

COMPARAÇÃO ENTRE ORNIDAZOL (*) E METRONIDAZOL: ENSAIO CLÍNICO-TERAPÊUTICO DUPLO-CEGO EM GIARDÍASE INTESTINAL (**)

Eduardo Vilhena LEITE (1), Antônio Luiz Chaves GONÇALVES (2), Dilma Gomes Lopes da Costa (3),
Rubens Lopes da COSTA FILHO (4) e Naum PODKAMENI (5)

RESUMO

Os Autores trataram 30 pacientes com giardiase intestinal, parasitologicamente comprovada, com o objetivo de comparar, através de estudo duplo-cego, a eficácia e a tolerabilidade do ornidazol e do metronidazol no tratamento dessa protozoose. Os pacientes, 20 do sexo masculino e 10 do feminino tinham idades compreendidas entre 1 e 63 anos. Os exames parasitológicos de fezes foram realizados imediatamente antes do tratamento e ao final da 1ª, 2ª e 3ª semanas depois do tratamento, segundo os métodos de FAUST & col., de RICHTIE, de BAERMANN, de HOFFMAN, PONS & JANER e de FAAG-TORRES. Para o tratamento, cuja duração foi de 10 dias em todos os casos, utilizaram cápsulas contendo 250 mg de uma ou outra substância as quais foram administradas de acordo com o seguinte esquema posológico:

- Adultos: 2 cápsulas duas vezes ao dia
Crianças: de 8 a 12 anos: 1 cápsula três vezes ao dia
de 4 a 7 anos: 1 cápsula duas vezes ao dia
de 1 a 3 anos: 1 cápsula diariamente.

Os resultados do estudo mostraram que o ornidazol tem acentuada atividade antiparasitária sobre *Giardia lamblia* (86,6% de curas parasitológicas). Dos 15 pacientes tratados com o metronidazol, 13 (80%) corresponderam a curas parasitológicas. A tolerabilidade foi boa em relação a ambos os derivados nitroimidazólicos.

O ornidazol, quimicamente o α (clorometil)-2-metil-5-nitro-1-imidazoletanol, mostrou-se ativo *in vitro* e *in vivo* contra *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia*. Administrado por via oral, o produto é rapidamente absorvido, sua vida-média é de cerca de 14 horas e sua eliminação faz-se principalmente por via renal (80%) e intestinal (20%)¹⁰.

- (1) Docente-Livre e Chefe de Clínica na Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro. Professor Titular de Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina de Petrópolis. Chefe do Departamento de Medicina Preventiva, Social e Saúde Pública da Faculdade de Medicina de Petrópolis. Pesquisador do Conselho Nacional de Pesquisa.
 - (2) Professor Adjunto e Chefe de Clínica da Disciplina de Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina de Petrópolis.
 - (3) Professor Assistente de Clínica Pediátrica da Faculdade de Medicina de Valença.
 - (4) Professor Assistente de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Valença.
 - (5) Professor Assistente de Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina de Petrópolis. Professor Titular de Clínica Pediátrica da Faculdade de Medicina de Valença.
- (*) "Tiberal", fornecido por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
(**) Trabalho realizado no Serviço de Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina de Petrópolis, Hospital Municipal de Petrópolis, Brasil.

INTRODUÇÃO

A partir de 1972 começaram a aparecer na literatura médica mundial relatos de estudos terapêuticos realizados com ornidazol em tricomoníase vaginal ou uretral e em diversas formas clínicas de amebíase^{2, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12}. A maior parte dos ensaios clínicos realizados foi do tipo duplo-cego comparativo com metronidazol, tendo sido similares os efeitos terapêuticos e a tolerabilidade dos dois derivados nitroimidazólicos em ambas as protozooses.

De acordo com os estudos comparativos de KEE-MOK CHO & col.⁶, de GANDAHUSADA & col.³ e de WOLFENBERGER & col.¹³, a eficácia terapêutica e a tolerabilidade do ornidazol e do metronidazol também são equivalentes no tratamento da giardíase intestinal. Em 1974 BOTERO¹ apresentou ao 3.º Congresso Internacional de Parasitologia, em Munique, os resultados de um ensaio terapêutico com ornidazol em 100 pacientes com giardíase intestinal em que obteve porcentagem de cura de 95%.

Em face dos resultados favoráveis obtidos alhures com esta droga resolvemos realizar um estudo duplamente cego comparativo contra metronidazol em pacientes com giardíase intestinal, com o objetivo de avaliar a eficácia e a tolerabilidade do ornidazol sobre essa protozoose em nosso meio.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram selecionados 30 pacientes internados no Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina de Petrópolis com giardíase intestinal e sintomatologia de intensidade variável, sendo 20 do sexo masculino e 10 do feminino. A idade média dos pacientes foi 19 anos, variando de 1 a 63 anos. Gestantes e pacientes com distúrbios dermatológicos, hepáticos ou neurológicos não foram incluídos no estudo. A Tabela I apresenta a distribuição dos pacientes conforme as doenças concomitantes e o tratamento feito.

(*) Metodologia para Avaliação Terapêutica de Drogas Antiparasitárias — Primeiro Encontro de Pesquisadores em Medicina Tropical. São José dos Campos — SP, 30/11/73 — 1/12/73.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para terapêutica com um dos dois medicamentos, de modo que 15 deles tomassem ornidazol e os outros 15 tomassem metronidazol.

Antes de iniciar o tratamento a presença de *Giardia lamblia* foi confirmada através de exame parasitológico de fezes, tendo-se usado para cada paciente no mínimo dois métodos parasitológicos, um dos quais foi sempre o método de centrífugo-flutuação em sulfato de zinco, de FAUST & col., e o outro, na maioria dos casos, o de centrífugo-sedimentação em formol-éter de Richtie. Os demais métodos usados foram: direto; de Baermann modificado; de Hoffmann, Pons & Janer; e de FAAG-TORRES (*).

A Tabela II mostra a distribuição dos pacientes de acordo com outros achados parasitológicos.

Os medicamentos, acondicionados em cápsulas idênticas contendo 250 mg de uma ou outra substância ativa, foram administrados por via oral, durante 10 dias, de acordo com o esquema posológico.

Catorze pacientes foram tratados em regime de internamento, 13 em regime ambulatorial e 3 iniciaram o tratamento hospitalizados, concluindo-o ambulatorialmente.

O efeito terapêutico foi avaliado através da observação clínica diária durante todo o período de tratamento, anotando-se a evolução dos principais parâmetros clínicos (estado geral, número das evacuações, aspecto e consistência das fezes, dor abdominal, meteorismo, vômito), e dos exames parasitológicos de fezes, realizados imediatamente antes e ao final das 1ª, 2ª e 3ª semanas depois do tratamento.

A tolerabilidade foi avaliada clínica e laboratorialmente consistindo a avaliação laboratorial na determinação sanguínea de plaquetas, transaminase glutâmico-pirúvica, transaminase glutâmico-oxalacética e fosfatase alcalina (método de King & Armstrong), antes e depois do tratamento.

Não foram usadas outras medicações com ação antiparasitária sobre *Giardia lamblia*.

LEITE, E. V.; GONÇALVES, A. L. C.; COSTA, D. G. L. da; COSTA FILHO, R. L. da & PODKAMENI, N. — Comparação entre ornidazol e metronidazol: ensaio clínico-terapêutico duplo-cego em giardiase intestinal. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 18:28-35, 1976.

Idade	Peso (kg)	% da dose	Dose diária (mg)	Cápsulas de 250 mg
Adultos	65	100	1000	2 duas vezes ao dia
crianças				
de 8 a 12 anos	40	75	750	1 três vezes ao dia
de 4 a 7 anos	23	50	500	1 duas vezes ao dia
de 1 a 3 anos	10	25	250	1 diariamente

RESULTADOS

Com exceção de um paciente também acometido de teníase e tricuriase, o resultado clínico global foi satisfatório em todos os casos tratados. A evolução dos principais parâmetros clínicos (dor abdominal, meteorismo, vômitos, número de evacuações, presença de muco e consistência das fezes) consta das Tabelas III, IV, V e VI. No grupo de pacientes tratados com ornidazol, seis casos apresentavam meteorismo e dor abdominal de intensidade moderada, e os outros nove de

intensidade leve; após o tratamento, esses sintomas haviam desaparecido. Neste mesmo grupo de pacientes, onze acusavam também episódios de vômitos, não mais observados após a terapêutica. Com relação aos casos que receberam o metronidazol, catorze tinham dor abdominal e meteorismo de intensidade leve ou moderada, e apenas um permanecia ainda com esses sintomas após o tratamento; oito tinham vômitos, fenômeno esse que persistia depois da terapêutica em dois casos (Tabela III).

TABELA I

Ornidazol e metronidazol no tratamento da giardiase intestinal. Distribuição dos pacientes de acordo com as doenças concomitantes e a droga utilizada

Doença concomitante	Número de pacientes		
	Ornidazol	Metronidazol	Total
Sarampo, broncopneumonia e verminose	4	1	5
Sarampo e broncopneumonia	3	1	4
Hepatite a vírus (curada) e verminose	1	2	3
Hepatite a vírus (curada)	—	2	2
Pielonefrite aguda e verminose	1	—	1
Pielonefrite aguda	—	1	1
Pneumonia lobar e verminose	—	1	1
Amigdalite	—	1	1
Verminose	3	3	6
Nenhuma doença concomitante	3	3	6
Total	15	15	30

LEITE, E. V.; GONÇALVES, A. L. C.; COSTA, D. G. L. da; COSTA FILHO, R. L. da & PODKAMENI, N. — Comparação entre ornidazol e metronidazol: ensaio clínico-terapêutico duplo-cego em giardíase intestinal. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 18:28-35, 1976.

TABELA II

Ornidazol e metronidazol no tratamento da giardíase intestinal. Distribuição dos pacientes de acordo com outros achados parasitológicos e a droga utilizada

Achado parasitológico	Número de pacientes		
	Ornidazol	Metronidazol	Total
<i>Taenia sp.</i> e <i>T. trichiura</i>	1	1	2
<i>Trichuris trichiura</i>	1	2	3
<i>Ascaris lumbricoides</i>	4	2	6
<i>Ancylostoma duodenale</i> e <i>T. trichiura</i>	1	—	1
<i>Strongyloides stercoralis</i> e <i>A. lumbricoides</i>	—	1	1
<i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> e <i>Ancilostoma duodenale</i>	—	1	1
<i>Ascaris lumbricoides</i> e <i>A. duodenale</i>	1	—	1
<i>A. lumbricoides</i> e <i>T. trichiura</i>	1	—	1
Sem outros achados parasitológicos	6	8	14
Total	15	15	30

TABELA III

Ornidazol e metronidazol no tratamento da giardíase intestinal. Distribuição dos pacientes de acordo com a evolução dos parâmetros clínicos.

Evolução dos Parâmetros Clínicos		Número de pacientes					
		Dor Abdominal		Meteorismo		Vômitos	
Antes do tratamento	Depois do tratamento	Ornidazol	Metronidazol	Ornidazol	Metronidazol	Ornidazol	Metronidazol
moderado	ausente	6	3	6	2	2	2
moderado	leve	—	—	—	—	—	1
leve	ausente	9	10	9	11	9	4
leve	leve	—	1	—	1	—	1
ausente	ausente	—	1	—	1	4	7

Nos dois grupos observou-se uma redução na freqüência de evacuações, como resultado do tratamento (Tabela IV). Quanto à presença de muco e consistência das fezes, nota-se também uma tendência à normalização, nos dois grupos tratados, sendo que apenas um dos pacientes (grupo metronidazol) apresentava fezes semilíquidas ao final do tratamento (Tabelas V e VI).

No que se refere aos resultados parasitológicos, 13 dos 15 pacientes tratados pelo ornidazol apresentaram resultados sempre negativos para *Giardia lamblia* nos três exames pós-terapêuticos; nos dois outros pacientes foram sempre encontrados cistos do protozoário em um dos casos e apenas no 1.º exame, no outro. Três pacientes tratados com o metronidazol permaneceram positivos para *Giar-*

TABELA IV

Ornidazol e metronidazol no tratamento da giardíase intestinal. Distribuição dos pacientes de acordo com o número de evacuações diárias antes e depois do tratamento.

Número de evacuações diárias		Número de pacientes		
Antes do tratamento	Depois do tratamento	Ornidazol	Metronidazol	Total
5	1	2	1	3
5	2	1	—	1
4	1	1	4	5
3	1	3	5	8
2	1	7	1	8
1	1	1	4	5

TABELA V

Ornidazol e metronidazol no tratamento da giardíase intestinal. Distribuição dos pacientes de acordo com a presença de muco nas fezes antes e depois do tratamento.

Quantidade de muco nas fezes		Número de pacientes		
Antes do tratamento	Depois do tratamento	Ornidazol	Metronidazol	Total
grande	escassa	1	—	1
pequena	ausente	5	2	7
escassa	ausente	3	4	7
ausente	ausente	6	8	14
ausente	escassa	—	1	1

dia lamblia durante todo o período de controle parasitológico pós-terapêutico; os 12 restantes apresentaram resultados sempre negativos para aquele protozoário (Tabela VII). Nos casos não curados parasitologicamente por ambas as substâncias pôde observar-se redução do número de cistos de *Giardia lamblia*, a qual foi acentuada num dos casos tratados pelo metronidazol (Tabela VIII). Calculou-se o χ^2 para os valores dos resultados do controle parasitológico pós-terapêutico contidos na Tabela VIII de contingência. Aplicando a correção de Yates por se tratar de tabela tipo 2 x 2 com apenas um grau de

liberdade, o valor encontrado para o χ^2 foi zero. Isto significa que os valores observados e esperados são idênticos, ou seja, que as diferenças entre os resultados obtidos com ambas as substâncias são devidas ao acaso ($p = 1,0$).

O ornidazol e o metronidazol não apresentaram atividade antiparasitária em relação a nenhum dos vermes presentes no tubo digestivo de 16 dos 30 pacientes tratados.

A tolerância foi boa em 28 casos, tendo sido considerada regular em dois pacientes. Um deles apresentou náuseas do 2.º ao 4.º dia

LEITE, E. V.; GONÇALVES, A. L. C.; COSTA, D. G. L. da; COSTA FILHO, R. L. da & PODKAMENI, N. — Comparação entre ornidazol e metronidazol: ensaio clínico-terapêutico duplo-cego em giardiase intestinal. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 18:28-35, 1976.

TABELA VI

Ornidazol e metronidazol no tratamento da giardiase intestinal. Distribuição dos pacientes de acordo com a consistência das fezes antes e depois do tratamento.

Consistência das fezes		Número de pacientes		
Antes do tratamento	Depois do tratamento	Ornidazol	Metronidazol	Total
líquida	normal	4	3	7
semilíquida	normal	7	8	15
semilíquida	pastosa	1	—	1
pastosa	normal	1	—	1
normal	normal	2	3	5
normal	semilíquida	—	1	1

TABELA VII

Ornidazol e metronidazol no tratamento da giardiase intestinal. Distribuição dos pacientes de acordo com a medicação concomitante.

Medicação concomitante	Número de pacientes
Vitaminas	6
Vitaminas e antibióticos	1
Vitaminas e complexos proteicos	3
Vitaminas, antibióticos e antitérmicos	2
Vitaminas, complexos proteicos e iodeto de potássio	3
Vitaminas, antibióticos, analgésicos e antitérmicos	1
Vitaminas, antibióticos, iodeto de potássio e complexos proteicos	1
Nenhuma medicação concomitante	13
Total	30

TABELA VIII

Ornidazol e metronidazol no tratamento da giardiase intestinal. Resultados do controle parasitológico pós-terapêutico segundo a droga utilizada.

Tratamento	Pacientes com resultados negativos nos três exames realizados após o tratamento	Pacientes com um ou mais resultados positivos nos três exames realizados após o tratamento	Total de pacientes
Ornidazol	13	2	15
Metronidazol	12	3	15
Total	25	5	30

de tratamento pelo metronidazol. O outro tinha vômitos leves antes de iniciar o tratamento; do 2.º ao 5.º dia de uso do ornidazol os vômitos intensificaram-se e, em seguida voltaram a ser leves, tendo havido remissão completa a partir do 8.º dia do início do tratamento. Num dos pacientes tratados pelo ornidazol surgiram náuseas e vertigens após o término do tratamento.

A contagem de plaquetas e a dosagem de fosfatase alcalina e de transaminase glutâmico-oxalacética mostraram valores normais, antes e depois do tratamento, nos dois grupos de pacientes. A transaminase glutâmico-pirúvica apresentou, após o tratamento, valores ligeiramente superiores aos normais em cinco pacientes: dois tratados com o metronidazol (antes com 45 e 35 unidades passaram, depois do tratamento, para, respectivamente, 42 e 36 unidades); e três tratados com o ornidazol (antes com 42, 40 e 38 unidades passaram depois do tratamento para, respectivamente, 40, 38 e 36 unidades). Tais resultados, obviamente, não foram valorizados.

CONCLUSÕES

Os resultados do estudo permitem afirmar que o ornidazol tem acentuada atividade antiparasitária sobre *Giardia lamblia*, sendo sua eficácia terapêutica na giardiase intestinal (86,6% de curas parasitológicas) pelo menos tão boa quanto a observada com o metronidazol (80,0% de curas parasitológicas).

Quanto à sintomatologia clínica, a evolução dos sinais e sintomas preexistentes foi favorável com o tratamento na maioria dos casos de ambos os grupos, observando-se redução ou desaparecimento do meteorismo e da dor abdominal, assim como a tendência à normalização do aspecto das fezes e da frequência de evacuações.

Pelos achados clínicos e laboratoriais, conclui-se ser boa a tolerância a ambos os derivados nitroimidazólicos.

As informações resultantes desse ensaio justificam a realização de outros estudos visando verificar a possibilidade de obter resultados iguais ou melhores com esquemas terapêuticos de menor duração.

SUMMARY

Comparison between ornidazole and metronidazole in intestinal giardiasis — a double blind clinical trial

In order to compare therapeutic effectiveness and tolerance of ornidazole and metronidazole in intestinal giardiasis, a total of 30 patients, whose diagnoses had been confirmed by parasitologic stool examinations, were treated in double blind fashion. Parasitologic control was performed at the end of the first, second and third weeks after treatment using the methods of Faust et al.; Richtie; Baermann (mod.); Hoffman, Pons & Janer; and Faag-Torres.

All cases were treated during ten days with capsules of 250 mg of either ornidazole or metronidazole, according to the following dosage schedule:

Adults:

2 capsules b.i.d.

Children:

8 — 12 years 1 capsule t.i.d.

4 — 7 years 1 capsule b.i.d.

1 — 3 years 1 capsule daily

Clinical results indicate a marked activity of ornidazole against *Giardia lamblia*, with parasitologic cure of 13 cases (86.6%) out of the original 15 patients. Of the 15 patients receiving metronidazole, 13 (80.0%) were parasitologically cured.

Tolerance was good with both drugs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOTERO, D. — Experiences with a new nitroimidazole derivative versus metronidazole in the treatment of intestinal amoebiasis and giardiasis. 3rd Int. Congr. Parasitology, Munich, August 25-31, 1974.
2. FERNEX, M.; JEUNET, F. & RICHLE, R. — Development of a nitroimidazole derivative (Ro 7-0207) for the treatment of a amoebiasis, lambliaisis and trichomoniasis. Abstract of the paper presented at the 8th

- Int. Congr. Chemotherapy, Athens, September 8-15, 1973.
3. GANDAHUSADA, S.; RUKMONO, B. & RASAD, R. — Double blind trial of Ro 7-0207 (Roche) and metronidazole in the treatment of intestinal giardiasis. Meeting of the Malaysian Soc. of Trop. Med. & Parasitology, Kuala Lumpur, January 13, 1974.
 4. GARCIA SANDIA, O. — Ensaio terapêutico comparativo entre ornidazol e metronidazol em amebíase crônica. Apresentado no III Cong. Latinoamericano de Parasitologia, Medellin, Colombia, dezembro, 1973.
 5. KEE-MOK, CHO; HOI-YOUNG, CHA & CHIN-THACK, SOH. — Clinical trial of Ro 7-0207 against *Entamoeba histolytica* Infections (Double-blind trials versus metronidazole). *Yonsei Rep. Trop. Med.* 3:123-133, 1972.
 6. KEE-MOK, CHO; JAI KYUNG CHANG & CHIN-THACK, SOH. — Ro 7-0207 in Giardiasis. Abstract of the Fourteenth Annual Meeting of the Korean Society for Parasitology, Seoul, 1972.
 7. LEAN, T. H. & VENGADASALAN, D. — Treatment of vaginal trichomoniasis with a new anti-protozoal compound (chloromethyl-2-methyl-5-nitro-1-imidazole-ethanol). *Brit. J. Venereal Dis.* 49:69-71, 1973.
 8. POWELL, S. J. & ELSDON-DEW, R. — Some New Nitroimidazole Derivatives Clinical Trials in Amebic Liver Abscess. *J. Trop. Med. Hyg.* 21:518-520, 1972.
 9. PUDJIADI, S. H.; SUNOTO, SUHARJONO & NARTONO KADRI — A new oral amoebicid (Ro 7-0207) in the treatment of intestinal amoebiasis. *Asian J. Med.* 8:528-531, 1972.
 10. RICHLE, R. & SURBEK, B. — "Entwicklung neuer Nitroimidazol Derivate als Protozoenmittel". Presented at the "Kongress deutschsprachiger Tropenmedizinischer Gesellschaften", Montreux / Switzerland, June 7-10, 1972.
 11. RUAS, A.; RAMALHO CORREIA, M. H.; CORREIA DO VALLE, J. & ATAIDE RIBEIRO, J. — Ro 7-0207 in amebic liver abscess comparative study of the effects of Ro 7-0207 and Metronidazole. *Central African J. Med.* 19:128-132, 1973.
 12. WARNNISSORN, T. — Single dose oral therapy (2G) with "Tiberol" in vaginal Trichomoniasis infection. 13th SEAMEO-TROP. MED. Seminar, Saigon, June 17-21, 1974.
 13. WOLFENSBERGER, H. R. & SCHLIE, G. D. — Results of double blind comparative trials in Amoebiasis and Giardiasis with a new Nitroimidazole Derivative (Ro 7-0207) versus Metronidazole. Presented at 9th Int. Cong. of Trop. Med. & Malaria, Athens, Oct. 14-21, 1973.

Recebido para publicação em 26/8/1975.