

ANÁLISE DA TERATOGENICIDADE DO USO “OFF LABEL” DE ONDANSETRONA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Julia Rodrigues de Araujo
julia.araujo@aluno.fpp.edu.br

Marieh Silveira Camillo

Juliane Centeno Müller

Náuseas e vômitos na gravidez (NVG) são sintomas associados ao primeiro trimestre gestacional, afetando cerca de 75% das gestantes. Seu pico ocorre entre a sétima e a décima segunda semana, durante a organogênese fetal. A necessidade de tratamento paliativo, portanto, coincide com o período embrionário de maior suscetibilidade à riscos teratogênicos. Quando em sua forma mais grave, a NVG e a hiperêmese gravídica (HG) podem resultar em efeitos adversos ao metabolismo materno, como a desidratação, hipocalcemia, cetonúria e outros distúrbios metabólicos. O prolongamento desses sintomas resultam em deficiências nutricionais, além de complicações como ruptura esofágica, neuropatia periférica e encefalopatia. A NVG e a HG também são, em um terço das mulheres, causa de morbidade psicossocial significativa, afetando o desempenho no ambiente de trabalho. Além disso, os bebês de mães que, por conta desses sintomas, apresentam perda de peso considerável no início da gestação, têm menor peso médio ao nascer, fugindo da curva ideal de crescimento infantil. O Congresso Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) publicou diretrizes para o manejo farmacológico da NVG, a fim de aliviar os sintomas e proporcionar melhor qualidade de vida à gestante, no qual é recomendada uma abordagem medicamentosa gradual. A primeira escolha deve ser piridoxina (vitamina B6), seguida de doxilamina e, em caso da permanência dos sintomas, agentes como metilprednisolona e ondansetrona. A ondansetrona é um medicamento utilizado para o alívio e tratamento de náuseas e vômitos após cirurgias e quimioterapias, mas é, também, utilizado *off label* para o tratamento de sintomas gestacionais durante o primeiro trimestre da gravidez. Esse medicamento é um antagonista do receptor 5HT-3, bloqueando o canal potássio-íon (hERG), que é de grande importância para a repolarização e regulação do ritmo cardíaco. Por conta de seu mecanismo de ação, a ondansetrona tem potencial de causar arritmia por prolongar QT. Assim, esse medicamento tem diversos efeitos colaterais cardíacos conhecidos, sendo classificado no maior ranking da categoria relacionada a arritmias, podendo, até mesmo, ser fatal. Ainda, é conhecido que esses efeitos são agravados se o paciente tiver uma deficiência de potássio. Dessa maneira, este estudo objetivou investigar os possíveis efeitos teratogênicos da ondansetrona administrada na gestação.

METODOLOGIA: Para a realização deste trabalho, inicialmente, definimos os descritores: ondansetron and teratogenicity e a busca foi realizada nas bases Scielo e Pubmed. Definimos como limitantes apenas artigos a partir de 2002. Foram encontrados 24 resultados, dos quais 6 foram selecionados. A partir da leitura e análise dos artigos, foram coletadas as informações necessárias para a elaboração dessa Revisão de Literatura.

RESULTADOS: Apesar de embriões não invertebrados de todas as espécies, incluindo humanos, serem mais suscetíveis que adultos para o desenvolvimento de arritmia quando expostos a drogas que prolongam QT, a teratogenicidade da ondansetrona ainda é inconclusiva, devido a fatores éticos em suas pesquisas em humanos e a

indeterminância de resultados de pesquisas realizadas em laboratórios. Um dos mais importantes estudos sobre esse assunto foi realizado em 2018, em que foi avaliado embriões de ratos *in vitro* baseados no tipo de administração (intravenosa e oral) e na miligramagem, avaliando a reação sistemática desses embriões à droga. A partir desse experimento, não foi possível a confirmação de teratogenicidade, devido aos resultados inconclusivos, pois, apesar de algumas alterações cardíacas e no esqueleto axial terem sido identificadas, elas não são afirmativas, já que o pico de concentração da droga nos ratos foi maior do que normalmente acontece em indivíduos, resultando em margens de exposições maiores do que aquelas encontradas na gravidez humana. A comprovação de teratogenicidade se torna difícil para qualquer agente farmacológico. Para isso, o cientista Thomas Shepard elaborou uma lista de critérios para a avaliar a teratogênese medicamentosa, sendo os 3 primeiros critérios considerados essenciais para a caracterização e os demais, úteis. O primeiro diz respeito à necessidade de exposição comprovada ao agente em momentos críticos do desenvolvimento pré-natal, seja por receitas, registros médicos e demais formas de fornecimento de dados. O segundo, exige que haja achados consistentes por, pelo menos, dois estudos epidemiológicos. O terceiro alega a necessidade do delineamento cuidadoso dos casos clínicos, definindo um efeito ou síndrome específica como efeito colateral. A ondansetrona, por sua vez, não atende a nenhum desses critérios, pois seus dados são inconsistentes para a comprovação de cada um. O medicamento também não se encaixa nos demais itens da lista de Shepard, não podendo assim ser caracterizado como teratogênico de acordo com os critérios do cientista.

CONCLUSÃO: Haja vista os embates éticos e metodológicos para o pleno desenvolvimento de pesquisas que comprovem de fato sua teratogenicidade, a ondansetrona ainda não pode ser classificada como agente teratogênico. No entanto, visto que casos isolados indicam certo risco de malformações cardíacas ou outros defeitos estruturais, seu uso deve ser realizado com cautela. De todo modo, a ondansetrona não deve ser administrada como tratamento de primeira linha para a NVG e HG em qualquer fase da gravidez. Em mulheres com sintomas intratáveis no primeiro trimestre, já medicadas com fármacos de primeira escolha, a ondansetrona pode oferecer melhora significativa na qualidade de vida materna, e pode ser administrada com o entendimento de que os riscos de teratogenicidade ainda não são esclarecidos. Já o início do tratamento após 10 semanas de gestação, ou seja, após a fase de organogênese, minimiza os riscos de malformações, e seria o mais indicado para mulheres que não obtiveram resultado com outras opções terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE: Ondansetrona, teratogenicidade, hiperêmese gravídica, náuseas e vômitos na gravidez.

REFERÊNCIAS:

CARSTAIRS SD. Ondansetron Use in Pregnancy and Birth Defects: A Systematic Review. **Obstet Gynecol.** 2016

DANIELSSON B, *et al.* Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. **Reprod Toxicol.** 2014.

DANIELSSON B, WEBSTER WS, RITCHIE HE. Ondansetron and teratogenicity in rats: Evidence for a mechanism mediated via embryonic hERG blockade. **Reprod Toxicol.** 2018.

FERREIRA E, GILLET M, LELIÈVRE J, BUSSIÈRES JF. Ondansetron use during pregnancy: a case series. **J Popul Ther Clin Pharmacol**. 2012; Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22267256/>>. Acesso em 01 set. 2022.

GRIDDINE A, BUSH JS. Ondansetron. **StatPearls Publishing**. 2022.

KENNEDY D. Ondansetron and pregnancy: Understanding the data. **Obstet Med**. 2016. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27512487/>>. Acesso em 31 ago. 2022.