

## ENSAIO TERAPÊUTICO COMPARATIVO ENTRE ORNIDAZOL (\*) E METRONIDAZOL EM AMEBÍASE CRÔNICA

Oswaldo Garcia SANDIA (1), Jaime DOBBINS FILHO (2), Inácio Costa LEITE (3) e Peter B. HARRIS (4)

### RESUMO

Trataram-se 65 casos de amebíase intestinal crônica, sendo os doentes divididos em dois grupos. No primeiro grupo, 10 casos foram tratados pelo ornidazol na posologia de 10 mg/kg/dia durante 10 dias e outros 10 casos pelo metronidazol na mesma dose e duração. No segundo grupo, 15 casos foram tratados pelo ornidazol na posologia de 15 mg/kg/dia durante 5 dias; outros 15 casos pelo metronidazol na mesma dose e duração; e mais 15 casos por um placebo na mesma duração. Os resultados foram controlados pela pesquisa de cistos de *E. histolytica* nas fezes antes, durante e depois do tratamento. No primeiro grupo a negatificação ocorreu em 9 casos tratados pelo ornidazol e 8 tratados pelo metronidazol. No segundo grupo a negatificação ocorreu em 12 casos tratados pelo ornidazol, em 12 casos tratados pelo metronidazol e 3 casos tratados pelo placebo. Em resumo, o tratamento com ornidazol negativou 84% dos casos tratados, e o metronidazol 80%. O controle clínico e laboratorial não revelou a ocorrência de efeitos colaterais indesejáveis.

### INTRODUÇÃO

A amebíase é uma enfermidade mundialmente difundida e sua prevalência está próximo a 10% na população humana; a gravidade varia de região para região podendo aumentar em determinadas circunstâncias, segundo informe da Organização Mundial da Saúde<sup>13</sup>.

Na terapêutica de amebíase por *E. histolytica* o metronidazol é o medicamento eficiente em todas as formas clínicas 1, 2, 4, 6, 7, 8, 11, 13, 14, 15, 18, 19, 21.

Entretanto existe pouca experiência na terapêutica da amebíase intestinal crônica assintomática<sup>13</sup>.

Nos últimos anos têm se desenvolvido pesquisas sobre derivados do nitroimidazol, devido ao seu amplo uso<sup>16</sup>.

Os Autores que fizeram ensaios terapêuticos com metronidazol na amebíase intestinal crônica<sup>8,9,19,22</sup> obtiveram resultados variados (percentual de cura 62% a 100%) segundo a dose empregada, e observaram que à medida que a posologia aumenta aparecem efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, anorexia e vertigens, que levam a suspender a terapêutica ou a reduzir a dose.

CHO & col.<sup>3</sup>, testaram o ornidazol e o metronidazol em 20 casos, obtendo 100% de negatificação com o ornidazol e 70% com o metronidazol. As reações colaterais foram náuseas, pirose e tonturas, inclusive no grupo que tomou placebo. Estes Autores, em 20 casos de amebíase intestinal com história de disenteria, obtiveram 100% de cura tanto com o ornidazol quanto com o metronidazol.

- (1) Chefe de Terapêutica Experimental do Núcleo Central de Pesquisa do INERu-FIOCRUZ, Ministério da Saúde. Bolsista do CNPq. Estrada da Covanca, 56 — Jacarepaguá, Rio de Janeiro, Brasil
  - (2) Chefe do Laboratório de Parasitologia do Centro de Pesquisas Ageu Magalhães, INERu-FIOCRUZ, Ministério da Saúde. Professor da Cadeira de Parasitologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco
  - (3) Professor Jubilado de Parasitologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro
  - (4) Bioquímico do Corpo de Voluntários da Paz (USA)
- (\*) «TIBERAL» fornecido por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

RUAS & col.<sup>20</sup> não observaram diferença nos resultados de 40 casos de abscesso hepático amebiano, obtendo cura em todos os pacientes tratados com ornidazol ou metronidazol.

POWELL & col.<sup>16</sup>, no ensaio que fizeram com derivados do nitroimidazol (nitrimidazina, tinidazol, metronidazol e ornidazol) em 80 pacientes com abscesso hepático, obtiveram melhores resultados com as duas últimas drogas.

FERNEX & col.<sup>5</sup>, em revisão sobre 643 casos tratados com ornidazol e metronidazol, não encontraram diferenças na eficiência, sendo que os efeitos colaterais apareceram em 11,4% dos casos com a primeira e em 12,1% com a segunda droga.

No presente trabalho estuda-se a eficiência terapêutica de um derivado do nitroimidazol, o ornidazol, na amebíase crônica oligosintomática, em pacientes pertencentes a duas localidades rurais: Pontezinha (Município do Cabo, Pernambuco) e Duas Barras (Estado do Rio de Janeiro), onde a prevalência era aproximadamente de 15%.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram tomados 65 casos com amebíase intestinal crônica selecionados por inquéritos coproparasitológicos de duas localidades rurais: 20 casos do Nordeste (em 1972) e 45 casos da região sudeste do Brasil (em 1973). As idades dos doentes estavam entre 4 e 58 anos, havendo 30 pessoas do sexo masculino e 35 do feminino (Tabela I).

TABELA I

Distribuição dos casos com *E. histolytica* por grupo etário e sexo, tratados segundo o esquema de 10 mg/kg/dia x 10 dias, de acordo com a substância usada. Pontezinha (PE), 1972.

Grupo etário (anos)	Ornidazol			Metronidazol			Todos os casos		
	Total	sexo M. F.		Total	sexo M. F.		Total	sexo M. F.	
12 — 14	3	1	2	3	1	2	6	2	4
15 — 42	7	3	4	7	2	5	14	5	9
Total	10	4	6	10	3	7	20	7	13

M = Masculino  
F = Feminino

A prova sorológica com latex (Ames) não acusou existência de formas extra intestinais. O material fecal foi recolhido em solução de mertiolato, iodo e formol e as técnicas empregadas foram: sedimentação, em Pontezinha; formol-éter e hematoxilina férrica, quando necessário, em Duas Barras<sup>10</sup>.

Antes, durante e no fim do tratamento os pacientes foram submetidos a exame clínico e laboratorial. As provas de laboratório compreenderam:

- exame de urina (diário);
- exame de sangue — hemograma completo, transaminase glutâmico-pirúvica e glutâmico-oxalacética (antes, no 5.º dia e no fim do tratamento).

O estudo foi do tipo duplo-cego, tendo os pacientes sido distribuídos aleatoriamente, de acordo com os seguintes esquemas terapêuticos:

- ornidazol e metronidazol — 10 mg/kg-peso corporal/dia x 10 dias — dois grupos de 10 casos cada;
- ornidazol, metronidazol e placebo — 15 mg/kg-peso corporal/dia x 5 dias — três grupos de 15 casos cada.

A avaliação parasitológica foi feita durante o tratamento (5.º e 10.º dia) e depois do tratamento (1.º ao 3.º dia e 1.ª, 2.ª e 3.ª semanas). Foram considerados curados (negativos) os pacientes cujas fezes não apresentavam *E. histolytica* depois do tratamento.

### RESULTADOS

A pesquisa de cistos de *E. histolytica* nas fezes negativou-se em 21 (84%) dos 25 casos que tomaram ornidazol e em 20 (80%) dos 25 casos que tomaram metronidazol. No esquema A negativaram 9 (90%) com o ornidazol e 8 (80%) com metronidazol (Tabela II).

TABELA II

Distribuição dos casos com *E. histolytica* por grupo etário e sexo, tratados segundo o esquema de 15 mg/kg/dia x 5 dias, de acordo com a substância usada. Duas Barras (RJ), 1973.

Grupo etário (anos)	Ornidazol			Metronidazol			Placebo			Todos os casos		
	Total	sexo M. F.		Total	sexo M. F.		Total	sexo M. F.		Total	sexo M. F.	
4 — 9	6	2	4	6	4	2	3	3	0	15	9	6
10 — 14	1	0	1	4	3	1	4	1	3	9	4	5
15 — 58	8	2	6	5	4	1	8	4	4	21	10	11
Total	15	4	11	15	11	4	15	8	7	45	23	22

M = Masculino

F = Feminino

TABELA III

Resultados coproparasitológicos para cistos de *E. histolytica* dos pacientes tratados segundo o esquema terapêutico de 10 mg/kg/dia x 10 dias. Pontezinha (PE), 1972.

Medicamento	Casos Nº	Durante o tratamento			Depois do tratamento					
		Dia da avaliação			Dia da avaliação			Total acumulado		
		5	9	10	1	14	21	Positivos	Negativos	%
Ornidazol	10	0+/10	0+/10	0+/10	0+/10	1+/9	0+/10	1+/10	9—/10	90
Metronidazol	10	2+/9	2+/9	2+/10	1+/10	2+/9	1+/10	2+/10	8—/10	80

Legenda: + = positivos para cistos de *E. histolytica*

— = negativos para cistos de *E. histolytica*

numerador: casos positivos (+) ou negativos (—)

denominador: total de casos

TABELA IV

Resultados coproparasitológicos para cistos de *E. histolytica* dos pacientes tratados segundo o esquema terapêutico de 15 mg/kg/dia x 5 dias. Duas Barras (RJ), 1973.

Medicamento	Casos Nº	Durante o tratamento			Depois do tratamento					
		Dia da avaliação			Dia da avaliação			Total acumulado		
		5	7, 8 e 9	14, 15 e 16	Positivos	Negativos	%			
Ornidazol	15	5+/15	3+/15	3+/15	3+/15	12—/15	80			
Metronidazol	15	4+/14	2+/14	3+/15	3+/15	12—/15	80			
Placebo	15	12+/15	12+/15	10+/15	12+/15	3—/15	20			

Legenda: + = positivos para cistos de *E. histolytica*

negativos para cistos de *E. histolytica*

numerador: casos positivos (+) ou negativos (—)

denominador: total de casos

No esquema B, negativaram 12 (80%) que tomaram ornidazol, 12 (80%) dos que tomaram metronidazol e 3 (20%) dos que tomaram o placebo.

Dentre os casos tratados pelo esquema A não apareceram alterações nos exames diários de urina, nos hemogramas nem nas dosagens de transaminase glutâmico-oxalacéti-

ca. Apareceram dois casos, em cada grupo, com discreta elevação das transaminases glutâmico-pirúvicas, sem repercussão posterior.

Manifestou-se prurido em oito casos tratados pelo ornidazol e em dois tratados pelo metronidazol segundo o esquema A. Outras pessoas da localidade, não tratadas, também apresentaram prurido na ocasião. Nos casos tratados pelo esquema B não se observaram efeitos colaterais nem alterações nos parâmetros de laboratório.

O ornidazol foi bem tolerado e sua eficácia na amebíase intestinal crônica foi semelhante à do metronidazol nos dois esquemas.

Os Autores não observaram atividade dos medicamentos ensaiados sobre os helmintos que infestavam os pacientes. Em sete casos que apresentavam giardíase, seis foram curados pelo metronidazol e um pelo ornidazol.

## DISCUSSÃO

Tanto o ornidazol quanto o metronidazol apresentaram marcada atividade antiparasitária sobre a *E. histolytica*, tendo sido nitida a diferença em relação aos resultados obtidos com o placebo. Os três casos do grupo placebo que se tornaram negativos não têm significado estatístico.

Os resultados deste ensaio permitem concluir que o ornidazol, em ambos os esquemas posológicos, tem eficácia semelhante à do metronidazol no tratamento da amebíase intestinal crônica.

Nos dois esquemas posológicos usados, a atividade antiparasitária do ornidazol não demonstrou diferença estatisticamente significativa.

A eficácia terapêutica observada com o ornidazol no esquema de 15 mg/kg/dia durante 5 dias e sua excelente tolerabilidade indicam a conveniência de estudar outros esquemas terapêuticos de menor duração.

## S U M M A R Y

Clinical trial with ornidazole versus metronidazole versus placebo for treatment of chronic amebiasis

Sixty-five cases of chronic intestinal amebiasis were allocated to two groups who were then treated according to different therapeutic schedules.

The first group consisted of 10 cases treated with 10 mg/kg/day ornidazole during 10 days and 10 cases treated with equal dosage of metronidazole during the same time.

In the second group 15 cases were treated with 15 mg/kg/day ornidazole during 5 days; 15 other cases with equal dosage of metronidazole during the same time; and 15 further cases with placebo also during 5 days.

Results were assessed by stool examination for cysts of *E. histolytica* before, during and after treatment. In the first group of patients, negativation of stools occurred in 9 cases treated with ornidazole and 8 cases treated with metronidazole. In the second group of cases, negativation of stools was observed in 12 cases treated with ornidazole; in 12 cases treated with metronidazole; and in 3 cases treated with placebo. Summarizing, treatment with ornidazole cleared 84% of the treated cases, against 80% for metronidazole.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALORA, B. D. & GARAYBLAS, H. E. — Double-blind trial of Ro 7-0207 and metronidazole in acute intestinal amebiasis in the Philippines. 12th South East Asian Regional Seminar on Tropical Medicine and Public Health-Seoul, Korea, 1973.
2. BROSSI, A. — Some recent results on the chemotherapy of amoebiasis, coccidiosis and malaria. *Pure Appl. Chem.* 19: 171-185, 1969.
3. CHO KEE-MOC; HAI-YOUNG CHA & CHINTHACK SOH — Clinical trial of Ro 7-0207 against *Entamoeba histolytica* infections (Double-blind trials versus Metronidazole). *Yonsei Rep. Trop. Med.* 3: 123-133, 1972.
4. DANISA, K.; ILAWOLE, C. O. C.; SALIU-LAWA, M. D.; REARSE, S. H. A. & FEMIQEARSE, D. — Metronidazole in Amoebiasis. *Ghana Med. J.* 9: 28-30, 1970.
5. FERNEX, M.; JEUNET, F. & RICHLÉ, R. — Development of a Nitroimidazole Derivative (Ro 7-0207) for the Treatment of Amoebiasis, Lambliasis and trichomoniasis, Apresentado ao VIII Congresso Internacional de Quimioterapia, Atenas, 1973.
6. GARNICA, R. D. & CARLOS, J. D. B. — Metronidazole (Flagyl) en el Tratamiento de niños con amebiasis. *Rev. Med. Mexicana* 48: 181-186, 1968.

7. GRUNBERG, E.; CLEELAND, R.; PRINCE, H. N. & TITSWORTH, E. —  $\alpha$ -chloromethyl-2-methyl-5-nitro-1-imidazole-ethanol (Ro 7-0207), a substance exhibiting antiparasitic activity against amebae, trichomonads and pinworms. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)* 133: 490-492, 1970.
8. HUGGINS, D. — Metronidazol (8828 R.P. ou Flagil) no Tratamento da amebiose intestinal crônica. *Hospital (Rio)* 72: 621-625, 1967.
9. KHAMABATTA, R. B. — Metronidazole in chronic intestinal amoebiasis. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 62: 139-142, 1968.
10. LEITE, I. C. & GOULART, E. G. — *Práticas de Parasitologia Médica*. Rio de Janeiro, Ed. Cultura Médica, 1973.
11. MINVIELLE, L.; ELORRIAGA, A.; CATELLANOS, C. & HEIBLUM, M. — An evaluation of the amebicidal properties of Metronidazole. *Dis. Colon Rectum* 12: 412, 1969.
12. NAOEMAR, S. A. & RUKMOND, B. — Clinical trial of Ro 7-0207 in amebic dysentery. *Seminar on Tropical Medicine* May-June 1973, Seoul, Korea.
13. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD-SERIES DE INFORMES TÉCNICOS. nº 421 Amibiasis, 1969.
14. POWELL, S. J.; WILMOT, A. J. & ELSDON-DEW, R. — Single and low dosage regimens of metronidazole in amoebic dysentery and amoebic liver abscess. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 63: 139-142, 1969.
15. POWELL, S. J. & ELSDON-DEW, R. — Evaluation of metronidazole and MK-910 in invasive amebiasis. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 20: 839-841, 1971.
16. POWELL, S. J. & ELSDON-DEW, R. — Some new nitroimidazole derivatives. Clinical trial amebic liver abscess. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 21: 518-520, 1972.
17. PUDJIADI, S. H.; SUNOTO; SUHARJONO & KADRI, N. — A new oral amoebicid (Ro 7-0207) in the treatment of intestinal amoebiasis. *Asian J. Med.* 8: 228-231, 1972.
18. RANGIAH, P. N.; SOWMINI, C. N.; VIJAYALAKSHMI, K. & RAMAMURTHI, J. — Vaginal amebiasis and Flagyl. *Antiseptic.* 67: 723-724, 1970.
19. RICOSSE, J. H.; ALBERT, J. P.; LAMONTELLERIE & CHARMOT, G. — Le Metronidazole dans le traitement de l'intestinale. *Med. Trop.* 28: 731-735, 1968.
20. RUAS, A.; CORREIA, M. H. R.; VALLE, J. C. do & RIBEIRO, J. A. — Ro 7-0207 in amoebic liver abscess comparative study of the effects of Ro 7-0207 and metronidazole. *Central Afr. J. Med.* 19: 128-132, 1973.
21. RUBIDGE, C. J.; SERAGG, J. N. & POWELL, S. J. — Treatment of children with acute amebic dysentery: Comparative trial of metronidazole and Diloxamide Furoate. *Arch. Dis. Chil.* 45: 196-197, 1970.
22. SUBRAMANIAM, R.; MADANAGOPALAN, N.; VIJAYALAKSMI, T. & SHANTHA, M. — Therapy with metronidazole in intestinal amoebiasis. *Indian Pract.* 21: 688-695, 1968.

Recebido para publicação em 13/6/1975.