

# **Malformações fetais derivadas do uso da ondansetrona na gestação e possíveis alternativas medicamentosas: uma revisão integrativa**

## **Fetal malformations derived from the use of ondansetron during pregnancy and possible drug alternatives: an integrative review**

Samuel Carnio<sup>1</sup>  
Ellen Campos Rodrigues,<sup>2</sup>  
Sarah Vieira Silva,<sup>3</sup>  
Kardeny Kardec<sup>4</sup>  
Isnaya Almeida Brandão Lima<sup>5</sup>

### **Resumo**

As náuseas e vômitos são comuns no primeiro trimestre da gravidez e tendem a ocorrer principalmente pela manhã devido às alterações hormonais. O cloridrato de ondansetrona di-hidratado, cujo nome comercial é Vonau®, é utilizado para o controle de náuseas e vômitos em mulheres que sofrem com hiperêmese gravídica. Há uma relação ao uso da ondansetrona no primeiro trimestre de gestação com o número de aumento nas fissuras orais nos recém-nascidos e aumento de defeitos no septo ventricular. Com objetivo de investigar sobre essas alterações congênitas, este trabalho foi desenvolvido em forma de uma revisão integrativa, selecionando um total de 21 artigos para composição do *corpus* da presente revisão. A análise desses estudos primários levou à constatação de que as evidências científicas atuais parecem demonstrar certa segurança no uso da ondansetrona, reiterado pelo fato de que a taxa de ocorrência de má-formações nos casos relacionados ao uso da ondansetrona não supera a da população geral. Alguns estudos pontuais demonstraram um risco aumentado de defeitos septais, contudo nenhum em nível estatisticamente expressivo. Dessa forma, ainda são necessários mais estudos randomizados e multicêntricos para afirmar com maior acurácia a existência desse risco.

**Palavras-chave:** Malformações fetais; Gestação; Ondansetrona.

### **Abstract**

Nausea and vomiting are common in the first trimester of pregnancy and tend to occur mainly in the morning due to hormonal changes. Ondansetron hydrochloride dihydrate, whose trade name is

---

<sup>1</sup> Graduação em andamento. Afya Faculdade de Ciências Médica, Palmas, TO, Brasil. E-mail: samuel.carnio@gmail.com; Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4956330198405270>; ORCID: 0009-0009-9640-1717.

<sup>2</sup> Graduação em andamento. Afya Faculdade de Ciências Médica, Palmas, TO, Brasil. E-mail: ellencamps123@gmail.com; Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1445635533885297> ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0916-5845>.

<sup>3</sup> Graduação em andamento. Afya Faculdade de Ciências Médica, Palmas, TO, Brasil. E-mail: sarahvieirasilvat6@gmail.com; Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1751077881532566>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5498-402X>.

<sup>4</sup> Graduação em andamento. Afya Faculdade de Ciências Médica, Palmas, TO, Brasil. E-mail: kardenyk@gmail.com; Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0300770215990911>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3312-4445>.

<sup>5</sup> Mestra. Afya Faculdade de Ciências Médica, Palmas, TO, Brasil. E-mail: isnaya.lima@itpacpalmas.com.br; Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5345666499675287>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5725-7195>.

Vonau®, is used to control nausea and vomiting in women suffering from hyperemesis gravidarum. There is a relationship between the use of ondansetron in the first trimester of pregnancy and an increase in oral clefts in newborns and an increase in ventricular septal defects. With the aim of investigating these congenital alterations, this work was developed in the form of an integrative review, selecting a total of 21 articles to form the corpus of this review. The analysis of these primary studies led to the observation that current scientific evidence seems to demonstrate some safety in the use of ondansetron, reiterated by the fact that the rate of occurrence of malformations in cases related to the use of ondansetron does not exceed that of the general population. Some specific studies have demonstrated an increased risk of septal defects, however none at a statistically significant level. Therefore, more randomized and multicenter studies are still needed to confirm the existence of this risk with greater accuracy.

**Key-words:** Fetal malformations; Gestation; Ondansetron

## **Introdução**

A êmese, conhecida popularmente por vômito, é a ação de expulsão involuntária da substância gástrica, ordenada diretamente pelo sistema nervoso central (SNC) e normalmente seguida com impressão de mal-estar. Este incômodo estomacal é multifatorial e está ligado a várias doenças. Não obstante, é um sintoma recorrente em mulheres grávidas, especialmente nos primeiros meses deste período (Duarte, 2018).

A placenta, estrutura presente apenas durante a gestação, por sua vez, secreta hormônios cujas funções são extremamente importantes durante o período gravídico. De maneira sucinta, o estrogênio atua na proliferação da maior parte dos órgãos e anexos da mulher, como: o aumento do útero, das mamas e crescimento dos ductos mamários e, também na genitália externa da mãe. Já a progesterona, tem um papel nutricional essencial para o embrião primitivo, diminui a intensidade das contrações uterinas com intuito de evitar o aborto. Além de contribuir com o estrogênio na preparação das mamas maternas para a lactação (Guyton & Hall 2017).

Assim, os sistemas orgânicos da mulher são fisiologicamente alterados. No aparelho gastrointestinal ocorrem mudanças na posição do estômago e do intestino devido ao crescimento do útero, bem como sintomas como náuseas e vômitos surgem, possivelmente determinados pelos efeitos dos hormônios BhCG e estrogênios (Febrasgo, 2019).

Desta forma, o diagnóstico de gestação se baseia na história clínica, considerando-se a ocorrência de amenorréia, atraso menstrual, náuseas e vômitos (Brasil, 2016). As náuseas e vômitos são comuns no primeiro trimestre da gravidez (Brasil, 2016), devido às alterações hormonais mais intensas nesse período, e ocorrem principalmente pela manhã (Febrasgo, 2019). Dentre as opções

terapêuticas para esses sintomas, cabe destacar os antieméticos antagonistas da serotonina, da dopamina e anti-histamínicos, que atuam no centro emético na medula (Brunton; Chabner & Knollmann, 2012). De acordo com o Vaz (2018), cerca de 85% das mulheres gestantes sentem náuseas e vômitos; mas o que ainda pouco se fala, é sobre o uso de Cloridrato de ondansetrona di-hidratado para combater náuseas e vômitos nas gestantes.

Cloridrato de ondansetrona di-hidratado, cujo nome comercial é Vonau®, é utilizado para o controle de náuseas e vômitos de adultos após procedimentos médicos, tais como cirurgias ou radioterapia. A ondansetrona é um antagonista seletivo de receptor de serotonina sub tipo 3 (5-HT<sub>3</sub>), inibindo a náusea e o vômito (Biolab Sanus, 2023). A ondansetrona, na forma de cloridrato de ondansetrona, está disponível pelo SUS na forma de comprimido e na composição de 4 mg ou 8 mg (Brasil, 2022).

Devido às incertezas em relação à segurança no uso da ondansetrona, tem-se recomendado aos médicos que alertem as gestantes sobre o risco deste medicamento provocar malformações congênitas (Brasil, 2019). Existem ainda aqueles que contraindicam o uso da ondansetrona por gestantes de primeiro trimestre (Espanha, 2019). Metoclopramida e Dimenidrato são outros medicamentos antieméticos recomendados no manejo de náuseas e vômitos, a depender da avaliação médica, durante a gestação (Brasil, 2022).

O medicamento antiemético metoclopramida está incluído na lista de medicamentos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) na forma de cloridrato de metoclopramida, em comprimido ou solução injetável ou oral (Brasil, 2022).

Tendo em vista que a ondansetrona é muito utilizada pelas grávidas para amenizar os sintomas de náuseas e vômitos durante a gestação e que algumas pesquisas afirmam um crescimento de anomalias congênitas oriundas do uso desse medicamento, além de seus efeitos no desenvolvimento infantil, este estudo busca reunir e analisar tais informações para esclarecer mais a respeito desse tema.

Considerando ainda que o SUS atua pela Atenção Integral à Saúde, preferencialmente através da promoção e prevenção de agravos, urge verificar porque as gestantes ainda optam por este medicamento e quais as consequências dessa prática, a fim de amenizar possíveis sequelas devido ao seu uso e, por conseguinte, promover mais saúde aos brasileiros e permitir maior investimento em outros setores da saúde.

Assim, a realização deste estudo justifica-se pela necessidade de buscar os pormenores dessa temática, através da bibliografia capaz de responder à seguinte pergunta de pesquisa: Quais as possíveis complicações derivadas do uso da ondansetrona e as possíveis alternativas medicamentosas? Assim, o objetivo do estudo foi analisar as complicações derivadas do uso da ondansetrona para alívio dos sintomas de náuseas e êmese na gestação e as possíveis alternativas antieméticas com menores efeitos teratogênicos.

Este trabalho foi desenvolvido em forma de uma revisão integrativa, através de uma pesquisa bibliográfica descritiva de dados já publicados na literatura sobre as malformações congênitas derivadas do uso da ondansetrona durante a gestação e sobre as possíveis alternativas medicamentosas para controle dos sintomas gravídicos.

A metodologia escolhida baseia-se na sintetização dos resultados advindos de pesquisas primárias realizadas com a ondansetrona. Os dados extraídos da literatura serão abordados de forma extensa e organizada, construindo assim um corpo de conhecimento. É proporcionado por esse método a vantagem de combinar dados e estudos teóricos e empíricos, ampliando-se os haveres de uma análise literária quando relacionada às malformações fetais derivadas do uso da ondansetrona na gestação e possíveis alternativas medicamentosas (Ercole; Melo & Alcoforado, 2014).

Para a construção desta revisão, conforme orientação de Cunha e colaboradores (2014), seguiu-se as seguintes etapas:

1. Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa;
2. Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão;
3. Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados;
4. Categorização dos estudos selecionados;
5. Análise e interpretação dos resultados;
6. Apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

A questão norteadora proposta para este estudo foi: Quais as possíveis complicações derivadas do uso da ondansetrona e as possíveis alternativas medicamentosas?

Os critérios de inclusão foram: artigos científicos originais disponíveis na íntegra em português, inglês ou espanhol, publicados nos últimos 11 anos e que abordassem as malformações fetais derivadas do uso da ondansetrona na gestação e/ou alternativas medicamentosas. Na sequência, foram excluídas todas e quaisquer revisões.

A procura de artigos foi realizada através das bases de dados PubMed® e Scielo, além do buscador Google Scholar, que foram acessados por meio do portal de periódicos da Afya Faculdades de Ciências Médias – Palmas, durante o período de agosto a setembro de 2023.

Para tal, foram utilizados os descritores da seguinte forma: (ondansetron AND pregnancy) OR (ondansetron AND pregnancy AND Congenital Abnormalities) OR (antiemetic AND pregnancy AND Congenital Abnormalities). O estudo não confere quaisquer riscos à população por trabalhar apenas com resultados já publicados.

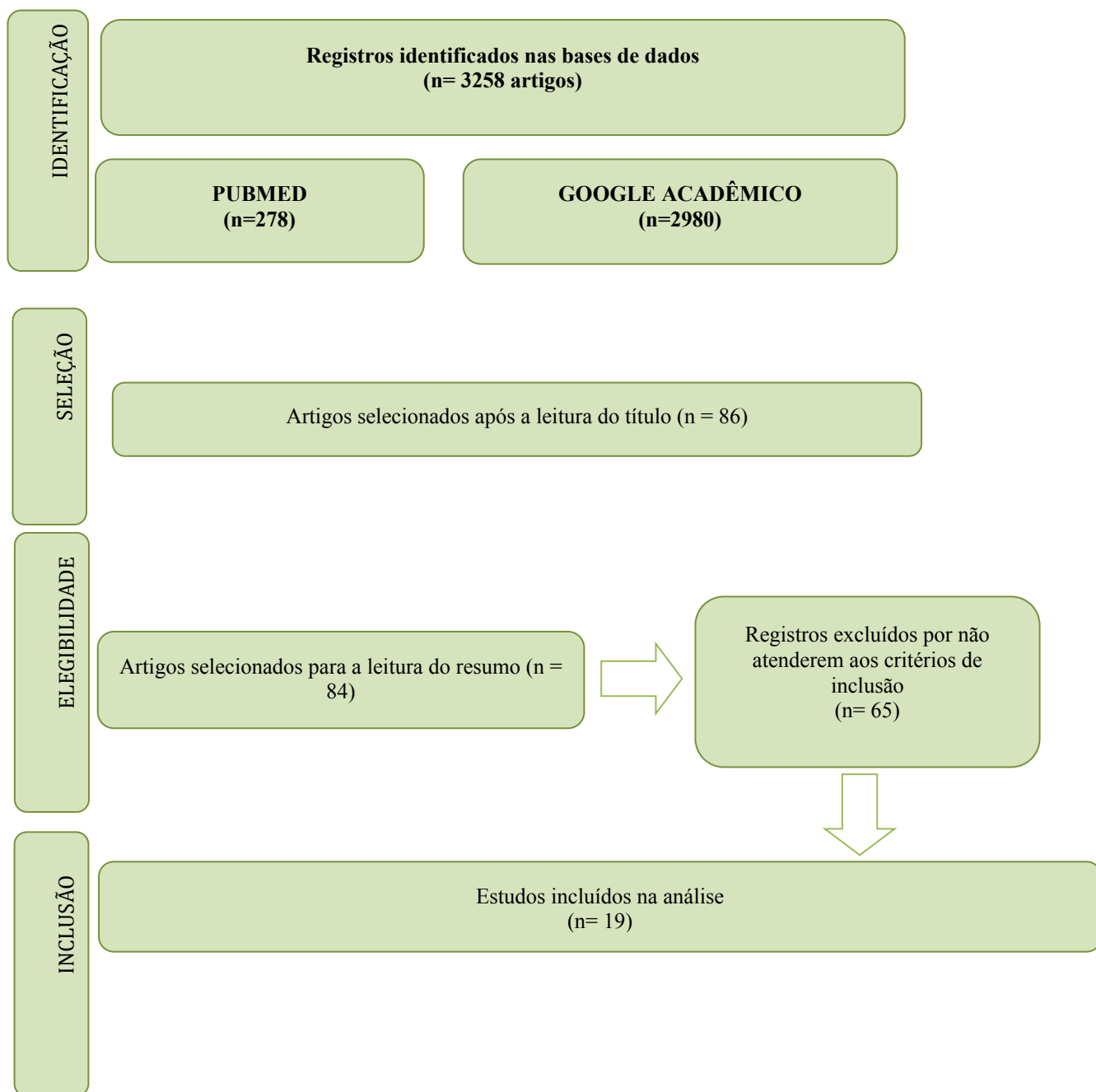
As informações foram extraídas para responder às perguntas pré-estabelecidas nos fichamentos e sua análise foi realizada através da comparação destes fichamentos, salientados as concordâncias e discordâncias dos dados. Depois desta etapa, foi elaborado um quadro com as principais informações de cada trabalho incluído no estudo: Título e ano de publicação, periódico, autores, tipo de estudo, amostra, objetivos, principais resultados e conclusão.

## **Resultados**

A quantidade de artigos oriundos da busca nas bases de dados com os respectivos descritores e intervalo de tempo de 11 anos, foi de 3258. Após a aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, resultou em 19 artigos. Conforme fluxograma representado na Figura 1.

**Figura 1**

*Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos*



FONTE: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa

Os artigos selecionados e as informações mais importantes deles extraídos estão apresentados no Quadro 1.

**Quadro 1:** Informações mais relevantes dos artigos selecionados para a Revisão Integrativa

| <b>LEMON, 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.</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metodologia                                                                                                                                                                                        | Trata-se de um estudo coorte retrospectivo. A amostra consistiu de 33.677 nascidos vivos e partos únicos no Magee – Womens Hospital do Centro Médico da Universidade de Pittsburgh (UPMC) com Cobertura do Plano de Saúde UPMC de 2006 a 2014 (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Principais Resultados                                                                                                                                                                              | O Risco relativo (95% IC) ajustado para a incidência neonatal de septo ventricular em grávidas expostas a ondansetrona em relação ao grupo de mulheres grávidas não expostas a ondansetrona no primeiro trimestre foi de 1.7 (1.0–2.9), sendo a não exposição a referência. O risco relativo ajustado da exposição da ondansetrona no primeiro trimestre em relação a não exposição com o Pontuação de propensão - ponderação do tratamento de probabilidade inversa (IPTW) foi 1.9 (1.1–3.1), sendo referência a não exposição. (TRADUÇÃO NOSSA).  |
| Conclusão                                                                                                                                                                                          | Foram demonstrados um ligeiro aumento no risco absoluto de defeito no septo ventricular (DSV) com a exposição ao ondansetron no primeiro trimestre. O risco aumentado foi dependente da dose no primeiro trimestre de gravidez. Mais pesquisas são necessárias para definir a dose crítica na qual o risco aumenta substancialmente. Clinicamente, as decisões de tratamento com NVP devem considerar o risco aumentado de DSV associado ao ondansetron, tendo em mente os perigos associados à retenção deste medicamento eficaz (TRADUÇÃO NOSSA). |
| <b>SUAREZ, et al. Ondansetron use in early pregnancy and the risk of miscarriage. International journal of epidemiology, v. 30, n. 2, p. 103-113. 2020.</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Metodologia                                                                                                                                                                                        | Trata-se de um Estudo de Coorte. A amostra consistiu em 2620 gestantes, de até 20 semanas. A coleta de dados de abril de 2014 a novembro de 2017 foi feita com os dados dos prontuários eletrônicos da University of North Carolina (UNC) Health Care system through the Carolina Data Warehouse for Health. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                      |
| Principais Resultados                                                                                                                                                                              | O risco relativo (95% IC) ajustado entre as mulheres que sofreram um aborto espontâneo nos primeiros 140 dias de gravidez que tomaram ondansetrona e comparadores (metoclopramida ou prometazina) foi de 1.21 (0.77, 1.90). (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Conclusão                                                                                                                                                                                          | Sem evidencia de diferença de aborto espontâneo entre as grávidas expostas na fase inicial da gravidez à ondansetrona e as grávidas expostas a metoclopramida e prometazina. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ZAMBELLI-WEINER, et al. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. Reproductive Toxicology, v. 83, p. 14-20. 2019.</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Metodologia                                                                                                                                                                                        | Trata-se de um estudo de caso-controle aninhado. A amostra foi composta de 864,083 Pares de mães e filhos de 2000 até 2014 que tiveram acompanhamento de um ano para o bebê. Dados da amostra foram retirados da, US administrative health care database, the Truven Health MarketScan Commercial Database. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                       |
| Principais Resultados                                                                                                                                                                              | Exposição a ondansetrona somente na forma de administração na gravidez durante o primeiro trimestre apresenta um risco relativo para defeitos cardíacos ajustado de 1.43 (1.28-1.61) com IC 95% e um risco relativo não ajustado de 1.52 (1.35-1.70) com IC de 95%. Enquanto somente a administração de ondansetrona, nesse mesmo período de tempo, apresenta um risco relativo para fenda palatina ajustado de 1.30 (0.75-2.25) e não ajustado de 1.32 (0.76-2.28), ambos com IC de 95%.(TRADUÇÃO NOSSA).                                          |

|                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Conclusão                                                                                                                                                                 | O estudo fornece evidências de que a exposição ao ondansetrona no primeiro trimestre está associada com risco aumentado de vários defeitos congênitos estruturais e lança luz importante sobre a magnitude de classificação incorreta de exposição que pode ter obscurecido essa associação em estudos anteriores usando dados de prescrição. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                         |
| <b>PASTERNAK B., SVANSTRÖM H., HVIID A.. Ondansetron in Pregnancy and Risk of Adverse Fetal Outcomes. The New England Journal of Medicine , v. 368, p. 814-823. 2013.</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Metodologia                                                                                                                                                               | Trata-se de um estudo do tipo Coorte. Os dados da amostra de 608,385 grávidas foram coletados do Medical Birth Registry and the National Patient Register in Denmark único nascido vivo ou natimorto ou terminou com qualquer aborto como resultado no período a partir de 1º de janeiro de 2004, até 31 de março de 2011. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                            |
| Principais Resultados                                                                                                                                                     | O risco relativo para quaisquer defeitos congênitos ao nascimento do grupo de gestantes que usaram ondansetrona da quarta até a décima semana de gestação em relação ao grupo de gestantes que não usaram da quarta até a décima semana foi 1.34 (0.80–2.26), ajustado com IC de 95%, e 1.07 (0.69–1.65), não ajustado com IC de 95%. O risco relativo para quaisquer defeitos congênitos ao nascimento. (TRADUÇÃO NOSSA).                              |
| Conclusão                                                                                                                                                                 | Não há associação entre o uso da ondansetrona na gravidez com o aumento do risco de malformações, nascimento de natimorto e baixo peso e malformações, baixo peso para idade gestacional. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>PASTERNAK, et al. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. JAMA , v. 310. n. 15 , p. 1601-1611. 2013.</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Metodologia                                                                                                                                                               | Trata-se de um Estudo de coorte baseado em registro. Amostra inclui todas as gestações na Dinamarca com datas de parto ou datas de aborto de 1º de janeiro de 1997 a 31 de março de 2011. Amostra no estudo abrangeu 1222503 gestantes, em que 45002 (3.7%) foram expostas a metoclopramida. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                          |
| Principais Resultados                                                                                                                                                     | Com IC de 95%, o risco relativo ajustado do grupo que usou metoclopramida em relação ao grupo que não para principais malformações foi de 0.93 (0.86-1.02), já a prevalência com odds ratio, ajustada, com IC de 95% para exposição de metoclopramida na gravidez para nascimento prematuro, baixo peso ao nascimento e pequeno para idade gestacional foram, respectivamente, 0.98 (0.93-1.04), 0.98 (0.92-1.05) e 1.00 (0.96-1.04): (TRADUÇÃO NOSSA). |
| Conclusão                                                                                                                                                                 | Não foram observados risco significativamente aumentado de malformações maiores em geral, 20 categorias individuais de malformações, aborto espontâneo, natimorto, parto prematuro, baixo peso ao nascer e restrição de crescimento fetal associadas ao uso de metoclopramida na gravidez. Como tal, este estudo pode ajudar a informar as decisões clínicas quando o tratamento com metoclopramida é considerado durante a gravidez.(TRADUÇÃO NOSSA).  |
| <b>SUAREZ, et al. Ondansetron use in early pregnancy and the risk of late pregnancy outcomes. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, v. 30. n. 2, p. 114-125. 2020.</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Metodologia                                                                                                                                                               | Estudo de coorte. Os Dados das amostras foram coletados de abril de 2014 até novembro de 2017 dos prontuários eletrônicos da University of North Carolina (UNC) Health Care system. A amostra analisada abrangeu 2677 grávidas de 2 a 20 semanas com prescrição de ondansetrona, prometazina ou metoclopramida, que prometazina e metoclopramida foram considerados comparadores. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                     |
| Principais Resultados                                                                                                                                                     | O risco relativo do uso da ondansetrona em relação ao comparadores com IC de 95% com probabilidade inversa do tratamento ponderada foi de 1.37 (0.98, 1.90) para bebê pequeno para idade gestacional. O risco relativo com probabilidade inversa do tratamento ponderada com o uso de ondansetrona em relação aos comparadores para pre termo foi de 0.90 (0.67, 1.20), com IC de 95% (TRADUÇÃO NOSSA).                                                 |
| Conclusão                                                                                                                                                                 | Não foram observados evidências de diferença no risco de parto prematuro e distúrbios hipertensivos gestacionais entre usuárias de ondansetrona e antiemético comparador. Observamos um aumento potencial no risco de ter um bebê PIG; esses resultados garantem Investigação aprofundada (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                             |

|                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>OLIVEIRA, et al. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. <i>Obstetrics &amp; Gynecology</i>. v. 124. n. 4 , p. 735-742. 2014.</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Metodologia                                                                                                                                                                                                           | Estudo do tipo ensaio duplo-cego, randomizado e controlado. A amostra de 36 pacientes gestantes que estão com menos de 16 semanas de gestação de outubro de 2012 a abril de 2013 que estão matriculadas em um centro médico de atenção terciária que atende beneficiários da ativa e militares aposentados (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Principais Resultados                                                                                                                                                                                                 | Enquanto do banco de dados imputados houve mudança clínica significativa no grupo que usou ondansetrona de 83,3%(15/18) em relação à náusea, o grupo de que usou doxilamina e piridoxina teve mudança clínica significativa em 38.9% (7/18 ) com P de 0.015. Dos mesmos dados da base imputados O grupo que usou ondansetrona teve mudança clínica na emese em 72.2%(13/18), enquanto houve 33 % (6/18) no grupo que usou piridoxina e doxilamina, com um P de .044 (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                |
| Conclusão                                                                                                                                                                                                             | O estudo mostrou que o ondansetrona é superior à combinação de piridoxina e doxilamina no tratamento de náuseas durante gravidez. Embora a amostra tenha sido bastante pequena, a força das diferenças de resultados sugere que pode bem ser considerado como uma possível terapia de primeira linha (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>HUYBRECHTS, K.F. et al. Association of maternal first-trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. <i>JAMA</i>, v. 320, n. 23, p. 2429-2437, 2018</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Metodologia                                                                                                                                                                                                           | Trata-se de um estudo retrospectivo, de coorte, englobando os anos entre 2000-2013, incluindo 1.816.414 gestações, de 1.502.895 mulheres, acompanhadas desde 3 meses antes da data da última menstruação até 1 mês ou mais após o parto. Os dados foram obtidos pela plataforma <i>Medicaid Analytic eXtract</i> (MAX), sendo que estes foram analisados utilizando índices de propensão e estratificação de forma a controlar a indicação de tratamento e outros fatores de confusão (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                              |
| Resultados Principais                                                                                                                                                                                                 | Da amostra total, 4,9% (88.467) das mães foram expostas ao ondansetron durante o primeiro trimestre de gestação. No que diz respeito à ocorrência de más formações cardíacas, foi evidenciado um risco absoluto de 84,4 a cada 10.000 nascimentos em bebês de mães não expostas à medicação, e de 94,4 a cada 10.000 em bebês de mães expostas. Já em relação à ocorrência de fissuras orais o risco absoluto de sua ocorrência foi de 11,1 e de 14,0 a cada 10.000 respectivamente. Já em relação ao risco de qualquer outra malformação congênita estes valores foram de 313,5 e 370,4 a cada 10.000 nascimentos respectivamente (TRADUÇÃO NOSSA).                                 |
| Conclusões                                                                                                                                                                                                            | Este estudo demonstrou que o uso do ondansetron não se associou a um aumento estatisticamente importante de malformações cardíacas ou malformações congênitas em geral, porém foi associado a um pequeno aumento de ocorrência de fissuras orais. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>COLVIN, L., et al. Off-label use of ondansetron in pregnancy in western Australia. <i>BioMed Research International</i>, v. 2013, p.1-8, 2013.</b>                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Metodologia                                                                                                                                                                                                           | Foram utilizados dados administrativos de saúde estaduais vinculados ao <i>Wa Data Linkage System</i> (WADLS), uma base de dados que dispõe de informações de todos os nascimentos registrados no país. Foram estudados os nascimentos entre os anos de 2002-2005, e verificados registros de nascimentos, óbitos, defeitos congênitos e anomalias. Estes dados foram comparados entre mães que receberam ondansetron pelo durante a gestação com mães que não utilizaram a medicação (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                              |
| Resultados Principais                                                                                                                                                                                                 | Foi registrado um total de 96.968 nascimentos no período estudado, sendo que destas, 251 gestantes utilizaram o ondansetron. Epidemiologicamente, a maioria destas possuíam seguro privado, eram caucasianas, não fumaram durante a gravidez, tiveram parto múltiplo e passaram por tratamento de fertilidade. Ao analisar e correlacionar os dados, foi verificado um risco pequeno, mas não aumentado de forma significativa, de ocorrência de defeito congênito grave quando ocorreu exposição no primeiro trimestre (OR: 1,2, IC 0,6-2,2), de menor comprimento ao nascimento (OR: 1,4, IC 1,0-1,8) e infecção de trato urinário materno (OR: 1,6, IC 0,9-2,7) (TRADUÇÃO NOSSA). |

|                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Conclusões                                                                                                                                                                                     | O estudo não detectou de forma estatisticamente relevante efeitos adversos relacionados ao uso de ondansetron durante a gravidez, porém não pôde concluir que seu uso seja seguro durante este período, sendo necessárias grandes coortes de resultados para melhor elucidação (TRADUÇÃO NOSSA)..                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| DANIELSSON, B.; WIKNER, B.N.; KÄLLEN, B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. <b>Reproductive toxicology</b> , v.50, p. 134-137, 2014               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Metodologia                                                                                                                                                                                    | O estudo investiga dados do registro médico de nascimento Sueco e do Registro Sueco de medicamentos prescritos, de forma a investigar os riscos teratogênicos do ondasetron entre bebês nascidos de mulheres que fizeram seu uso durante o início da gravidez, com dados entre 1998-2012. Foi realizada uma análise de Mantel-Haenszel, com as variáveis ano de parto, idade materna, paridade, tabagismo no início da gestação e índice de massa corporal pré-gestacional (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Resultados Principais                                                                                                                                                                          | Foi verificado um total de 1.501.434 nascimentos no período estudado, sendo que 1.349 foram expostos ao ondasetron no início da gravidez, e 41.388 foram expostas à meclizina. Verificou-se no grupo exposto ao ondasetron, 17 bebês foram diagnosticados com defeito de septo (13 de septo ventricular, 1 de septo interatrial e 3 de ambos), nenhum caso de fenda palatina, porém uma fissura labiopalatina foi registrada, além de 3 casos de hipospadia (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Conclusões                                                                                                                                                                                     | O estudo não demonstrou um risco elevado estatisticamente relevante de má-formações congênitas ligadas ao uso do ondasetron no início da gravidez, porém seu uso pode estar associado ao aumento do risco de malformações cardiovasculares, sobretudo, defeitos septais. Faltam mais informações clínicas e mais estudos detalhados acerca desta temática. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| GUTTUSO JUNIOR, T et al. Effect of gabapentin on hyperemesis gravidarum: a double-blind, randomized controlled trial, <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> , v. 3, n. 1, 2021. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Metodologia                                                                                                                                                                                    | Se trata de um estudo duplo cego, randomizado, multicêntrico, em três centros médicos universitários com pacientes com hiperêmese gravídica refratária ao tratamento médico convencional, necessitando de hidratação intravenosa, entre o período de outubro de 2014 e maio de 2019. Os pacientes foram randomizados para receber gabapentina oral (1.800-2.400 mg/dia), ondansetron oral (24-32 mg/dia) ou metoclopramida oral (45-60 mg/dia) por 7 dias. O desfecho primário estudado foi o estudo do princípio da intenção de tratar, com quantificação de náuseas e vômitos pelas gestantes e o desfecho secundário estudado inclui outras variáveis, como satisfação global do tratamento, alívio, desejo de continuar a terapia, melhora na qualidade de vida, e ocorrência de eventos adversos (TRADUÇÃO NOSSA).         |
| Resultados Principais                                                                                                                                                                          | Foi tido como amostra um total de 31 pacientes com hiperêmese gravídica, divididos em 2 grupos: 15 pacientes que utilizaram a gabapentina como tratamento e 16 que utilização um comparador ativo (ondansetron ou metoclopramida). Como desfecho primário encontrou-se que o uso da gabapentina proporcionou uma redução de 52% nos sintomas de náuseas e vômitos quando utilizados de 5-7 dias, em comparação com o comparador ativo. Já em relação aos desfechos secundários, a gabapentina também saiu favorecida, com reduções de 46% e 49% na quantificação dos sintomas de náuseas e vômitos, aumento de 96% na nutrição oral e uma diferença de 254% na satisfação global do tratamento. A taxa de eventos adversos foi semelhantes nos dois grupos, e em nenhum houve evento adverso grave registrado (TRADUÇÃO NOSSA). |
| Conclusões                                                                                                                                                                                     | Neste pequeno estudo, a gabapentina mostrou-se mais eficaz do que a terapia padrão na redução dos sintomas de náuseas e vômitos relacionados à hiperêmese gravídica, no aumento da nutrição oral e na satisfação global para com o tratamento de pacientes ambulatoriais. Porém, mais pesquisas robustas ainda são necessárias para sustentar esta hipótese (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| SHAPIRA, M., et al. The safety of early pregnancy exposure to granisetron. <i>European Journal of obstetrics &amp; gynecology and reproductive biology</i> , v. 245, p. 35-38, 2020            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Metodologia                                                                                                                                                                                    | Foi realizada uma revisão de prontuários médicos de pacientes que utilizaram granisetron como tratamento para náuseas e vômitos durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, englobando pacientes atendidas entre junho de 2013 e setembro de 2015. Os pacientes foram convidados a responder um questionário detalhado sobre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                             | a saúde do recém-nascido e dados complementares. Ao final foi realizada uma análise comparativa entre os bebês que foram expostos e os que não foram expostos ao granisetron durante a gestação (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Resultados Principais                                                                                                                                                                       | Foi realizado um estudo comparativo entre 208 recém-nascidos, sendo que 100 foram expostas ao granisetron e 108 não foram expostas. Em 94 fetos a exposição ocorreu no primeiro trimestre. As características maternas, histórico de anomalias em parentes de primeiro grau, coexposição a substâncias tóxicas e vigilância ultrassonográfica pré-natal foi semelhante entre os grupos. A taxa de aborto espontâneo foi significativamente menor entre o grupo exposto ao granisetron (0 x 5,5%, respectivamente). Três malformações principais foram identificadas no pré-natal ou pós-natal de cada um dos grupos (2,77% x 2,83%), sendo que a taxa de malformações maiores foi semelhante entre fetos expostos e não expostos. A idade gestacional média, peso médio ao nascimento e incidência de bebês pequenos para a idade gestacional foram semelhantes entre os grupos (TRADUÇÃO NOSSA). |
| Conclusões                                                                                                                                                                                  | A exposição ao granisetron não foi associada a um risco aumentado de anomalias fetais maiores ou menores, sendo que este estudo fornece garantias preliminares quanto à segurança da exposição intrauterina ao granisetron (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ARAUJO, M., et al. Risk of Pregnancy Termination and Congenital Anomalies After Domperidone Exposure: A Study in the EFEMERIS Database. <b>Drug safety</b> , v. 44, n. 7, p. 787-796, 2021. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Metodologia                                                                                                                                                                                 | Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, entre os meses de julho de 2004 e dezembro de 2017, de forma a comparar gestantes expostas à domperidona durante a gestação, com gestantes não expostas. Foi utilizado o banco de dados EFEMERIS, que continha dados acerca de prescrições e dispensações de medicamentos para gestantes em Haute-Garonne. Foi utilizado para análise estatística modelos de regressão logística e de risco proporcional de Cox (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Resultados Principais                                                                                                                                                                       | Um total de 13.964 gestantes (valor referente a 10,3% das gestações analisadas) receberam domperidona. Foi visualizada uma diminuição da exposição à medicação no decorrer dos anos. Um valor acima de 75% das gestantes foram expostas durante o primeiro trimestre de gravidez, e a taxa de interrupção natural da gravidez em mulheres expostas à domperidona foi inferior à de mulheres grávidas não expostas (taxa de risco ajustada = 0,78). A taxa de malformações em fetos/recém-nascidos expostos <i>in útero</i> durante o primeiro trimestre é comparável à de fetos/recém nascidos não expostos, com uma razão ímapr ajustada de 0,89 (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                               |
| Conclusões                                                                                                                                                                                  | Os dados relativos à taxa de malformações após a exposição à domperidona durante o primeiro trimestre de gestação são tranquilizadores, e neste estudo foi verificado um risco diminuído de interrupção natural da gravidez, podendo este resultado ter sofrido interferência de um viés de indicação (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| SAKRAN, R., et al. Pregnancy outcome following in-utero exposure to ondansetron: A prospective comparative observational study. <b>Reproductive Toxicology</b> , v. 99, p. 9-14, 2021.      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Metodologia                                                                                                                                                                                 | Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, comparativo e observacional, realizado no Serviço Israelense de Informações Teratológicas entre 2010 e 2014. Foi realizado um estudo com 195 gestantes expostas ao ondasetron, 110 expostas à metoclopramida e 778 gestações com exposição não teratogênica (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Resultados Principais                                                                                                                                                                       | Não houve uma diferença significativa na taxa de ocorrência de anomalias graves entre os grupos. Todas as anomalias do grupo ondasetron e metoclopramida e 6/13 anomalias do grupo com exposição não teratogênica foi composta por defeitos septais cardíacos, sendo que a maioria apresentou resolução espontânea. Tanto o ondasetron quanto a metoclopramida foram associados a uma taxa menor de aborto espontâneo em comparação com o grupo com exposição não teratogênica (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Conclusões                                                                                                                                                                                  | O ondasetron não se associa a um risco aumentado de anomalias graves globais nem más-formações cardíacas clinicamente importantes, se tornando uma alternativa razoável para mulheres com sintomas de náuseas e vômitos associados à gestação e que não respondem a medicações de primeira linha. Porém, devido ao tamanho limitado da amostra utilizada neste estudo, são necessários mais estudos para delimitar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                               | com maior certeza o risco global de anomalias graves, sobretudo, aquelas relacionadas a defeitos do septo cardíaco (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| HISHINUMA, K., et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to domperidone—Anobservational cohort study, J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 47, No. 5: 1704–1710, May 2021                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Metodologia                                                                                                                                                                                                                                                   | Foram incluídas mulheres que consultaram o Clínica de Aconselhamento “Gravidez e Medicina” de Hospital Toranomon ou informações sobre medicamentos no Japão Instituto de Gravidez do Centro Nacional da Criança Saúde e Desenvolvimento em relação à segurança de medicamentos durante a gravidez. Dados de resultados da gravidez foram extraídos dos bancos de dados clínicos dessas instalações. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Resultados Principais                                                                                                                                                                                                                                         | No Hospital Toranomon, 12.074 mulheres consultaram o Clínica de Aconselhamento para “Gravidez e Medicina” entre abril de 1988 e dezembro de 2016. Destes, 1.422 que atenderam aos critérios de inclusão. Portanto, realizamos uma análise de subgrupo para determinar se havia quaisquer discrepâncias nos resultados entre as instalações. Não houve tais diferenças, e a incidência de malformação grave no grupo da domperidona não maior do que no grupo de controle em nenhuma instalação. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                   |
| Conclusões                                                                                                                                                                                                                                                    | Mostrou que o risco de malformação grave não aumentou em mulheres que receberam domperidona durante a gravidez. No entanto, deve-se notar que uma limitação do estudo é que as mulheres poderiam cancelar o aconselhamento se tivessem um aborto espontâneo ou um aborto prévio, resultando em aborto espontâneo ou casos de aborto subnotificados. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| KASHIFARD, M., et. al. Ondansetron or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study, <b>Clinical and experimental obstetrics &amp; gynecology</b> , v. 40, n. 1, p. 127-130. 2013 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Metodologia                                                                                                                                                                                                                                                   | Este estudo clínico randomizado duplo-cego foi realizado em 83 gestantes com HG encaminhadas ao Ruhani Hospital da Universidade Babol de Ciências Médicas, no norte de Irã de junho de 2011 a março de 2012.. Os critérios de inclusão incluíram hiperêmese em gestantes com idade 18-35 anos com gravidez primária ou secundária, idade gestacional menos de 16 semanas. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos (1: comprimidos de metoclopramida, 10 mg, TDS, Hakim Pharmaceutical Co, Teerã, Irã. 2: comprimidos de cloridrato de ondansetrona, 4 mg, TDS, Chemie Pharmaceutical Co. Teerã, Irã) por um coordenador do estudo que também codificou os medicamentos com números aleatórios correspondentes. (TRADUÇÃO NOSSA). |
| Resultados Principais                                                                                                                                                                                                                                         | Não foi encontrada diferença significativa entre a idade gestacional e o número de episódios de náuseas e vômitos antes do tratamento. A gravidade da náusea no ondansetrona grupo foi significativamente menor no terceiro e quarto dias de tratamento versus o grupo. Além disso, o número de episódios de vômito no grupo OND foram menores que o grupo metoclopramida do segundo ao oitavo dia. Embora os resultados do estudo não tenham indicado qualquer superioridade total em todos os dias de tratamento (14 dias) a favor de um dos medicamentos inscritos, mas uma vantagem relativa foi demonstrado a favor do ondansetrona para náuseas e vômitos nos primeiros dias de tratamento versus metoclopramida. (TRADUÇÃO NOSSA).           |
| Conclusões                                                                                                                                                                                                                                                    | Os resultados mostraram que o ondansetrona foi capaz de diminuir tratamento do vômito mais rapidamente que o metoclopramida e pode ser usado efetivamente no tratamento de vômitos durante a gravidez, em vez de metoclopramida. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| BÉRARD, A., et al, New evidence for concern over the risk of birth defects from medications for nausea and vomiting of pregnancy, <b>Journal of Clinical Epidemiology</b> , v. 116, p. 39-48. 2019                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Metodologia                                                                                                                                                                                                                                                   | O estudo foi utilizado a Coorte de Gravidez de Quebec (QPC), realizamos este estudo em resposta a uma consulta da Health Canada e a Rede de Segurança e Eficácia de Medicamentos sobre o efeito do uso gestacional de medicamentos antieméticos (doxilaminapiridoxina, metoclopramida e ondansetrona) em recém-nascido. O QPC é descrito em Berard e Sheehy. Resumidamente, o QPC é uma coorte de base populacional com coleta prospectiva de dados sobre todas as gestações cobertas por                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                   | Plano de Seguro de Medicamentos Prescritos de Quebec administrado pela Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) entre janeiro de 1998 e dezembro de 2015. Informações para cada gravidez é obtido de bancos de dados (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Resultados Principais                                                                                                                                                             | A população do estudo incluiu 224.876 filhos únicos vivos. Usando o QPC, encontramos um aumento de 76% na prevalência do uso de antieméticos durante a gravidez ao longo dos 17 anos. Período de estudo do ano. Doxilamina e piridoxina no primeiro trimestre e a exposição à metoclopramida foram associadas a um aumento do risco de principais malformações congênitas gerais. Doxilamina e piridoxina a exposição foi associada a um risco aumentado de espinha bífida, defeitos do sistema nervoso e do sistema músculo-esquelético, enquanto a exposição à metoclopramida foi associada a um aumento do risco de defeitos nos órgãos genitais. (TRADUÇÃO NOSSA). |
| Conclusões                                                                                                                                                                        | A exposição à doxilamina e piridoxina e à metoclopramida no primeiro trimestre foi estatisticamente significativamente associada com um risco aumentado de principais malformações congênitas gerais. Embora nenhuma associação tenha sido encontrada entre a exposição ao ondansetrona no primeiro trimestre e o risco de principais malformações congênitas em geral, recomenda-se cautela justificado dadas as poucas gestações expostas e, portanto, a falta de poder estatístico. Nossos dados podem ser usados para orientar médicos na tomada de decisão informada no tratamento de náuseas e vômitos durante a gravidez. (TRADUÇÃO NOSSA).                     |
| ABAS, M.N., et al. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. <b>Obstet Gynecol</b> , v. 123, n. 06, p. 1272-1279, 2014. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Metodologia                                                                                                                                                                       | Consiste em um estudo duplo-cego randomizado, com uma amostra de 160 mulheres com hiperêmese gravídica. Os participantes foram randomizados para receber 4 mg de ondansetrona intravenosa ou 10 mg de metoclopramida a cada 8 horas durante 24 horas, e tiveram um diário de êmese por 24 horas para relatarem sobre o seu bem-estar por meio de uma escala de avaliação numérica visual de 10 pontos. Também responderam a um questionário sobre efeitos adversos (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                   |
| Resultados Principais                                                                                                                                                             | O estudo consistiu em ofertar ondansetrona ou metoclopramida para 80 mulheres. Comparando-se as duas medicações foi observado que, a classificação de náusea não mostrou diferença entre ambos os medicamentos. Taxas relatadas de sonolência (12,5% em comparação com 30%; xerostomia (10,0% em comparação com 23,8%; e cetonúria persistente em 24 horas (12,5% em comparação com 30%. Em todos, o período necessário para tratamento foram menos frequentes com ondansetrona. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                     |
| Conclusões                                                                                                                                                                        | Conclui-se que a Ondansetrona e a metoclopramida demonstraram efeitos antieméticos e antinauseantes semelhantes na hiperêmese gravídica. Contudo, no que diz respeito aos efeitos adversos, foi melhor com a ondansetrona.. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| CHOI, J.S, et al. Fetal and neonatal outcomes in women taking domperidone during pregnancy. <b>Journal of Obstetrics and Gynaecology</b> , v. 33, p. 160–162, 2013.               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Metodologia                                                                                                                                                                       | Estudo de coorte prospectivo, com amostra Metodologia composta por 120 mulheres grávidas em uso de domperidona, acompanhadas pelo Programa Motherisk Coreano, e 212 mulheres, acompanhadas pelo Hospital Geral Cheil ou Centro de Saúde da Mulher, grávidas não expostas a qualquer potencial agente teratogênico. Realizado em Seul, República da Coreia. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Resultados Principais                                                                                                                                                             | Observou-se que no grupo caso, a domperidona foi indicada para controle de distúrbios gastrointestinais funcionais em 59,2%, a dose máxima foi de 30 mg/dia e a exposição ocorreu entre 2 e 20 semanas de gestação. Os resultados fetais, incluindo idade gestacional ao nascimento, peso e comprimento ao nascer, perímetro cefálico ao nascer e índice de Apgar, foram semelhantes nos dois grupos de estudo. Nasceram três bebês com malformações em cada grupo (OR = 0,6; IC 95% 0,1; 2,8). (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                      |
| Conclusões                                                                                                                                                                        | Com o presente estudo acredita-se que a domperidona não parece ser um importante teratógeno humano. Dessa forma, faz-se necessário pesquisas adicionais em estudos maiores. (TRADUÇÃO NOSSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## Discussão

Foram selecionadas um total de 19 publicações internacionais, inclusive estudos multicêntricos e randomizados, para composição do *corpus* da presente revisão. Em relação ao período da gestação estudado pelos artigos, 12 (63%) destes foram realizados com gestantes expostas durante o 1º trimestre de gestação, variando entre 3 meses antes da gestação até 20 semanas completas, enquanto 7 (37%) estudos abrangeram todo o período gestacional se estendendo à análise dos recém-nascidos no período pós gestacionais. Já em relação ao local de exposição aos medicamentos antieméticos, 4 (21%) estudos abrangeram estudos com pacientes expostas em ambiente intra-hospitalar, enquanto que 15 (79%), abrangeram a exposição domiciliar com medicações via oral.

Ainda dentre os estudos selecionados, 7 (36%) deles analisaram exclusivamente o uso da ondasetrona como medicação antiemética bem como seus efeitos colaterais, outros 5 (26%) compararam seu efeito ao de outras medicações semelhantes, e mais 7 (36%) estudaram outras medicações que podem ser alternativas à ondasetrona. Dentre as outras medicações estudadas nos artigos selecionados, destacam-se: domperidona, metoclopramida, granisetron, prometazina, doxilamina, piridoxina e gabapentina.

Conforme Suarez e colaboradores (2020), foi possível notar que não há evidências de diferença de aborto espontâneo entre as grávidas expostas na fase inicial da gravidez à ondansetrona e as grávidas expostas a metoclopramida e prometazina, sendo esses achados complementares a Colvin e equipe (2013) que não detectou de forma estatisticamente relevante efeitos adversos relacionados ao uso de ondansetrona nas gestantes em uso desse antiemético durante a gravidez em relação ao grupo que não usou o antiemético na gravidez. Porém, o estudo não pôde concluir que seu uso seja seguro durante este período, sugerindo a necessidade de se realizar grandes coortes para melhor elucidação.

Segundo um estudo realizado por Lemon e colaboradores (2020), foi constatado um risco relativo (95% IC) de incidência de septo ventricular, revelando um ligeiro aumento no risco absoluto de DSV em grávidas expostas à ondansetrona em relação ao grupo de grávidas não expostas. Outrossim, Zambelli-Weiner et. al (2019) constata que a exposição à ondansetrona

durante o primeiro trimestre aumenta um risco relativo de defeitos cardíacos congênitos. Dentro da mesma perspectiva, Huybrechts e equipe (2018) associaram o uso da ondansetrona a um pequeno aumento de fissuras orais; contudo descreveram que não há um aumento significativo de malformações, sejam elas cardíacas ou congênitas em geral. Em contraste, não se observou a relação de alto risco para malformações congênitas com o uso da ondansetrona, mas um aumento de malformações cardíacas (Danielsson; Wikner & Källén, 2014), bem como a ausência da relação do uso da ondansetrona na gravidez com o aumento de risco de malformações, nascimento de natimorto e baixo peso para idade gestacional (Pasternak; Svanström & Hviid, 2013).

Para o tratamento da hiperêmese gravídica, além da ondansetrona relatada acima, são utilizados metoclopramida, antagonista da dopamina, meclizina e dimenidrato, os últimos dois sendo anti-histamínicos (Febrasgo, 2019). Há estudos que demonstram a superioridade da ondansetrona em relação doxilamina e piridoxina na melhora dos sintomas na gravidez (Oliveira, et al., 2014), sendo que a doxilamina e piridoxina foram relacionadas a um aumento de malformações congênitas (Bérard, et al., 2019). Outras publicações não demonstraram diferença de risco para parto prematuro entre gestantes que usaram ondansetrona e gestantes que usaram metoclopramida ou prometazina, mas com leve aumento para chance de PIG (Suarez, et al., 2020), bem como artigos que demonstram não haver diferença no risco de anomalias graves em gestantes que usam metoclopramida ou ondansetrona (Sakran, et al., 2021).

Segundo o estudo de Pasternak e colaboradores (2013), a metoclopramida não foi associada, durante a gestação, ao aumento de risco para malformações e demais complicações, contrário ao estudo de Bérard e equipe (2019) que apresentou como resultado um aumento significativo da chance de malformações pelo uso de metoclopramida na gestação. Porém, em relação aos efeitos adversos, as gestantes que fizeram uso da ondansetrona tiveram menores efeitos que as gestantes que fizeram o uso da metoclopramida (Abas, et al., 2014), e em outros estudos a duração do tratamento da hiperêmese com a ondansetrona em gestante foi menor em relação a duração do tratamento desse sintoma com metoclopramida (Kashifard, 2013). Além dos antieméticos citados até então, tem-se a domperidona que não revelou ser teratogênica (Choi, 2013; Hishinuma, 2021; Araujo, 2021) e o granisetron, o qual também não demonstrou teratogenicidade (Shapira, 2020). Outra alternativa antiemética é a gabapentina, que demonstrou reduzir os sintomas em relação a terapia com ondansetrona ou metoclopramida (Guttuso, et al., 2021).'

## Conclusão

O estudo pode observar ligeiro aumento de malformações cardíacas e de fendas palatinas vindo do uso da ondansetrona para o tratamento dos sintomas na gestação, ainda que em boa parte dos estudos, os quais dissertam sobre esse tema, descrevam superioridade no alívio dos sintomas na gestação em relação aos demais antieméticos. Outras alternativas a ondansetrona, tais como Metoclopramida, foram descritas como tendo bons resultados no alívio desses sintomas, e sem provocar malformações congênitas em quantidade significativa, mas ainda assim não sendo tão resolutiva quanto a resolução dos sintomas derivados da gestação.

Portanto, este estudo considera-se necessário o médico ponderar a clínica da paciente com a segurança do uso desses medicamentos, reservando a ondansetrona para pacientes com quadro clínico mais grave, e metoclopramida e prometazina para pacientes com clínicas não tão graves.

## Referências

ABAS, M.N. et al. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. **Obstet Gynecol**, v. 123, n. 06, p. 1272-1279, 2014. Acesso em: 26 ago. 2023

ARAUJO, M. et al. Risk of Pregnancy Termination and Congenital Anomalies After Domperidone Exposure: A Study in the EFEMERIS Database. **Drug safety**, v. 44, n. 7, p. 787-796, 2021. Acesso em: 26 ago. 2023.

BÉRARD, A., et al. New evidence for concern over the risk of birth defects from medications for nausea and vomiting of pregnancy, **Journal of Clinical Epidemiology** 116 (2019) 39 e 48. Acesso em: 26 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Bulário eletrônico**. 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?NúmeroRegistro=109740194>. Acesso em: 15 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Alertas**. 2019. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/listagem-de-alertas/-/asset\\_publisher/R6VaZWsqDDzS/content/a-gerencia-de-farmacovigilancia-alerta-para-o-risco-de-ocorrencia-de-malformacoes-congenitas-com-o-uso-do-medicamento-ondansetrona-33868?inheritRedirect=false](http://antigo.anvisa.gov.br/listagem-de-alertas/-/asset_publisher/R6VaZWsqDDzS/content/a-gerencia-de-farmacovigilancia-alerta-para-o-risco-de-ocorrencia-de-malformacoes-congenitas-com-o-uso-do-medicamento-ondansetrona-33868?inheritRedirect=false). Acesso em: 26 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **RENAME**. Disponível em: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos da Atenção Básica : Saúde das Mulheres** / Ministério da Saúde, Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa – Brasília : Ministério da Saúde, 2016.

Disponível em:  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_atencao\\_basica\\_saude\\_mulheres.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_atencao_basica_saude_mulheres.pdf).  
Acesso em: 28 ago. 2022.

BRUNTON, L. L. ; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases farmacológicas da Terapeutica de Goodman & Gilman**. 12 ed. Porto Alegre: Editora McGraw-Hill. 2012.  
Acesso em: 12 de novembro de 2022.

CHOI, J.S., et al. Fetal and neonatal outcomes in women taking domperidone during pregnancy. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 33, p. 160–162, 2013. Acesso em: 26 ago. 2023.

COLVIN, L.; GILL, A. W.; SLACK-SMITH, L.; STANLEY, F. J.; BOWER, C. Off-Label Use of Ondansetron in Pregnancy in Western Australia. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2013, p. 1-8, 2013. Hindawi Limited. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24396830/>. Acesso em: 26 ago. 2023.

DANIELSSON, B.; WIKNER, B.N.; KÄLLEN, B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. **Reproductive toxicology**, v.50, p. 134-137, 2014. Acesso em: 26 ago. 2023.

DUARTE et. al. Êmese da gravidez. São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia**; 2018. Disponível em:  
<https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/SeyrieZ-ZEmeseZnaZGravidezZ-ZwebZ-ZversoZfinal.pdf>. Acesso em: 26 ago. 2023.

ERCOLE, F. F. ; MELO, Laís S. ; ALCOFORADO, C. L. G. C. “Revisão integrativa versus revisão sistemática. “ **REME- Revista Mineira de Enfermagem** vol: 18.1(2014): 1-260. doi:<http://www.dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20140001>. Disponível em <https://cdn.publisher.gn1.link/reme.org.br/pdf/v18n1a01.pdf> . Acesso em: 26 de agosto de 2023

ESPAÑA. 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  
[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI\\_MUH\\_FV-15-2019-Ondansetron.pdf?x25508](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-15-2019-Ondansetron.pdf?x25508). Acesso em: 26 de ago de 2022

FEBRASGO. Tratado de obstetrícia. 1ªed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019. 7. Fernandes C.E., SILVA DE SÁ, M.F, eds. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2019. Acesso em: 29 ago. 2023

GUTTUSO JUNIOR, T et al. Effect of gabapentin on hyperemis gravidarum: a double-blind, randomized controlled trial, **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 3, n. 1, 2021. Acesso em: 26 ago. 2023

GUYTON, A.C. e Hall, J.E.– **Tratado de Fisiologia Médica**. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017. Acesso em 29 de ago. de 2022

HISHINUMA,K et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to domperidone—Anobservational cohort study, J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 47, No. 5: 1704–1710, May 2021. Acesso em: 26 ago. 2023.

HUYBRECHTS et. al.KF. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. **JAMA**. 2018; 320(23):2429–2437. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2718793>. Acesso em: 26 ago. 2023.

KASHIFARD,M Ondansetrone or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea andvomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study, Clin. Exp. Obst. & Gyn. - ISSN: 0390-6663 XXXX, n. 1, 2013. Acesso em: 26 ago. 2023.

LEMON, S. L et al. “Ondansetron use in the first trimester of pregnancy and the risk of neonatal ventricular septal defect.” **International journal of epidemiology**, vol. 49,2 . p. 648-656. 2020. doi:10.1093/ije/dyz255. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7266534/>. Acesso em: 26 ago. 2023.

OLIVEIRA et al. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. **Obstetrics & Gynecology**. v. 124. n. 4 , p. 735-742. 2014. Acesso em 26 ago. 2023.

PASTERNAK B., SVANSTRÖM H., HVIID A. Ondansetron in Pregnancy and Risk of Adverse Fetal Outcomes. **The New England Journal of Medicine** , v. 368, p. 814-823. 2013. Acesso em: 26 de ago. 2023.

PASTERNAK et al. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. **JAMA** , v. 310. n. 15 , p. 1601-1611. 2013. Acesso em: 26 de ago. 2023.

SAKRAN, R. et al. Pregnancy outcome following in-utero exposure to ondansetron: A prospective comparative observational study. **Reproductive Toxicology**, v. 99, p. 9-14, 2021. Acesso em: 26 ago. 2023

SHAPIRA, M. et al. The safety of early pregnancy exposure to granisetron. **European Journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology**, v. 245, p. 35-38, 2020. Acesso em: 26 ago. 2023

SUAREZ et al. Ondansetron use in early pregnancy and the risk of miscarriage. **International journal of epidemiology**, v. 30, n. 2, p. 103-113. 2020. Acesso em 26 de ago. 2023

SUAREZ et al. Ondansetron use in early pregnancy and the risk of late pregnancy outcomes. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety** , v. 30. n. 2 , p. 114-125. 2020. Acesso em 26 de ago. 2023

VAZ, O. J.. Náuseas e vômitos na gravidez. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, no 3/Comissão Nacional Especializada em Assistência Pré-Natal). Disponível em: [https://www.febrasgo.org.br/en/revistas/item/download/236\\_2c6aa37a611e5e8ca7f7c8c33b34e500](https://www.febrasgo.org.br/en/revistas/item/download/236_2c6aa37a611e5e8ca7f7c8c33b34e500). Acesso em: 26 ago. 2023.

ZAMBELLI-WEINER et al. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. **Reproductive Toxicology**, v. 83, p. 14-20. 2019. Acesso: 26 ago. 2023.