

## Ondansetrona (Zofran®): avaliação de potencial dano ao feto

*Tradução e adaptação do alerta sobre segurança no uso de medicamentos da agência reguladora canadense Health Canada feita por Alessandra Russo de Freitas e Viviane Passos Otto.*

Ondansetrona é um medicamento sujeito à prescrição médica cuja venda é autorizada, no Canadá, para o manejo da náusea e vômitos associados com o tratamento do câncer ou uso no pós-cirúrgico. A agência Canadense *Health Canada* está ciente de que a ondansetrona é prescrita por alguns médicos para o tratamento da náusea e vômitos associados a outras condições, incluindo a gravidez<sup>1</sup>.

Como parte da rotina de monitoramento da ondansetrona, e pelo fato de este medicamento não ser autorizado no Canadá para o uso no tratamento de náusea e vômitos durante a gravidez, a HC realizou uma revisão do perfil de segurança para avaliar o risco de malformações congênitas no embrião ou feto<sup>1</sup>.

### Panorama

O uso de ondansetrona durante a gravidez não é recomendado porque a segurança de sua utilização em mulheres grávidas ainda não está bem estabelecida<sup>1</sup>. Ondansetrona atravessa a barreira placentária<sup>2</sup>.

### Uso no Canadá

A ondansetrona é comercializada no Canadá, desde 1991, sob o nome comercial Zofran®. Também há versões genéricas disponíveis. A ondansetrona está disponível para administração pelas vias oral e intravenosa<sup>1</sup>.

### Resultados da revisão de segurança no Canadá

Até o momento da revisão, a agência Canadense havia recebido 14 notificações sobre malformações congênitas em bebês recém-

nascidos de mães que utilizaram ondansetrona. Em quatro dessas notificações, não houve informação suficiente para saber em qual estágio da gravidez a ondansetrona foi utilizada. Em outras duas notificações, a ondansetrona foi utilizada depois dos órgãos dos fetos já estarem desenvolvidos. Nas oito notificações restantes, a ondansetrona foi utilizada pela mãe no estágio em que os órgãos estavam em desenvolvimento. Nessas notificações, não se pôde descartar uma possível relação entre malformações congênitas e o uso de ondansetrona. Contudo, não foi possível chegar a uma conclusão sobre a suposta associação entre o uso de ondansetrona e a ocorrência de malformações, porque muitas das notificações não continham informações referentes à dose e ao tempo de uso da ondansetrona. Houve também falta de dados sobre a história clínica da mãe e sobre outros medicamentos que esta poderia estar utilizando. Não foi observado padrão na ocorrência das malformações<sup>1</sup>.

Os resultados dos estudos científicos publicados também não são consistentes, além disso, houve preocupações em relação ao desenho metodológico destes (tipo do estudo, tamanho amostral, etc), e limitações (não registro de medicamentos concomitantes, ausência de dados mais detalhados sobre o perfil gestacional, entre outros), inviabilizando o estabelecimento de conclusões efetivas sobre a segurança da ondansetrona na gravidez. Adicionalmente, os resultados dos estudos em animais não mostraram que a ondansetrona pudesse causar malformações congênitas<sup>1</sup>.

## Conclusões e decisões da agência Canadense

Depois da revisão dos dados disponíveis, não houve informação suficiente para estabelecer uma relação causal entre o uso de ondansetrona durante a gravidez e o risco de malformações congênitas<sup>1</sup>.

A agência Canadense está trabalhando com a Rede de Segurança e Eficácia de Medicamentos para investigar o uso da ondansetrona por mulheres grávidas e o risco de danos ao feto. O órgão solicitou que os fabricantes apresentassem informações que pudessem relacionar a malformação congênita ao uso da ondansetrona durante a gravidez. A agência continuará a monitorar as informações de segurança envolvendo o uso de ondansetrona, como faz para todos os medicamentos comercializados no Canadá, a fim de identificar e estudar potenciais danos<sup>1</sup>. A agência canadense agirá de forma adequada e oportuna se, e quando, detectar quaisquer novos riscos de danos à saúde<sup>1</sup>.

## Mais sobre Ondansetrona

Evidências existentes indicam que os receptores 5-HT<sub>3</sub> têm grande importância na êmese aguda, mas um papel menor em náuseas e vômitos tardios<sup>3</sup>. Ondansetrona é administrada por via intramuscular, injeção intravenosa direta (bolo) ou infusão. Também é administrada pelas vias oral ou retal<sup>3</sup>.

A ondansetrona pode ocasionar reações adversas dermatológicas (coceira, reação no local da injeção, rash); cardiológicas (fibrilação atrial, eletrocardiograma anormal, prolongamento do intervalo QT, Torsades de pointes); metabólicas/endócrinas (hipopotassemia – raramente notificada quando do uso de ondansetrona pela via intravenosa); gastrointestinais (constipação, diarreia, xerostomia); hepáticas (aumento das enzimas hepáticas); imunológicas (anafilaxia, reação de hipersensibilidade); musculoesqueléticas (artralgia – notificada durante o período de pós-comercialização, quando do uso de ondansetrona pela via intravenosa); neurológicas (cefaleia); oftálmicas (crise oculogírica); psiquiátricas (depressão – um episódio agudo de depressão maior foi notificado em um paciente de 41

anos sendo tratado com ondansetrona para prevenir náuseas e vômitos no pós-operatório); entre outras (febre)<sup>2</sup>.

A ondansetrona atravessa a barreira placentária, durante o primeiro trimestre da gravidez, e alcança uma concentração média no tecido fetal de 41% em relação à concentração plasmática materna correspondente<sup>2</sup>.

## Ondansetrona no Brasil

No Brasil, a ondansetrona tem como medicamentos de referência o Zofran® (comprimidos revestidos e solução injetável) e Vonau® Flash (comprimidos dispersíveis), fabricados, respectivamente, por GlaxoSmithKline Brasil Ltda. e Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Medicamentos similares e genéricos<sup>4</sup> à base de ondansetrona também estão disponíveis.

Nas bulas brasileiras, consta a informação de que a segurança no uso da ondansetrona em mulheres grávidas ainda não foi estabelecida e que o medicamento não deve ser utilizado por esta população sem a orientação do médico ou cirurgião-dentista<sup>5,6</sup>.

## Referências bibliográficas

1. Health Canada. Zofran (ondansetron)- Assessing the Potential Harm to the Fetus. [Citado em 23 de novembro de 2016]. Disponível em: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/zofran-eng.php>
2. Drugdex System® Micromedex® [Internet]. Estados Unidos: MICROMEDEX. [Citado em 27 de março de 2017]. Disponível em: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).
3. McEvoy GK. AHFS: Drug Information 2015. Bethesda: American Society of Healthy-System Pharmacists; 2015.
4. Anvisa. Lista de Medicamentos Similares e seus respectivos medicamentos de referência, conforme RDC 58/2014 Atualizada até o Diário Oficial da União de 31/10/2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-similares>
5. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Bula do medicamento Zofran® (ondansetrona). In: Bulário eletrônico [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Citado em 01 de dezembro de 2016]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5906952015&pIdAnexo=2721196](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5906952015&pIdAnexo=2721196)
6. Biolab sanus farmacêutica Ltda. Bula do medicamento Vonau® (ondansetrona). In: Bulário eletrônico [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Citado em 01 de dezembro de 2016]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6280892015&pIdAnexo=2743152](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6280892015&pIdAnexo=2743152)