

Risco cardíaco relacionado ao uso de ondansetrona

Ondansetrona é um antagonista do receptor 5-HT₃ da serotonina, usada na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia em pacientes com câncer. Geralmente, a ondansetrona é administrada por via intravenosa, no início da quimioterapia, e nas consecutivas exposições aos anti-neoplásicos, durante os ciclos de tratamento. Por via oral, é usada na profilaxia de náuseas e vômitos causados por radioterapia em adultos. Também é empregada como profilático de náusea e vômito pós-operatórios, por via intravenosa¹.

Recentemente, a agência regulatória dos Estados Unidos - FDA (*Food and Drug Administration*) divulgou alerta, aos profissionais da saúde daquele país, sobre o risco cardíaco associado ao uso de ondansetrona. A administração de 32 mg de ondansetrona, em dose única intravenosa, pode afetar a atividade elétrica do coração, prolongando o intervalo QT^a; isto predispõe pacientes ao desenvolvimento de ritmo cardíaco anormal e potencialmente letal, conhecido como *Torsades de Pointes*^{2,4}.

Nos Estados Unidos, a companhia farmacêutica Glaxo SmithKline removeu da bula do medicamento Zofran[®], cujo princípio ativo é ondansetrona, a indicação de dose única intravenosa de 32 mg. Naquela bula permanece a indicação de uso da ondansetrona para prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, em adultos e crianças, em três doses diárias de 0,15 mg/kg, com intervalo de quatro horas entre elas; contudo,

cada uma das doses intravenosas não deverá exceder a 16 mg^{2,3}.

A nova informação não altera os regimes posológicos orais recomendados para a ondansetrona, incluindo a dose única oral de 24 mg, para prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia^{2,3}.

A bula brasileira do medicamento de referência Zofran[®] (Glaxo SmithKline), disponível no bulário eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), já foi atualizada e menciona o risco de arritmias potencialmente letais; nela consta⁵:

“Ondansetrona prolonga o intervalo QT de maneira dose dependente. Além disso, casos pós-comercialização de *Torsades de Pointes* têm sido relatados em pacientes usando ondansetrona. Evitar o uso de ondansetrona em pacientes com síndrome do QT longo congênito. Zofran[®] deve ser administrado com precaução em pacientes que possuem ou podem desenvolver prolongamento do QT. Essas condições incluem pacientes com distúrbios eletrolíticos, pacientes com a síndrome do QT longo congênito, ou pacientes que tomam outros medicamentos que levam ao prolongamento QT ou a distúrbios eletrolíticos.”

A monografia da ondansetrona, disponível no Formulário Terapêutico Nacional (FTN 2010)¹, na seção “Efeitos Adversos”, menciona:

“Efeitos graves, inferior a 1%, dentre estes destaques para arritmia cardíaca, parada cardíaca, hipotensão, bradicardia, angina, broncoespasmo, laringoespasmo, anafilaxia.”

a O intervalo QT no eletrocardiograma corresponde ao tempo que decorre desde o princípio da despolarização (que vai desde o início da onda Q no complexo QRS) até o fim da repolarização dos ventrículos (que corresponde à onda T).⁸

É importante salientar, contudo, que o prolongamento do intervalo QT é efeito potencialmente associado também a outros antagonistas dos receptores 5-HT₃ (ex.: granisetrona e dolasetrona)⁶.

Os prescritores devem estar atentos a pacientes que apresentam fatores de risco para prolongamento do intervalo QT, tais como história clínica de prolongamento de intervalos da condução cardíaca (em especial, QT), alterações eletrolíticas significativas e uso concomitante de outros fármacos que promovem prolongamento do intervalo QT (ex.: bromoprida, metoclopramida, granisetrona, indapamida, claritromicina, eritromicina, sulfametoxazol, trimetoprima, clorpromazina, droperidol, haloperidol, pimozida, amitriptilina, clomipramina, doxepina, mianserina, cloroquina, halofantrina, difenidramina, dimenidrinato, prometazina, pentamidina, tacrolimo)⁷.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010. 2a. edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010, p. 173, 582. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf
2. U. S. Food and Drug Administration (FDA). Ondansetron (Zofran) IV: Drug Safety Communication - QT prolongation. Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm310219.htm>. Acesso em: 03.07.2012.
3. Nelson R. FDA Issues on QT Prolongation Risk With Ondansetron. Medscape News Pharmacists, 29.06.2012. Disponível em: www.medscape.com/viewarticle/766693. Acesso em: 03.07.2012.
4. Matthew JH, Namdar R, Seibold GE, Page RL. Effect of intravenous ondansetron on QT interval prolongation in patients with cardiovascular disease additional risk factors for torsades: a prospective, observational study. Drug Healthc Patient Saf. 2013;3:53-8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202761/?tool=pubmed>. Acesso em: 03.07.2012.
5. GlaxoSmithKline. Bula Zofran cloridrato de ondansetrona [Internet]. 2013. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4715172013&pIdAnexo=1651541
6. Keller GA, Ponte ML, Di Girolamo G. Other drugs acting on nervous system associated with QT-interval prolongation. Curr Drug Saf 2010;5(1):105-11. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20210727>. Acesso em: 03.07.2012.
7. De Bruin ML, Langendijk PN, Koopmans RP, Wilde AA, Leufkens HGM, Hoes AW. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. Br J Clin Pharmacol 2007; 63(2): 216-223.
8. Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. Sistema de Psicofarmacovigilância. Coisas do Coração! Morte Súbita! [Internet]. 2001. Disponível em: http://www.cebrid.epm.br/bol_psifavi/ed09/2.htm