiros meses de vida que não tenham ido a óbito, mulheres que fizeram o uso de uma receita de ondansetrona durante os primeiros três meses de gravidez. Os fatores de exclusão foram: gravidez com exposição a um medicamento teratogênico conhecido no primeiro trimestre e gestação com anormalidade cromossômica. Em relação as covariáveis foram considerados inúmeros fatores de confusão, como indicação de tratamento, condições associadas, idade, etnia, gestação múltipla e afins.

Resultados

Com o estudo foi possível perceber que houve um aumento do uso de ondansetrona no primeiro trimestre de gestação, sendo o aumento de 0,01% em 2000 para 12% em 2013. Além disso, foi possível levantar o perfil das mulheres mais expostas ao medicamento, sendo elas mais propensas a serem brancas, ter um diagnóstico de condições neurológicas ou psiquiátricas e serem fumantes. A presença de malformações congênitas foi definida utilizando-se a análise estatística com algoritmos baseados em diagnósticos e códigos de procedimentos ambulatoriais. Devido aos estudos na literatura, foi avaliado o possível aumento do risco de malformações cardíacas, fissuras orais e malformações congênitas em geral.

Conclusões

Considerando-se os resultados da pesquisa apresentada, os autores não associaram o uso de ondansetrona no primeiro trimestre de gestação com malformações cardíacas ou malformações congênitas em geral, entretanto houve um pequeno aumento no risco de fendas orais. A partir dessas considerações o CEFACE solicita que, qualquer reação adversa pelo uso desse fármaco seja notificada, se possível, através da Ficha Amarela de Notificação de Reações Adversas ou pelos telefones 3366-8276 ou 3366-8293. As notificações também poderão ser feitas através do site www.gpuim.ufc.br no link CEFACE enviando anexada a ficha de notificação ou pelo formulário de notificação de reações adversas, disponível no endereço eletrônico:

<https://primaryreporting.who-umc.org/Reporting/Reporter?OrganizationID=BR>
(profissional de saúde liberal)

<https://primaryreporting.who-umc.org/Reporting/Reporter?OrganizationID=BR>
(cidadão)

Referências

1. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 131:e15.
2. GOLAN, David E. et al. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
3. GOODMAN, A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 13. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2018.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. Ondansetrón: riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, paladar hendido) tras su uso durante el primer trimestre del embarazo. Acesso em dez. 2019. Disponível em: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-15-2019-Ondansetron.htm.
5. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alerta de Farmacovigilância nº 62.019. A gerência de farmacovigilância alerta para o risco de ocorrência de malformações congênitas com o uso do medicamento ondansetrona. 2019. Acesso em dez 2019. Disponível em: <https://url.gratis/N9Mhk>
6. Huybrechts KF et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *JAMA*. 2018 Dec 18; 320 (23): 2429-2437. DOI:[10.1001/jama.2018.18307].
7. RIBEIRO, Alinne Souza; SILVA, Melquesedec Vieira; GUERRA, Priscilla Gomes; SAICK, Ketene Werneck; ULIANA, Michele Pereira; LOSS, Ricardo. Risco potencial do uso de medicamentos durante a gravidez e a lactação. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, [s.l.], v. 25, n. 1, p.62-67, 30 abr. 2013. Conselho Federal de Farmacia. <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v25.e1.a2013.pp62-67>. Disponível em: <http://revistas.cff.org.br/infarma/article/view/441>. Acesso em: 14 mar. 2020.

Elaboradores:

Alan Queiroz de Souza - Estudante/Estagiário do CEFACE
Ismael Webster Paiva - Estudante/Estagiário do CEFACE

Revisores:

Eudiana Vale Francelino - Farmacêutica do CEFACE
Mirian Parente Monteiro - Coordenadora do GPUIM