

Guia Prático de Condutas

Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia



**Como lidar com náuseas e vômitos na gestação:
recomendação da Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia**

2013

Guia Prático de Condutas

**Como lidar com náuseas e vômitos na gestação: recomendação da
Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia**



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

DIRETORIA

QUATRIÊNIO 2011-2015

Presidente

Etelvino de Souza Trindade

Diretora Administrativa
Vera Lúcia Mota da Fonseca

Diretor Financeiro
Francisco Eduardo Prota

Diretor Científico
Nilson Roberto de Melo

Diretor de Defesa Profissional
Hélcio Bertolozzi Soares

Vice-Presidente Região Norte
Júlio Eduardo Gomes Pereira

Vice-Presidente Região Nordeste
Olimpio Barbosa de Moraes Filho

Vice-Presidente Região Centro-Oeste
Paulo Roberto Dutra Leão

Vice-Presidente Região Sudeste
Hugo Miyahira

Vice-Presidente Região Sul
Jorge Abi Saab Neto



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetria

FEBRASGO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria

Av. das Américas, 8445 - sala 711
Barra da Tijuca - Rio de Janeiro / RJ - CEP: 22793-081
Tel: (21) 2487.6336 Fax: (21) 2429.5133

Esta obra foi apoiada pela:

biolab 

Todo o conteúdo deste Guia de Condutas pode ser encontrado no site www.febasgo.org.br

Todos os direitos reservados à Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

**Como lidar com náuseas e vômitos na gestação:
recomendação da Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia**

2013



A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) agradece o trabalho de todos os médicos e professores que contribuíram com a preparação deste documento e lista-os abaixo:

Autor

Corintio Mariani Neto

*Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID)
Doutor em Tocoginecologia pela Unicamp
Diretor Técnico do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros*

Revisores

Eduardo Borges da Fonseca

*Presidente da Comissão Especializada em Perinatologia da FEBRASGO
Professor Adjunto da Universidade Federal da Paraíba
Doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Pós-Doutorado em Medicina Fetal no Harris Birthright Centre – King's College Hospital*

Francisco Edson de Lucena Feitosa

*Professor Adjunto de Obstetrícia da Universidade Federal do Ceará
Coordenador da Residência em Tocoginecologia da Maternidade-Escola
Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará (UFC) – Fortaleza*

Sergio Peixoto

*Professor Livre Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Professor Titular Emérito da Faculdade de Medicina do ABC
Presidente da Comissão Especializada em Pré-natal da FEBRASGO*

Resumo

Náuseas e vômitos durante a gestação (NVG) são tão comuns que muitas vezes simbolizam a gravidez. Ocorrem geralmente no primeiro trimestre da gestação, desaparecendo ao final desse período. Eventualmente, evoluem para uma forma mais grave, denominada hiperêmese gravídica, caracterizada por vômitos incoercíveis associados a distúrbios nutricionais, como alteração hidreletrolítica, perda de peso, cetose, cetonúria, e distúrbios neurológicos, hepáticos e renais.

A FEBRASGO, representada pelas Comissões Nacionais de Pré-Natal e de Perinatologia, desenvolveu estas recomendações com base em extensa revisão de pesquisas publicadas na literatura médica e considerou opiniões de especialistas que foram resumidas em um algoritmo de ação racional baseado em ações com evidências científicas.

Como lidar com náuseas e vômitos na gestação

A náusea é uma sensação desagradável no abdome que, frequentemente, termina em vômito. O vômito, ou êmese, é a eliminação forçada do conteúdo gástrico pela boca. A náusea e o vômito são causados pela ativação do centro do vômito, localizado no cérebro. O vômito é um reflexo de proteção, sendo uma das formas mais dramáticas de eliminação de substâncias nocivas pelo organismo (1-3).

Náuseas e vômitos são tão frequentes no início da gravidez que muitas vezes são utilizados como símbolos que expressam a gestação. Ocorrem principalmente no primeiro trimestre, sendo prevalente em mais de três quartos de todas as gestantes, o que significa aproximadamente 3 milhões de brasileiras anualmente (4-10).

Em cerca de um terço das vezes, o quadro clínico é relevante, levando a perdas de horas produtivas de trabalho e afetando negativamente as relações sociais (11-14)

Nos Estados Unidos, estima-se que 8,5 milhões de dias de trabalho sejam perdidos anualmente em virtude das náuseas induzidas pela gestação, gerando ônus financeiro sobre o sistema de saúde superior a 130 milhões de dólares por ano (6, 11, 15-17).

Além da possibilidade de complicações metabólicas, náuseas e vômitos na gestação (NVG) são responsáveis por uma significativa despesa em saúde. Um hospital norte-americano relata que 64 de 3.500 pacientes (1,82%) foram internadas com vômitos perniciosos, a um custo total de 186 mil dólares, sendo que cerca de 10% dessas necessitaram nova admissão. O custo médio de internação foi de 2.900 dólares por paciente hospitalizada (18).

Por outro lado, NVG podem reduzir substancialmente a qualidade de vida de uma mulher, especialmente quando não recebe tratamento apropriado (11). De fato, 55% dessas mulheres se sentem deprimidas e estudos têm documentado que a sua vida social e familiar é afetada negativamente (14, 19-21).

Em alguns casos, elas chegam ao extremo de interromper a gravidez como resultado de um quadro mais grave de NVG. Em um estudo de 3.201 grávidas com NVG, 413 (13%) chegaram a considerar a possibilidade de abortar e 108 (3,4%) afirmaram que deliberadamente interromperam a gravidez por esse motivo (22).

Normalmente, o também chamado “mal-estar matinal”, caracterizado por náuseas, vômitos, indisposição matinal e sialorréia, começa entre a primeira e a segunda semana de atraso menstrual e pode durar até o fim do terceiro mês de gravidez. No entanto, cerca de 20% das mulheres sentem náuseas e vômitos por um longo período de tempo e 2% desse grupo sofrem até o final da gravidez (1, 2, 5, 8, 16).

Além disso, um número pequeno, que varia de 0,3 a 3% de todas as mulheres grávidas, experimenta uma forma mais grave da doença, que é a hiperêmese gravídica (HG), também conhecida como “vômitos perniciosos da gravidez”(23). A HG é caracterizada por náuseas e vômitos prolongados e incoercíveis, que ocasionam desidratação, distúrbios hidreletrolíticos e metabólicos e perda de peso igual ou superior a 5% do peso corpóreo pré-gravídico. Por vezes, essas gestantes necessitam de internação hospitalar, terapia antiemética e/ou corticosteroide por via intravenosa e nutrição parenteral (23-26).

Estatisticamente, NVG são mais comuns na primeira gestação, em mulheres ocidentais, jovens, menos instruídas, não fumantes e obesas. Entre as afrodescendentes, a ocorrência é mais rara. Durante a gestação, 91% das pacientes apresentaram NVG no primeiro trimestre e apenas 3% no último trimestre. As náuseas foram relatadas no período da manhã por 50% das pacientes, à tarde por 7% e durante todo o dia por 36% (1, 2, 21).

Em outra pesquisa, 74% das mulheres apresentaram os sintomas. O enjoo exclusivamente matinal ocorreu apenas em 1,8%, sendo que 80% relataram náusea durante todo o dia. A duração média dos sintomas foi de 35 dias. Apenas metade das mulheres deixou de apresentar náuseas após a 14a semana, enquanto após a 22a semana 90% das gestantes já não apresentavam esses sintomas (7). Entre os fatores de risco, incluem-se aumento excessivo do peso corpóreo, gestação múltipla, doença trofoblástica, HG em gravidez anterior e a nuliparidade (1, 2, 7).

O objetivo dessas recomendações é apresentar uma estratégia simples que os obstetras possam utilizar para as pacientes com náuseas e vômitos durante a gestação, fornecendo um algoritmo racional com orientações não farmacológicas e farmacológicas.

Compreendendo o problema

Muitas teorias foram elaboradas sobre sua etiologia. Atualmente se aceita a influência de fatores hormonais, psicossomáticos e infecciosos.

A teoria de que as NVG são causadas pelo aumento da concentração de gonadotrofina coriônica humana (hCG) é compatível com a história natural da doença, com sua gravidade nas gestações afetadas por mola hidatiforme, na gravidez gemelar e seu bom prognóstico (27). Assim, a elevação dos níveis séricos de β -hCG, que ocorre no primeiro trimestre, coincide com o aumento da prevalência de náuseas e vômitos nessa mesma época (Figura 1).

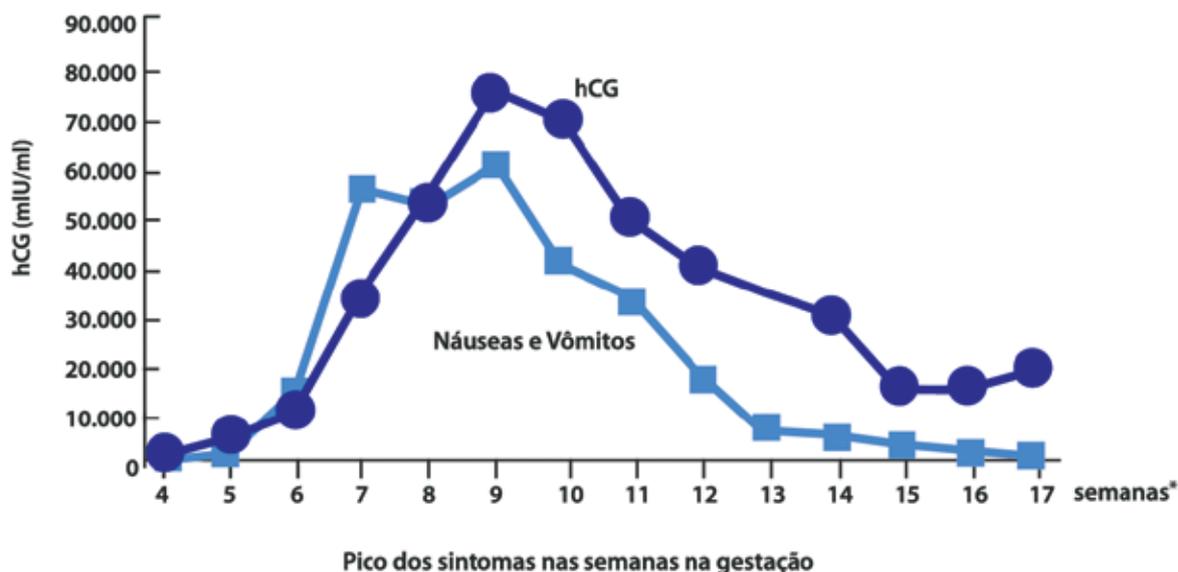
O estímulo de β -hCG leva a um aumento dos hormônios tireoidianos (T3 e T4), com predomínio da forma livre do hormônio T4. Essa elevação do T4 livre também pode estar relacionada com a gênese e manutenção de náuseas e vômitos, em particular, nos casos de hiperêmese gravídica (28).

Outra hipótese não comprovada foi a relação direta entre o nível de estradiol circulante e a ocorrência de NVG. Estudo demonstra aumento na concentração de estradiol total e de estradiol não ligado a proteína em mulheres com hiperêmese gravídica (29, 30). Outros autores referem influência do estradiol de origem fetal para explicar a maior ocorrência do problema entre gestantes com fetos do sexo feminino (30-32).

Há estudos que correlacionam formas mais intensas de NVG com a infecção pelo *Helicobacter pylori*, associada a distúrbios da motilidade gastrointestinal (26, 33, 34).

Pela maior ocorrência de hiperêmese gravídica em gestantes com fetos portadores da trissomia do cromossomo 21, especula-se que a causa possa ser atribuída ao aumento do DNA livre fetal no plasma materno (35).

Porém, para alguns autores, o fator psicossomático é preponderante, podendo ser uma resposta a uma gravidez indesejada ou à imaturidade da gestante diante da responsabilidade do estado maternal (14, 36).



Adaptado de Niebyl JR, 2010, 1545
* Porcentagem de náuseas e vômitos/ semana.

Figura 1. Relação entre o pico dos sintomas de NVG e níveis de hCG. Adaptado de Niebyl JR. *Clinical practice: nausea and vomiting in pregnancy. N Engl J Med. 2010;363(16):1544-50.*(27).

Avaliando as causas de náuseas e vômitos em geral

A patogênese das náuseas durante a gravidez não é totalmente compreendida, mas acredita-se ser multifatorial (26, 30).

Náuseas são mediadas pelo sistema nervoso autônomo (SNA). Vômitos resultam do estímulo de um reflexo complexo, que é coordenado pelo centro do vômito, possivelmente localizado na formação reticular dorsilateral, próximo aos centros respiratórios medulares. O centro do vômito recebe estímulos aferentes convergentes de várias vias do sistema nervoso central (SNC) (30):

- Zona deflagradora de quimiorreceptores (ZDQ);
- Córtex cerebral e sistema límbico, em resposta a estímulos sensoriais, estresse psicológico e dor;
- Aparato vestibulolabiríntico do ouvido interno, em resposta a movimentos corporais;
- Estímulos periféricos de órgãos viscerais e vasculatura, como resultado de produtos exógenos ou substâncias endógenas, que se acumulam por inflamação, isquemia ou irritação.

A êmese pode ser iniciada pela liberação de neurotransmissores na ZDQ ou na mucosa intestinal, suscetíveis à presença de substâncias tóxicas no líquido ou no sangue. Teoricamente, alguns neurotransmissores têm maior relação com o processo de náusea e vômito. A dopamina foi, por muitos anos, o principal foco de investigação e manejo. Por isso, drogas como fenotiazinas (clorpromazina), substitutos de benzaminas (metoclopramida) e butifero-nas (haloperidol) foram, e ainda são, muito utilizadas (30).

Nas últimas décadas, a serotonina foi mais estudada e compreendida. O alvo nos receptores de serotonina, especificamente o subtipo 3 (5-HT₃), com drogas como ondansetrona, ganisetrona, dolasetrona e topisetrona trouxe importante avanço no manejo clínico farmacológico de náuseas e vômitos (30).

Outras causas de náuseas e vômitos

Para o diagnóstico de NVG, outras situações potencialmente emetizantes devem ser afastadas (quadro-1).

Quadro-1: situações emetizantes que devem ser afastadas antes do diagnóstico de NVG.

Estímulo químico; Sistema nervoso central; Distúrbios vestibulares; Visceral ou desordens do trato gastrointestinal.

Estímulo Químico

Alguns estímulos químicos podem ativar os quimiorreceptores da ZDQ via D2 e receptores 5-HT3. Dentre as principais causas de levam a estímulo químico com ativação de centros neurológicos específicos são:

- Medicamentos: opioides, digitálicos, estrogênio, ácido acetilsalicílico, álcool.
- Alterações metabólicas: hipercalcemia, uremia, hiponatremia.
- Toxinas: substâncias liberadas do metabolismo de câncer, infecções, radiação, peptídeos do câncer.

Influência direta sobre o sistema nervoso central (SNC)

Os fatores que causam náusea e vômito por influência direta sobre o SNC incluem tumores primários e metástases cerebrais, meningites (carcinomatosa, infecciosa ou química) e elevação da pressão intracraniana.

Esses fatores estimulam diretamente o centro do vômito (CV) por inflamação ou aumento da síntese de prostaglandinas ou por aumento da pressão intracraniana. Os receptores envolvidos incluem a histamina (H1), muscarínicos colinérgicos e 5-HT3.

Distúrbios vestibulares

Distúrbios vestibulares podem ativar o centro do vômito (CV) e desencadear náuseas e vômitos. Estímulos vestibulares podem ocorrer decorrentes ao uso de alguns medicamentos ou devido a tumores locais (neurinoma de acústico, tumores cerebrais primários e secundários), labirintite, cinetose e doença de Menière.

Alguns medicamentos, como ácido acetilsalicílico e opioides, estimulam diretamente a área vestibular, promovendo um impulso para o CV. Receptores envolvidos nesse processo incluem aqueles do núcleo vestibular, como 5-HT3, H1 e colinérgicos muscarínicos.

Causas viscerais e desordens do trato gastrintestinal (GI)

De todas essas, as causas mais frequentes são as que provocam “irritação” do estômago ou intestino, como as infecções alimentares, gastroenterites agudas e medicamentosas (p.ex.: quimioterápicos, antibióticos e antiinflamatórios).

Causas menos comuns são as distensões gástricas, obstruções intestinais (que impedem a passagem do alimento pelo intestino) e as inflamações graves de órgãos do abdome: apendicite, colecistite, pancreatite, hepatite. Importa lembrar que estímulos dolorosos intensos do tipo cólicas urinárias e biliares também são emetizantes.

NVG e evolução da gestação

Uma revisão sistemática de 1988 mostrou que a ocorrência de NVG esteve associada com uma redução de 64% no risco de abortamento espontâneo (6 estudos, 14.564 mulheres; OR de 0,36, IC de 95%: 0,32-0,42), mas não encontrou nenhuma associação com a mortalidade perinatal. (37)

Cerca de 3% das gestações podem evoluir para hiperêmese gravídica (HG), caracterizada por vômitos incontroláveis que evoluem para distúrbios nutricionais caracterizados por alteração hidreletrolítica, perda de peso igual ou superior a 5%, cetose e cetonúria, distúrbios neurológicos, hepáticos ou renais. A HG é descrita por alguns autores como indutora da partição de nutrientes em favor do produto da concepção, o que poderia explicar a associação com o melhor resultado fetal (38).

NVG e a HG geralmente melhoram ao longo da gravidez, porém, estudo observacional transversal, revela que 13% das mulheres relataram que a náusea e o vômito persistiram além das 20 semanas de gestação (39).

Embora a morte devida a náuseas e vômitos durante a gravidez seja rara, foram relatadas morbidades, incluindo a encefalopatia de Wernicke, avulsão do baço, ruptura do esôfago, pneumotórax e necrose tubular aguda (16, 21, 39, 40).

Tratando náuseas e vômitos na gestação



Figura 2. Algoritmo recomendado pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) para o tratamento de gestantes que apresentam náuseas e vômitos na gestação. (modificado de Quinlan J, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. *Am Fam Physician* 2003;68:121-8). (23)

A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, considerando as observações do Congresso Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG), da Academia

Americana de Médicos de Família e de outras revisões sobre o tema (1, 5, 9, 23, 26, 27, 34, 40-43), recomenda a seguinte sequência de tratamento:

- Orientação dietética e suporte emocional;
- Administração de gengibre e/ou piridoxina;
- Administração de outros antieméticos;
- Avaliação de eletrólitos e corpos cetônicos, diante da falha dos anteriores ou caso haja sinais de desidratação;
- Considerar a possibilidade de se tratar de hiperêmese gravídica;
- Hospitalizar, hidratar, administrar antieméticos IV e corticoides;
- Nutrição parenteral;
- Reavaliação materno-fetal.

Tratamento não farmacológico

A morbidade física e psicológica associada a NVG é um impedimento importante de bem-estar para muitas mulheres, com marcado impacto negativo sobre sua experiência de gravidez (44-46).

Antes de iniciar a terapia farmacológica, devem-se tentar mudanças na dieta e usar métodos alternativos, como acupressão e/ou incorporar o uso de gengibre, que podem eliminar a necessidade de outras intervenções (43, 47-49).

Orientações quanto aos hábitos alimentares

Beber pequenas quantidades de líquidos, várias vezes ao dia, principalmente água e sucos de frutas.

- Dieta fracionada: ingerir pequenas quantidades de alimentos com mais frequência (cada 2 ou 3 horas), em vez de grandes refeições.

- Evitar ficar com o estômago vazio: fazer lanches ligeiros entre as refeições.
- Ao acordar, comer um biscoito seco do tipo água e sal, antes de sair da cama.
- Evitar alimentos gordurosos, condimentados ou picantes.
- Evitar alimentos cujo odor incomode a grávida.
- Aproveitar ao máximo o melhor tempo do dia, ou seja, comer quando se sentir melhor ou sempre que sentir fome.
- Deitar-se quando estiver enjoada.

Acupuntura

O uso dessa técnica tem sido objeto de uma série de ensaios para NVG e exige um profissional médico treinado. Por meio da estimulação do ponto P6, Neiguan, pela acupuntura ou manualmente, ou com bandas elásticas, pode-se observar melhora nas NVG.

O ponto P6 situa-se no punho, cerca de 2 a 3 dedos da prega, entre os tendões, e a 1 cm de profundidade. A pressão manual é aplicada nesse ponto por 5 minutos a cada 4 horas. Alternativamente, a pressão pode ser aplicada com o uso de banda elástica apropriada (5, 34, 50, 51).

Outra possibilidade é a acupressão no mesmo ponto. Todavia, as evidências científicas não demonstram que a acupressão seja mais eficaz que o padrão dietético ou, ainda, o estilo de vida adequado (10, 40, 52).

A acupuntura é a estimulação de pontos especiais na superfície do corpo por meio de agulhas. Há três tipos fundamentais de estimulação: por calor, elétrica e a laser. O conceito concreto de acupuntura é manter o equilíbrio entre yin e yang e reforçar o equilíbrio do Qi (a força vital) e da circulação do sangue através de meridianos (53). Desse modo, o método tem sido utilizado no combate às NVG há algum tempo (49, 50, 53-55).

Na medicina tradicional chinesa, a acupuntura no ponto P6, Neiguan, traz equilíbrio da força vital (ou qi) para o meridiano pericárdico, que controla as funções cardíaca e respiratória. O ponto P6 do punho direito é o lugar onde a energia negativa do coração deixa o corpo, e o ponto P6 do punho esquerdo é o lugar onde a energia positiva entra no organismo. Quando o equilíbrio entre o yin e o yang é recuperado, as náuseas e os vômitos são controlados (49).

Psicoterapia de apoio

Dependendo da base cultural da mulher, a gravidez pode representar uma situação ameaçadora ou desagradável que lhe produza grande ansiedade. Como tal, em teoria, o vômito pode ser uma expressão de hostilidade ou pode ser causado por um conflito psicológico grave. Entretanto, faltam dados adequados que suportem a teoria de que náuseas e vômitos da gestação possam ser desencadeados por fatores psicológicos (27).

Estudos de gestantes com vômitos persistentes e intensos não conseguiram identificar nessas mulheres diferenças quanto a estado civil, planejamento da gravidez ou sentimentos positivos sobre o estado gravídico em relação às que não tinham náuseas (50). Alguns autores sugerem que os sintomas psicológicos são decorrentes do estresse e da consequente êmese ou hiperêmese, ao invés de ser a causa (14, 25).

Por outro lado, há relatos menos recentes da literatura que apontam para benefícios de um suporte psicoterápico em casos de distúrbios psicológicos, comportamentais ou alterações psicossociais. Entre as técnicas descritas com o objetivo de reduzir o estresse da gestante, destacam-se os bons resultados observados com a hipnose, especialmente em casos mais resistentes ao tratamento das NVG, assim como na hiperêmese gravídica estabelecida (14, 56-58).

Gengibre

O rizoma comestível do gengibre é bastante utilizado para realçar o sabor de alimentos

(pães, tortas, biscoitos, doces, molhos diversos) e bebidas (59). Na Índia, ele é amplamente utilizado na culinária, na Jamaica é feita a cerveja de gengibre, no Brasil temos o tradicional quentão das festas juninas e inúmeras outras participações em pratos regionais (60).

Também é valorizado como erva medicinal para o alívio de distúrbios gastrintestinais. Acredita-se que a eficácia do gengibre seja devida às suas propriedades aromáticas, carminativas e absorventes (47, 59, 61-64).

Os principais componentes ativos, responsáveis pelos seus efeitos farmacológicos, são os gingeróis. O shogaol, produto da desidratação do gingerol, é o responsável pela sua pungência (47, 64). Parece que o gengibre inibe os receptores da serotonina e exerce efeitos antieméticos no sistema gastrintestinal e no sistema nervoso central (47).

Uma revisão da biblioteca Cochrane avaliou a eficácia e a segurança do uso do gengibre para combater náuseas e vômitos no início da gravidez, com um total de 675 participantes. Todos os estudos (observacionais e ensaios clínicos) comprovaram a efetividade do produto e a ausência de efeitos colaterais significativos ou efeitos adversos na gravidez (10). A conclusão dessa e de outras revisões é que o gengibre pode ser uma opção de tratamento eficaz e segura para náuseas e vômitos do início da gravidez (10, 48, 63-65).

Outros estudos mostraram que o gengibre é tão eficaz quanto a piridoxina (66-68) e o dimehidrinato (9) no combate às NVG. Doses de até 1.000 mg diários de gengibre são eficazes, sem quaisquer resultados negativos para a gravidez, e podem ser usadas sem preocupação (47). Efeitos adversos podem incluir azia, diarreia e irritação na boca, mas são leves e muito raros (47, 69).

Assim, parece que o gengibre é uma forma segura, eficaz e barata para o tratamento de NVG e deve ser considerada como uma opção de primeira linha para esses sintomas ou como coadjuvante com outras formas de terapia (9).

Tratamento farmacológico

Piridoxina (Vitamina B6)

O fosfato de piridoxal (forma ativa da vitamina B6) é uma coenzima envolvida em numerosas transformações metabólicas de proteínas e aminoácidos. Além disso, a piridoxina está entre as medicações antieméticas, pois modula a formação e degradação de neurotransmissores envolvidos com as NVG.

Dois estudos duplos-cegos, randomizados e controlados com placebo mostraram, de modo significativo, a eficácia de 30 a 75 mg diários de piridoxina via oral, por 3 a 5 dias, no tratamento de NVG (70-72). Revisões sistemáticas posteriores confirmaram tais resultados (10, 15, 17).

A vitamina B6 é um fármaco seguro e efetivo, além de não ter potencial teratogênico. Importa salientar que, dentre os medicamentos disponíveis em nosso meio, a piridoxina é a única classificada como categoria A pelo FDA (estudos controlados não demonstram risco no período gravídico-puerperal), sendo recomendada como tratamento de escolha para NVG (18, 23, 27).

Doses acima de 100 mg/dia podem ser administradas, entretanto o regime de 25 mg 3 vezes ao dia é mais praticado, mais bem tolerado e não tem incidência de eventos adversos (52). Por outro lado, doses de até 500 mg/dia podem ser usadas sem aumento de efeitos adversos maternos e sem comprometer a segurança fetal. Preocupações com a toxicidade materna foram relatadas apenas com doses muito mais elevadas, na faixa de 2.000 a 6.000 mg/dia (73).

Agindo no fígado, a piridoxina opõe-se à formação de substâncias tóxicas provenientes especialmente do metabolismo das proteínas; tais substâncias funcionam como fatores predisponentes aos vômitos.

Dimenidrinato

O dimenidrinato demonstra seu poder como medicação sintomática nas NVG, principalmente quando administrado juntamente com o cloridrato de piridoxina (vitamina B6). É classificado pelo FDA como categoria B (não há evidências de risco em seres humanos).

Os efeitos secundários são em geral leves e incluem sonolência, sedação e até mesmo sono, variando sua incidência e intensidade de paciente a paciente, mas raramente requerendo a suspensão da medicação. Podem ocorrer tonturas, turvação visual, insônia, nervosismo, secura da boca, da garganta, das vias respiratórias e retenção urinária. Pode-se tornar necessária, às vezes, a redução da posologia. Cuidados devem ser observados em pacientes asmáticos, com glaucoma, enfisema, doença pulmonar crônica, dificuldades de respirar e dificuldades de urinar (74).

A dose de dimenidrinato recomendada para adultos e adolescentes acima de 12 anos é de 50 a 100 mg, a cada 4 horas, não excedendo 8 comprimidos (400 mg) nas 24 horas.

Meclizina

A meclizina é classificada como categoria B pelo FDA (não há evidências de risco em seres humanos) e atua bloqueando os receptores H1 da histamina, inibindo sua ação através do bloqueio dos receptores muscarínicos no cérebro, pelos quais apresenta baixa afinidade.

A meclizina possui propriedades anticolinérgicas, antieméticas, antiespasmódicas, depressora do sistema nervoso central e anestésica local. O mecanismo dos efeitos antieméticos com a meclizina parece estar relacionado com a inibição do centro do vômito no tronco cerebral, além de reduzir a excitabilidade dos neurônios no núcleo vestibular e afetar as vias neuronais originadas do labirinto. Os efeitos anticolinérgicos centrais da meclizina presumivelmente inibem o aumento da atividade dos neurônios colinérgicos nos núcleos vestibulares e áreas reticulares, prevenindo a ativação do centro do vômito. A via metabólica da meclizina não é totalmente conhecida em humanos. Estudos em animais indicam que

a meclizina é metabolizada, provavelmente no fígado, em norclorciclizina, um derivado da piperazina. Esse metabólito é distribuído pela maioria dos tecidos e atravessa a barreira placentária.

A dose preconizada para tratamento de NVG é de 25 a 100 mg por dia, como necessário, em doses divididas.

Em 2002, Magee e colaboradores descreveram, em um artigo de medicina baseada em evidências, que a meclizina e outros anti-histamínicos eram eficazes e seguros para o tratamento de NVG (74).

A reação adversa mais frequente provocada pela meclizina é a sonolência. As reações adversas menos frequentes ou raras são visão borrada, secura de boca, de nariz e de garganta.

Metoclopramida

A metoclopramida, classificada como categoria B pelo FDA (não há evidências de risco em seres humanos), é antagonista da dopamina e estimula a motilidade muscular lisa do trato gastrointestinal superior, sem estimular as secreções gástrica, biliar e pancreática. Seu mecanismo de ação é desconhecido, parecendo sensibilizar os tecidos para a atividade da acetilcolina. O efeito da metoclopramida na motilidade não é dependente da inervação vagal intacta, porém pode ser abolido pelas drogas anticolinérgicas.

A metoclopramida aumenta o tônus e a amplitude das contrações gástricas (especialmente antrais), relaxa o esfíncter pilórico, duodeno e jejuno, resultando no esvaziamento gástrico e no trânsito intestinal acelerados. Além disso, aumenta o tônus de repouso do esfíncter esofágico inferior.

Após a dose oral, o pico plasmático é alcançado entre 30 e 60 minutos. Sua excreção é feita principalmente pela urina e sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 horas.

O cloridrato de metoclopramida é indicado em distúrbios da motilidade gastrointestinal e náuseas e vômitos de origem central e periférica (cirurgias, doenças metabólicas e infecciosas secundárias a medicamentos).

A posologia recomendada é de 10 mg (1 comprimido) por via oral, 3 vezes ao dia, 10 minutos antes das refeições.

Estudos em pacientes grávidas não indicaram malformação fetal ou toxicidade neonatal durante o primeiro trimestre da gravidez. Uma quantidade limitada de informações em pacientes grávidas indicou não haver toxicidade neonatal nos outros trimestres. Estudos em animais não indicaram toxicidade reprodutiva. Se necessário, o uso de metoclopramida pode ser considerado durante a gravidez.

Bromoprida

A bromoprida, classificada como categoria B pelo FDA (não há evidências de risco em seres humanos), possui reconhecidas propriedades antieméticas. A principal ação da bromoprida está relacionada ao bloqueio dos receptores da dopamina do tipo 2 (D2) no sistema nervoso central e no trato gastrointestinal. De forma semelhante a outros derivados benzamídicos, a estimulação do trato gastrointestinal pela bromoprida parece mediada, pelo menos em parte, por sua atividade colinérgica indireta, parcialmente dependente de suas propriedades anticolinesterásicas.

Estudos destacam a eficácia da bromoprida no tratamento de NVG (75, 76). A posologia recomendada é de 40 a 60 mg (1 comprimido) por via oral, 3 ou 4 vezes ao dia.

O potencial teratogênico e embriotóxico da bromoprida tem sido estudado exaustivamente em animais de laboratório. Não foram observados, até o momento, quaisquer sinais de ação teratogênica ou embriotoxicidade atribuídas a essa substância.

Ondansetrona

A ondansetrona, classificada como categoria B pelo FDA (não há evidências de risco em seres humanos), é um antagonista seletivo dos receptores de serotonina do subtipo 3 (5-HT₃).

Embora o mecanismo de ação não tenha sido completamente caracterizado, sabe-se que a ondansetrona não é antagonista de receptores da dopamina. Ainda não está totalmente esclarecido se a ação antiemética da ondansetrona é mediada em receptor central, periférico ou em ambos.

Em seres humanos, a ondansetrona administrada é amplamente metabolizada, sendo que apenas 5% da substância ativa é recuperada na urina. A via metabólica primária é a hidroxilação, seguida de conjugação com glicuronídeo ou sulfato. A biodisponibilidade média em indivíduos sadios, após a administração de 8 mg da droga por via oral, é de aproximadamente 56%, não se observando proporcionalidade em relação à dose ingerida, o que pode refletir alguma redução na primeira etapa do metabolismo. A biodisponibilidade é ligeiramente aumentada na presença de alimentos, mas não é afetada pela administração concomitante de antiácidos.

Em um estudo randomizado e controlado com 30 gestantes internadas em hospital por hiperêmese gravídica, não foi observada diferença significativa entre a administração de 10 mg de ondansetrona ou 50 mg de prometazina, ambas por via intravenosa durante 30 minutos. Entretanto, de maneira significativa ($p = 0,002$), só a prometazina provocou sedação nas mulheres tratadas (77).

TABELA COMPARATIVA DE CATEGORIA DE RISCO DE TERATOGENICIDADE (FDA)

FÁRMACO	DOSE	CATEGORIA FDA*
VITAMINAS		
Vitamina B6 (piridoxina)	10-25 mg	A
ANTI-HISTAMÍNICOS		
Doxilamina**	12,5-25 mg	A
Difenidramina	25-50 mg	B
Meclizina	25 mg	B
Dimenidrinato	50-100 mg	B
Hidroxizina	50 mg	C
ANTAGONISTAS DO RECEPTOR 5 HIDROXITRIPTAMINA 3		
Ondansetrona	4-8 mg	B
ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS		
Metoclopramida	10 mg	B
Trimetobenzamida**	300 mg	C
Droperidol	1,25-2,5 mg	C
FENOTIAZINAS		
Prometazina	25 mg	C
Proclorperazina**	5-10 mg	C
GLICOCORTICOIDES		
Metilprednisolona	16 mg	C

*Categoria do Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos (Federal Register, 1980, 44:37434-67). Os medicamentos são divididos nas seguintes categorias: A, medicamentos cujos estudos controlados em mulheres não demonstraram risco para o feto quando administrados no primeiro ou nos demais trimestres. Em relação a eles, a possibilidade de lesão fetal é remota; B, medicamentos cujos estudos na reprodução animal não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres; incluem-se nesse grupo aqueles que evidenciaram efeitos adversos em animais, mas não foram confirmados em estudos controlados em gestantes nos vários trimestres; C, medicamentos cujos estudos em animais revelaram efeitos adversos

em fetos, mas não há estudos em mulheres. A recomendação é evitar; D, medicamentos cuja evidência seja positiva de risco fetal humano, porém os benefícios terapêuticos heroicos do uso em gestantes justificam o uso; X, medicamentos cujos estudos em animais e em seres humanos revelaram efeitos deletérios sobre o conceito que ultrapassam o benefício terapêutico almejado. Esses fármacos estão contraindicados durante a gestação e em mulheres que pretendem engravidar.

** Fármacos não encontrados na farmacopeia nacional.

Considerações

Finais

- NVG são extremamente comuns no primeiro trimestre, podendo afetar até 90% das gestantes a partir da 4ª semana.
- Não há causa específica, porém há relação temporal estreita entre o pico das NVG e os níveis de β -hCG.
- Sempre devem ser pesquisadas e descartadas causas não gestacionais.
- Excepcionalmente, as NVG vão além da 16ª - 17ª semana de gestação.
- Os primeiros cuidados devem estar voltados aos hábitos alimentares, bem como o suporte emocional.

- O gengibre é o melhor produto fitoterápico a ser empregado, graças à sua eficácia e segurança, comprovadas por ensaios clínicos controlados e randomizados.
- A piridoxina deve ser utilizada como primeira escolha, graças à sua eficácia, segurança, ausência de efeitos colaterais, especialmente sonolência, e por não apresentar risco teratogênico algum (categoria A do FDA).
- Em algumas situações de NVG mais resistentes, pode ser necessário usar outros antieméticos não menos eficazes, porém todos de categoria B do FDA.

Recomendação

Todas as gestantes deveriam ser informadas que a maioria dos casos de vômitos e náuseas na gestação melhora espontaneamente até a 16ª ou 20ª semana de gestação e que estes sinais e sintomas não estão associados, geralmente, com resultados insatisfatórios durante a gestação.

Caso o tratamento seja recomendado, as seguintes ações deveriam ser adotadas (Grau de recomendação: A):

Não farmacológico

- Gengibre
- Acupuntura e acupressão (do-in)

Farmacológico

- Associação Gengibre/Piridoxina
- Anti-histamínicos

Informações sobre todas as formas de autoajuda e tratamento não farmacológico deveriam ser disponibilizados para todas as gestantes.

Referências Bibliográficas

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103:803-814.
2. Camano L. *Obtetrícia – Êmese e hiperêmese gravídica*. Prado. Atualização terapêutica: manual prático de diagnóstico e tratamento, 2001. São Paulo. 20ª edição; secção 12: 936-8.
3. Treatment of morning sickness. *Drug Ther Bull.* 1968 May 24;6(11):41-3.
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Nascimentos no Brasil: o que dizem as informações? Indicadores Sociodemográficos e de Saúde no Brasil 2009*. Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic_sociosaude/2009/com_nasc.pdf.
5. Gadsby R. Pregnancy nausea and vomiting--the role of the midwife. *Pract Midwife.* 2012 Oct;15(9):17-9.
6. Gadsby R. Pregnancy sickness and symptoms: your questions answered. *Prof Care Mother Child.* 1994 Jan-Feb;4(1):16-7.
7. Levichek Z, Atanackovic G, Oepkes D, Maltepe C, Einarson A, Magee L, et al. Nausea and vomiting of pregnancy. Evidence-based treatment algorithm. *Can Fam Physician.* 2002 Feb;48:267-8, 77.
8. Carneiro, NM. *Acupuntura na prevenção e tratamento de náusea e vômitos*. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina 2007:1-14. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/011.pdf. 2007.
9. Ebrahimi N, Maltepe C, Einarson A. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy. *Int J Womens Health.* 2010;2:241-8.
10. Jewell D, Young G. WITHDRAWN: Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(9):CD000145.

11. Attard CL, Kohli MA, Coleman S, Bradley C, Hux M, Atanackovic G, et al. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 May;186(5 Suppl Understanding):S220-7.
12. Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs*. 2000 Apr;59(4):781-800.
13. Mazzotta P, Maltepe C, Navioz Y, Magee LA, Koren G. Attitudes, management and consequences of nausea and vomiting of pregnancy in the United States and Canada. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Sep;70(3):359-65.
14. Perlen S, Woolhouse H, Gartland D, Brown SJ. Maternal depression and physical health problems in early pregnancy: findings of an Australian nulliparous pregnancy cohort study. *Midwifery*. 2013 Mar;29(3):233-9.
15. Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(1):CD000145.
16. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Berard A. Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:26.
17. Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD000145.
18. Kousen M. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am Fam Physician*. 1993 Nov 15;48(7):1279-84.
19. Miller F. Nausea and vomiting in pregnancy: the problem of perception--is it really a disease? *Am J Obstet Gynecol*. 2002 May;186(5 Suppl Understanding):S182-3.
20. Badell ML, Ramin SM, Smith JA. Treatment options for nausea and vomiting during pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2006 Sep;26(9):1273-87.
21. Kim JM, Labrique A, West KP, Rashid M, Shamim AA, Ali H, et al. Maternal morbidity in early pregnancy in rural northern Bangladesh. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012 Dec;119(3):227-33.
22. Mazzotta P, Stewart DE, Koren G, Magee LA. Factors associated with elective termination of pregnancy among Canadian and American women with nausea and vomiting of pregnancy. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2001 Mar;22(1):7-12.
23. Quinla JD, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2003 Jul 1;68(1):121-8.
24. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol*. 2000;17(4):207-18.
25. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update*. 2005 Sep-Oct;11(5):527-39.
26. Summers A. Emergency management of hyperemesis gravidarum. *Emerg Nurse*. 2012 Jul;20(4):24-8.
27. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med*. 2010 Oct 14;363(16):1544-50.
28. Krentz AJ, Redman H, Taylor KG. Hyperthyroidism associated with hyperemesis gravidarum. *Br J Clin Pract*. 1994 Mar-Apr;48(2):75-6.
29. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 May;156(5):1137-41.
30. Sanu O, Lamont RF. Hyperemesis gravidarum: pathogenesis and the use of antiemetic agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Apr;12(5):737-48.
31. Hsu CD, Witter FR. Fetal sex and severe hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet*. 1993 Jan;40(1):63-4.
32. Askling J, Erlandsson G, Kaijser M, Akre O, Ekbohm A. Sickness in pregnancy and sex of child. *Lancet*. 1999 Dec 11;354(9195):2053.

33. Hayakawa S, Nakajima N, Karasaki-Suzuki M, Yoshinaga H, Arakawa Y, Satoh K, et al. Frequent presence of *Helicobacter pylori* genome in the saliva of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol*. 2000;17(5):243-7.
34. Koren G. Treating morning sickness PRN? *Can Fam Physician*. 2013 Feb;59(2):150-1.
35. Lo YM, Lau TK, Zhang J, Leung TN, Chang AM, Hjelm NM, et al. Increased fetal DNA concentrations in the plasma of pregnant women carrying fetuses with trisomy 21. *Clin Chem*. 1999 Oct;45(10):1747-51.
36. Hod M, Orvieto R, Kaplan B, Friedman S, Ovadia J. Hyperemesis gravidarum. A review. *J Reprod Med*. 1994 Aug;39(8):605-12.
37. Weigel MM, Weigel RM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. An epidemiological study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989 Nov;96(11):1304-11.
38. Furneaux EC, Langley-Evans AJ, Langley-Evans SC. Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Surv*. 2001 Dec;56(12):775-82.
39. Whitehead SA, Andrews PLR, Chamberlain GVP. Characterisation of nausea and vomiting in early pregnancy: a survey of 1000 women. *J Obstet Gynaecol* 1992; 12: 364-369.
40. Festin M. Nausea and vomiting in early pregnancy. *Clin Evid (Online)*. 2009;2009.
41. Devane D. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Pract Midwife*. 2010 Dec;13(11):38-9.
42. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2008. Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. Clinical Guideline. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence (NICE). Management of common symptoms of pregnancy. RCOG Press: London, UK; p.106-8. .
43. Wibowo N, Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, Tambunan V, Bardosono S. Vitamin B(6) supplementation in pregnant women with nausea and vomiting. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012 Mar;116(3):206-10.
44. Swallow BL, Lindow SW, Masson EA, Hay DM. Psychological health in early pregnancy: relationship with nausea and vomiting. *J Obstet Gynaecol*. 2004 Jan;24(1):28-32.
45. Chou FH, Chen CH, Kuo SH, Tzeng YL. Experience of Taiwanese women living with nausea and vomiting during pregnancy. *J Midwifery Womens Health*. 2006 Sep-Oct;51(5):370-5.
46. Chou FH, Yang YH, Kuo SH, Chan TF, Yang MS. Relationships among smoking, drinking, betel quid chewing and pregnancy-related nausea and vomiting in Taiwanese aboriginal women. *Kaohsiung J Med Sci*. 2009 Feb;25(2):62-9.
47. White B. Ginger: an overview. *Am Fam Physician*. 2007 Jun 1;75(11):1689-91.
48. Willetts KE, Ekangaki A, Eden JA. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003 Apr;43(2):139-44.
49. Windle PE, Borromeo A, Robles H, Ilacio-Uy V. The effects of acupressure on the incidence of postoperative nausea and vomiting in postsurgical patients. *J Perianesth Nurs*. 2001 Jun;16(3):158-62.
50. Davis M. Nausea and vomiting of pregnancy: an evidence-based review. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2004 Oct-Dec;18(4):312-28.
51. Yu Y, Chung HC, Hemingway L, Stoffregen TA. Standing body sway in women with and without morning sickness in pregnancy. *Gait Posture*. 2013 Jan;37(1):103-7.
52. Sheehan P. Hyperemesis gravidarum--assessment and management. *Aust Fam Physician*. 2007 Sep;36(9):698-701.
53. Lin JG, Chen WL. Acupuncture analgesia: a review of its mechanisms of actions. *Am J Chin Med*. 2008;36(4):635-45.
54. You Q, Yu H, Wu D, Zhang Y, Zheng J, Peng C. Vitamin B6 points PC6 injection during acupuncture can relieve nausea and vomiting in patients with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 May;19(4):567-71.
55. Zhao CX. Acupuncture treatment of morning sickness. *J Tradit Chin Med*. 1988 Sep;8(3):228-9.

56. Torem MS. Hypnotherapeutic techniques in the treatment of hyperemesis gravidarum. *Am J Clin Hypn*. 1994 Jul;37(1):1-11.
57. Iancu I, Kotler M, Spivak B, Radwan M, Weizman A. Psychiatric aspects of hyperemesis gravidarum. *Psychother Psychosom*. 1994;61(3-4):143-9.
58. Isbir GG, Mete S. Nursing care of nausea and vomiting in pregnancy: Roy adaptation model. *Nurs Sci Q*. 2010 Apr;23(2):148-55.
59. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991 Jan 4;38(1):19-24.
60. Lemos Júnior HP e Lemos ALA. Gengibre. *Diagn Tratamento* 2010; 15(4):174-8.
61. Govindarajan VS. Ginger--chemistry, technology, and quality evaluation: part 1. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1982;17(1):1-96.
62. Govindarajan VS. Ginger-chemistry, technology, and quality evaluation: part 2. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1982;17(3):189-258.
63. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2001 Apr;97(4):577-82.
64. Keating A, Chez RA. Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy. *Altern Ther Health Med*. 2002 Sep-Oct;8(5):89-91.
65. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol*. 2005 Apr;105(4):849-56.
66. Sripramote M, Lekhyananda N. A randomized comparison of ginger and vitamin B6 in the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *J Med Assoc Thai*. 2003 Sep;86(9):846-53.
67. Smith C, Crowther C, Willson K, Hotham N, McMillian V. A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004 Apr;103(4):639-45.
68. Chittumma P, Kaewkiattikun K, Wiriyasiriwach B. Comparison of the effectiveness of ginger and vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized double-blind controlled trial. *J Med Assoc Thai*. 2007 Jan;90(1):15-20.
69. Altman RD, Marcussen KC. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2531-8.
70. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol*. 1991 Jul;78(1):33-6.
71. Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Sep;173(3 Pt 1):881-4.
72. Watson PE, McDonald BW. Major influences on nutrient intake in pregnant New Zealand women. *Matern Child Health J*. 2009 Sep;13(5):695-706.
73. Shrim A, Boskovic R, Maltepe C, Navios Y, Garcia-Bournissen F, Koren G. Pregnancy outcome following use of large doses of vitamin B6 in the first trimester. *J Obstet Gynaecol*. 2006 Nov;26(8):749-51.
74. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol*. 2002 May;186(5 Suppl Understanding):S256-61.
75. Araújo JR. Avaliação da bromoprida nas náuseas e vômitos da gestação. *J Bras Ginecol* 1981; 91(4):283-285.
76. Coslovsky S. Ensaio duplo-cego de bromoprida em gestantes. *J Bras Ginecol* 1981; 91:287-9.
77. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 May;174(5):1565-8.



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

APOIO:

