



# Ornidazol: estrutura e utilização no tratamento e profilaxia de doenças bacterianas, parasitárias e associadas

## Ornidazole: structure and use in the treatment and prophylaxis of bacterial, parasitic and associated

Recebido em 05/10/2011

Aceito em 13/11/2011

Mônica Felts de La Roca Soares<sup>1\*</sup>, Mirna Luciano de Gois da Silva<sup>2</sup>, José Lamartine Soares Sobrinho<sup>1,2</sup>, Pedro José Rolim Neto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM), UFPE, Recife, PE, Brasil

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), UFPI, Teresina, PI, Brasil

### RESUMO

O ornidazol, fármaco antimicrobiano e antiparasitário, derivado dos 5-nitroimidazólicos, possui estrutura molecular e ação farmacológica similar ao metronidazol, este considerado de primeira escolha da classe. Contudo, ele apresenta vantagens terapêuticas em relação ao metronidazol, por apresentar maior tempo de meia vida (12-14 h e 6-8 h, respectivamente), acarretando redução da frequência de dosagem e duração do tratamento na maioria das infecções clínicas. O presente trabalho visou reunir informações científicas sobre a utilização do ornidazol como fármaco de melhor desempenho clínico frente ao tratamento e profilaxia de doenças bacterianas, parasitárias e associadas. Comparou-se a eficácia do ornidazol frente ao metronidazol e outros derivados de sua classe sendo o mesmo apontado como mais efetivo. O ornidazol apontou melhor eficácia clínica por meio de sua administração na forma de monoterapia para o tratamento de tricomoníase, vaginose bacteriana, amebíase e giardíase; ou associado a outros fármacos para tratamento de gastrite, úlceras e cânceres de estômago causados pela infecção de *Helicobacter pylori*, além de casos de artrite reumatóide. O fármaco também é utilizado na profilaxia pós-operatória da doença de Crohn, uma doença inflamatória intestinal. Entretanto, dentro de sua classe terapêutica, o ornidazol está entre os medicamentos que possuem o menor número de apresentações farmacêuticas registradas nos órgãos regulatórios.

**Palavras-chave:** Nitroimidazólicos, uso clínico, infecções, protozoários, bactérias

### ABSTRACT

Ornidazole, an antimicrobial and antiparasitic drug substance, derived from 5-nitroimidazole, has molecular structure and pharmacological activity similar to metronidazole, which is considered the first choice of this class. However, ornidazole has therapeutic advantages when compared to metronidazole, by having a longer half life (12-14 h for the first and 6-8 h for the last), resulting in reduction of the dosage frequency and treatment duration reduction in most clinical infections. This study aims together technical information about the use of ornidazole with a better performance compared to the treatment and prophylaxis of bacterial, parasitic and associates. Many of these publications compare the efficacy of metronidazole and ornidazole against the others class derived, being identified as more effective. Several scientific publications suggest the ornidazole's clinical efficacy by its administration as monotherapy for the treatment of trichomoniasis, bacterial vaginosis, amoebiasis and giardiasis, or combined with other drugs for treating gastritis, stomach ulcers and cancers caused by infection of *Helicobacter pylori*, and rheumatoid arthritis cases. The drug is also used for prophylaxis of postoperative Crohn's disease, an inflammatory bowel disease. However, among its therapeutic class, the ornidazole drug, compared with the others nitroimidazole drugs.

**Keywords:** Nitroimidazole, clinical use, infections, protozoa, bacteria

### INTRODUÇÃO

Os nitroimidazóis são imidazóis com grupos nitro como substituintes na estrutura básica (Mahugo-Santana et al.,

2010; Soares et al., 2008) que funcionam como antibacterianos e antiprotozoários, além de possuírem

\* **Contato:** Mônica Felts de La Roca Soares, Curso de Farmácia, Dep. Bioquímica e Farmacologia, CCS, UFPI, Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, Bairro Ininga, Teresina, PI, Brasil 64049-550., e-mail: monica.roca@yahoo.com.br / Tel (86) 3215-5870

atividades anticâncer que envolve a redução do grupo nitro (Jain et al., 2009; Soares et al., 2008). Estes fármacos atuam inibindo a síntese de DNA microbiano através da redução do seu grupo nitro a um grupo amino mais reativo, capaz de atacar o DNA microbiano e inibir uma futura síntese, ocasionando a degradação do DNA existente (Soares et al., 2011; Soares et al., 2010).

Esta classe apresenta o metronidazol como fármaco de escolha. O ornidazol, derivado 5-nitroimidazólico, apresenta estrutura molecular e ação farmacológica similar ao metronidazol; contudo apresenta vantagens terapêuticas em relação ao metronidazol, por apresentar um maior tempo de meia vida, sendo esse de 12-14 h enquanto o último de 6-8 h, acarretando na redução da frequência de dosagem e duração do tratamento das infecções clínicas de maior relevância (Soares et al., 2011).

O ornidazol tem estrutura heterocíclica consistindo de um núcleo nitroimidazólico com grupo 2-hidroxi-3-cloro-propil na posição 1 e um grupo metila na posição 2 (figura 1) (Soares et al., 2010; Wang et al., 2004). Quimicamente é conhecido como 1-(3-cloro-2-hidroxi) propil-2-metil-5-nitroimidazol com propriedades antiprotozoário e antibacterianas (Zhang et al., 2006). É usado para o tratamento e profilaxia de infecções, induzidas por bactérias anaeróbias e microaerofílicas e protozoários. Apresenta excelente tolerância em seres humanos quando administrado durante a gravidez, mas os principais efeitos colaterais do ornidazol são náuseas, vômitos e toxicidade ao sistema nervoso central (Asane et al., 2011; Soares et al., 2011; Soares et al., 2010; Azzama et al., 2010).

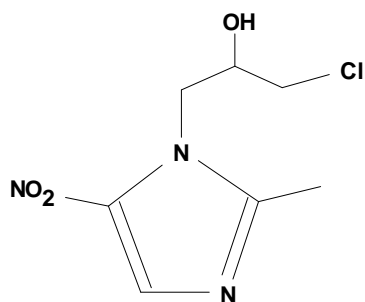


Figura 1. Estrutura química do ornidazol (Soares et al., 2010)

O antimicrobiano ornidazol apresenta-se na forma de pó cristalino, com coloração branca a levemente amarelada, odor suave e pouco perceptível. Praticamente insolúvel em solventes apolares e muito solúvel em solventes de alta a moderada polaridade (Soares et al., 2011; Soares et al., 2010; Soares et al., 2008; Singh et al., 2003) com melhor biodisponibilidade oral, mais de 90%, é absorvida pelo intestino delgado com MIC de 0,25 mg/L (Asane et al., 2011).

O ornidazol foi sintetizado no ano de 1966 e introduzido na terapêutica em 1974 para o tratamento de *Trichomonas vaginalis*. O fármaco possui propriedade antiprotozoária, frente à *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, e *Giardia lamblia*, e antimicrobiana frente a bactérias anaeróbias, como *Peptostreptococcus sp*, *Clostridium difficile*, *Clostridium sp*, *Bacteróides fragilis*, *Prevotella sp*, *Porphyromonas sp*, *Fusobacterium sp*,

*Actinomycetes*, *Propionibacterium sp*, e *Eubacterium sp*. (Ogrendik, 2006; Kargül & Kadir, 2001; Hizarcioglu et al., 2004; Inceboz et al., 2004). Além de, segundo Kargül & Kadir (2001), demonstrarem em seu estudo que uma aplicação tópica em curto prazo de ornidazol sobre microrganismos anaeróbios é capaz de proporcionar 94,53% de redução da taxa dos mesmos. Por apresentar excelente penetração em tecidos lipídicos, este fármaco também é utilizado em cirurgia abdominal e ginecológica (Hizarcioglu et al., 2004).

Atualmente o ornidazol é comercializado principalmente em países dos continentes asiático e europeu. Sua atuação clínica tem sido registrada com sucesso por meio de diversas publicações científicas devido ao fato deste apresentar vantagens terapêuticas em relação a outros fármacos utilizados na terapêutica atual. Deste modo o ornidazol é considerado um fármaco de interesse para ser adicionado ao arsenal terapêutico disponibilizado no mercado brasileiro (Soares et al., 2010).

Diante disso, este artigo visou reunir informações científicas sobre a utilização do ornidazol como fármaco de melhor desempenho clínico frente ao tratamento e profilaxia de doenças bacterianas, parasitárias e associadas. Além de comparar a eficácia do ornidazol frente ao metronidazol e outros derivados de sua classe.

## MATERIAL E MÉTODOS

Utilizou-se para a redação dessa revisão, a pesquisa bibliográfica descritiva, na qual os bancos de dados eletrônicos Science Direct, Scopus, Scirus, PubMed / Medline e Bireme foram utilizados como base de pesquisa, selecionando todos os tipos de artigos originais e de revisão nas línguas inglesa, portuguesa ou francesa, cuja abordagem fosse à utilização terapêutica do ornidazol direta ou indiretamente por meio de ensaios in vitro ou/é in vivo. A palavra "ornidazol" foi utilizada como descritor principal, sendo limitado para sua eficácia contra doenças bacterianas, parasitárias e associadas. Foram selecionados artigos científicos publicados desde a ocorrência do ornidazol no tratamento das doenças, desse estudo, aos dias atuais (1979-2011). Cruzou-se o descritor principal com os termos "formas de tratamento", "monoterapia e associações medicamentosas" e "farmacocinética e toxicologia" e analisou-se os títulos conforme critérios estabelecidos a essa revisão de literatura, quais sejam: (1) utilização do ornidazol no tratamento de doenças bacterianas, parasitárias e associadas, (2) eficácia no tratamento das doenças selecionadas utilizando o ornidazol frente a outro fármaco considerado de primeira escolha da classe, o metronidazol.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da pesquisa nas bases científicas eletrônicas no período de 1979 a 2011, foram identificados 1500 trabalhos pelo descritor principal, sendo excluídos os duplicados nas bases de busca, resultando em 768 trabalhos. Destes, após o cruzamento com os outros termos de busca e avaliação dos títulos, 60 trabalhos foram selecionados.

## Ornidazol no Tratamento Terapêutico com Monoterapia

### Tricomoníase

O protozoário *Trichomonas vaginalis* é o agente etiológico da tricomoníase, doença sexualmente transmissível não viral mais comum no mundo. Estima-se em 170 milhões os casos de tricomoníase no mundo anualmente em pessoas entre 15 e 49 anos, sendo destes, 5 milhões de casos em mulheres. A infecção apresenta uma ampla variedade de manifestações clínicas, desde assintomático até severa vaginite (Maciel et al., 2004; Mashburn, 2006).

Khrianin & Reshetnikov (2006) avaliaram a eficácia clínica e microbiológica do ornidazol e do metronidazol no tratamento da tricomoníase no trato urogenital masculino. O estudo utilizou 427 pacientes e estes foram divididos em dois grupos, sendo randomizados para receber doses usuais de ornidazol e metronidazol como monoterapia. O ornidazol apresentou-se mais efetivo e seguro do que o metronidazol no tratamento da tricomoníase urogenital masculina, por apresentar eficácia clínica de 94,5%, tendo o metronidazol 57,6%; eficácia microbiológica de 98,2% em relação a 77,1% do metronidazol; e presença de efeitos colaterais em 3,7% e 59% dos usuários do ornidazol e metronidazol, respectivamente.

Para o tratamento da tricomoníase, uma única dose de 1,5 g deve ser administrada oralmente ou uma dose de 0,5 g deve ser administrada por via vaginal. A administração oral de 0,5 g do ornidazol duas vezes por dia, durante 5 dias, também pode ser utilizada. Parceiros sexuais devem ser tratados concomitantemente. O tratamento infantil se faz através da administração oral de uma dose única de 25 mg.kg<sup>-1</sup> (Singh et al., 2003); Outra forma de administração recomendada na posologia do ornidazol, publicada na Atualização Farmacêutica (2008), é de 1 g por dia em 2 doses durante 5 dias ou 1,5 g em dose única após a refeição da noite.

### Vaginose bacteriana

A vaginose bacteriana é uma síndrome polimicrobiana. Ela surge quando bactérias lactobacilos, que são normalmente encontradas na vagina e produzem peróxido de hidrogênio, são substituídas por altas concentrações de bactérias anaeróbicas, como a *Gardnerella vaginalis* e *Mycoplasma hominis* (Thulker et al., 2009; Tolosa et al., 2006). Essa infecção bacteriana representa o distúrbio ginecológico mundialmente mais difundido. Sua prevalência é de 11 a 48% em mulheres em idade fértil (Amorim & Santos, 2003).

Ugwumadu (2007) verificou que o metronidazol é eficaz no tratamento de vaginose bacteriana. No entanto, esse fármaco tem um estreito espectro de atividade, pois embora seja ativo contra anaeróbios, o metronidazol não é ativo contra muitas bactérias aeróbias e não possui nenhuma atividade contra os principais organismos da vaginose bacteriana como *Mobiluncus*, *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis*, além de ter efeito neutro sobre a proteção das espécies de lactobacilos.

O ornidazol é considerado um fármaco eficaz e seguro para o tratamento da vaginose bacteriana e infecções cau-

sadas por bactérias anaeróbias. Ele é administrado por infusão intravenosa, com dose inicial de 0,5 a 1,0 g, seguido pela administração de uma dose diária de 1,0 ou 0,5 g duas vezes ao dia durante 5 a 10 dias. A terapêutica oral com a utilização de 0,5 g a cada 12 horas deve ser instituída assim que possível. Para crianças a dose administrada é de 10 mg.kg<sup>-1</sup> a cada 12 horas durante 5 a 10 dias (Saraçoglu et al., 1998).

Apesar do tratamento da vaginose bacteriana ser a muito tempo por monoterapia, em estudo realizado por Wang et al. (2008) para avaliar a eficácia e os efeitos adversos dos derivados do 5-nitroimidazol no tratamento de vaginose bacteriana, demonstraram que a combinação de administração oral e vaginal dos derivados do 5-nitroimidazol (ornidazol, tinidazol e secnidazol) são mais eficazes (80% - 86,11%, todos p<0,05) no tratamento dessa doença do que apenas a administração oral (56,76% - 62,5%).

### Amebíase

Amebíase, cujo agente etiológico é a *Entamoeba histolytica*, é uma infecção protozoária com ou sem manifestações clínicas, sendo ela uma importante causa de morbidade e de mortalidade em países em desenvolvimento (Haque et al, 2003; Dans & Martinez, 2007). Dentre os sintomas da amebíase têm-se a diarreia com sangue e muco, dores abdominais e febre (Dans & Martinez, 2007; Aydogan et al., 2006).

Segundo Lasserre (1979) na análise de 207 casos de amebíase tratados com o ornidazol, este demonstrou uma taxa de sucesso clínica e parasitológica de 98,5%. Em uma série de 30 casos de abscesso amebiano do fígado, os pesquisadores obtiveram uma taxa de cura de 96,7% com tratamento em dose única de ornidazol de 2,0 g associado com a aspiração regular do abscesso. Dos estudos comparativos entre o metronidazol, o tinidazol e o ornidazol, os dois últimos fármacos apresentaram uma eficácia superior no tratamento da amebíase intestinal, sendo o ornidazol o mais recomendado.

O tratamento da amebíase com ornidazol é de 0,5 g, que deve ser administrado oralmente duas vezes ao dia durante 5 a 10 dias. Em crianças, o ornidazol deve ser administrado em dose única diária de 25 mg.kg<sup>-1</sup> por 5 a 10 dias (Stanley, 2003).

Pacientes com disenteria amebiana devem receber uma dose única diária de 1,5 g durante 3 dias, sendo a dose infantil diária de 40 mg.kg<sup>-1</sup>. E quando se tratar de severa disenteria amebiana e abscesso hepático amebiano, o ornidazol deve ser administrado por infusão intravenosa na dose de 0,5 a 1,0 g inicialmente, seguido de 0,5 g a cada 12 horas durante 3 a 6 dias, nestas circunstâncias a dose infantil diária é de 20 a 30 mg.kg<sup>-1</sup> (Stanley, 2003).

Em recente estudo realizado por Ikbal et al. (2011) sobre a genotoxicidade do ornidazol, os mesmos verificaram, através da análise de cromossomos de linfócitos humanos por micronúcleos antes e após tratamento de infecção por *Entamoeba histolytica*, que houve aumento estatisticamente significativo (p<0,001) de micronúcleos no pós-tratamento, permitindo assim, concluir que o ornidazol possui efeito citotóxico. Portanto, mas estudos detalhados necessitam ser realizados para elucidar a genotoxicidade

e o potencial carcinogênico do ornidazol.

### Giardíase

A giardíase, também denominada de giardose ou lamblíase, é uma das parasitoses intestinais mais comuns e uma importante causa de morbidade em países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Estes organismos afetam principalmente o intestino delgado causando persistente diarreia aquosa, enterite, dor abdominal, náuseas e má absorção. Mas também pode ser assintomática (Rossignol, 2010). O protozoário flagelado *Giardia intestinalis* é o agente etiológico responsável por esta parasitose (Ali & Hill, 2003). Para o tratamento desta, recomendam-se os 5-nitroimidazol modificados que são comumente de uso clínico que inclui tinidazol, secnidazole principalmente ornidazol (Oren, 2001).

Oren (2001) comparou a eficácia clínica do tratamento a base do ornidazol em dose única e do metronidazol com duração de 7 dias em 75 crianças israelenses por meio de um estudo randomizado. Todas as crianças tratadas foram clinicamente curadas e o ornidazol foi considerado como sendo uma alternativa eficaz em dose única para o tratamento da *Giardia intestinalis*.

Özbilgin et al. (2002) compararam a eficácia do ornidazol e do metronidazol no tratamento da giardíase por meio de um ensaio clínico englobando 175 crianças turcas com faixa etária entre 2 a 15 anos por meio de diferentes posologias. A administração do ornidazol realizada em dose única em 3 diferentes concentrações (30, 25 e 20 mg.kg<sup>-1</sup>) por dia, e por duas administrações diárias durante 5 dias foi comparada com a administração de 20 mg.kg<sup>-1</sup> por dia de metronidazol em três doses diárias durante 7 dias. Observou-se a erradicação da *Giardia intestinalis* em 97%, 94% e 94% dos pacientes tratados com 30, 25 e 20 mg.kg<sup>-1</sup>, respectivamente, do ornidazol administrado em dose única. A erradicação da *Giardia intestinalis* nos pacientes tratados com 25 mg.kg<sup>-1</sup> de ornidazol durante 5 dias foi de 100% comparado com os pacientes tratados com metronidazol que foi de 89% de erradicação do agente etiológico. Os resultados apontam que não houve diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) entre os tratamentos com o ornidazol, porém os regimes terapêuticos à base deste fármaco são significativamente mais efetivos do que o tratamento com o metronidazol ( $p < 0,05$ ), sendo que nenhum importante efeito colateral foi detectado em qualquer paciente e todos os sintomas clínicos desapareceram em todos os pacientes.

Em uma revisão da literatura a respeito do tratamento de giardíase (base de dados de 1966 a setembro de 2008), Busatti et al. (2009) verificaram que as taxas médias de cura com o uso de ornidazol foi 93,6% ± 1,2 e com metronidazol 76,6% ± 20,6, mostrando que o tratamento com o primeiro fármaco relatado é mais eficaz.

Dunn et al. (2010) verificaram que a susceptibilidade das linhagens de giardia ao ornidazol é de 3,3 a 3,4 vezes maior do que ao metronidazol, evidenciando a escolha do ornidazol como melhor tratamento.

Em estudo similar, Sawatzkiet al (2007) trataram os pacientes doentes com albendazol (1,2 g por dia durante 3 dias) seguido de metronidazol (1,5 g por dia durante 5 dias) e em outro grupo albendazol (1,2 g por dia durante 5

dias) em combinação com ornidazol (1,5 g por dia durante 2 dias). No primeiro caso, verificaram a ineficácia do tratamento, enquanto no segundo, os pacientes tornaram-se assintomáticos e sem cistos de *G. intestinales*, pois os mesmos não foram detectados sem exames de fezes e biópsia duodenal realizados posteriormente ao tratamento.

Em estudo recente de Singh & Sharma (2011) em vista das propriedades antidiarréicas da goma *Sterculia* (um polissacarídeo medicinalmente importante, que é obtido de exsudato gomoso da casca do caule de *Sterculiaurens* e o ornidazol), uma tentativa foi feita para sintetizar hidrogéis de funcionalização da goma *Sterculia* com polivinilpirrolidona (PVP) para liberação do fármaco modelo ornidazol antidiarréicos. Com tal procedimento, os autores verificaram que o potencial da liberação de ornidazol carregado pelos polímeros desenvolvidos a partir da modificação da goma *Sterculia* para curar a diarreia pode ser duas vezes mais eficaz devido à degradação da matriz polimérica e a liberação da droga no trato gastrointestinal.

Para o tratamento de giardíase, 1,0 ou 1,5 g de ornidazol deve ser administrado oralmente como uma única dose diária durante 1 ou 2 dias, sendo a dose infantil diária de 30 a 40 mg.kg<sup>-1</sup> (Dunn et al, 2010).

### Ornidazol no Tratamento Terapêutico com Associações Medicamentosas

#### *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* é uma bactéria que infecta o revestimento mucoso do estômago humano. As úlceras pépticas, alguns tipos de gastrite e de cânceres de estômago são causados por meio da infecção pelo *H. pylori*. Associações medicamentosas do ornidazol com outros fármacos são eficazes para a erradicação dessa bactéria (Ungan et al., 2001; Uygun et al, 1999).

Os regimes eficazes de erradicação de infecções causadas pelo *Helicobacter Pylori* são baseados atualmente na administração de uma substância com forte efeito supressor da secreção de HCl gástrico combinada com dois antibióticos. Os antibióticos de primeira linha recomendados são a claritromicina, a amoxicilina e o metronidazol.

O problema recente na terapia de erradicação desta infecção é a resistência crescente a claritromicina e aparentemente também ao metronidazol. Conseqüentemente levantou-se o questionamento da possibilidade de verificar a resistência crescente do metronidazol substituindo-o por um fármaco que possua um espectro de ação semelhante e de certa diferença em sua estrutura química (Díte et al, 2002; Scarpignato & Bianchi, 2004).

Díte et al (2002) realizaram um estudo em que o metronidazol foi substituído pelo ornidazol. Os resultados revelaram que no grupo tratado com a administração do ornidazol durante 7 dias obteve-se erradicação de 93% das infecções causadas pelo *Helicobacter Pylori*, e com o grupo tratado com a administração do metronidazol obteve-se 82,6% de erradicação. Os autores recomendam como regime terapêutico: omeprazol 2 x 20 mg, claritromicina 2 x 500 mg e ornidazol 2 x 500 mg.

### Artrite Reumatóide

A Artrite Reumatóide (AR) é uma resposta inflamatória crônica caracterizada pela inflamação das articulações e posteriormente pela destruição articular. Esta tem prevalência mundial de 0,4 a 1,9% e nacional de 0,2 e 1% (Torigoe & Laurindo, 2006). Para o tratamento verificou-se que ornidazol é eficaz contra AR (Ogrendik, 2006).

Ogrendik (2006) realizou um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de três meses de duração a fim de se avaliar a eficácia clínica, segurança e tolerabilidade do ornidazol em 160 pacientes portadores de artrite reumatóide.

Os pacientes foram distribuídos em três grupos, os quais receberam a administração de 1 g de ornidazol, 500 mg de ornidazol e placebo. Uma porcentagem significativamente grande dos pacientes tratados com 1 g de ornidazol obteve uma resposta ACR20 (Critério de melhoria de 20% segundo o Colégio Americano de Reumatologia) em três meses, comparados com os pacientes que receberam placebo (62,0 vs. 32,4%;  $P < 0,001$ ). Uma porcentagem maior de pacientes tratados com 1 g de ornidazol obteve uma resposta ACR50 (38,3 vs. 10,9%;  $P < 0,001$ ) e resposta ACR70 (19,6 vs. 1,2%;  $P < 0,001$ ) comparados com pacientes que receberam placebo. O tratamento com o ornidazol foi associado também a uma significativa redução da dor, melhoria significativa na qualidade de vida segundo as avaliações globais do médico e do paciente, além de reduções significativas na atividade da doença, consequentemente este fármaco foi considerado seguro, bem tolerado e associado com as melhorias nos sintomas inflamatórios da artrite reumatóide (Ogrendik, 2006).

### Ornidazol para uso Profilático

#### Doença de Crohn

A doença de Crohn pertence ao grupo das doenças inflamatórias intestinais (DII). Sua causa não é conhecida, sendo considerada uma doença crônica, pois afeta predominantemente a parte inferior do intestino delgado (íleo) e do intestino grosso (cólon) e não apresenta cura. Habitualmente, causa diarreia, cólica abdominal, freqüentemente febre e, às vezes, sangramento retal. Esta doença incide preferencialmente em pessoas entre 15 e 35 anos, com predomínio no sexo feminino (Rutgeerts et al., 2005; Triantafyllidis et al., 1998).

O tratamento medicamentoso inclui antiinflamatórios, antibióticos e imunossupressores (Froehlich et al., 2005). O tratamento cirúrgico é indicado em casos de complicações (perfuração, obstrução) e na ausência de resposta ao tratamento clínico e comprometimento grave de crescimento. Pesquisas recentes indicam que o ornidazol é um fármaco eficaz e seguro para o tratamento profilático pós-operatório da doença de Crohn (Froehlich et al., 2005; Faubion & Bousvaros, 2006).

A doença de Crohn retorna quase inevitavelmente após a ressecção ileocólica, além de ter o fumo como um dos fatores de risco mais importante para a recorrência pós-operatória (Froehlich et al., 2007; Bernstein, 2010). Dentre as alternativas de tratamento, tem-se ainda a mesalazina como de primeira linha de escolha no cenário pós-operatório, mas ainda provoca controvérsia considerável

quanto à sua eficácia, apesar dos resultados de uma meta-análise (Froehlich et al., 2007).

Terdiman (2008) em seu estudo sobre a prevenção da recorrência pós-operatória Doença de Crohn verificou que o ornidazol (1 g/ dia), quando administrado por 1 ano após a cirurgia, proporciona taxas reduzidas de recidiva endoscópica em 25% e recorrência clínica em 30% em comparação como placebo.

Por ainda não possuir uma terapia profilática eficaz bem identificada, Rutgeerts et al. (2005) investigaram a eficácia e a segurança do tratamento medicamentoso a base do ornidazol, um antimicrobiano nitroimidazólico, para a prevenção do retorno clínico da doença de Crohn após a ressecção ileocólica curativa em uma experimentação clínica duplo-cego e placebo-controlada com a administração de 500 mg de ornidazol duas vezes ao dia.

O ornidazol foi considerado uma terapia profilática pós-operatória eficaz da doença de Crohn, pois impediu o retorno das lesões intestinais assim como o retorno da sintomatologia clínica durante o período de um ano após a cirurgia. A proporção dos pacientes com recaída clínica em um ano diminuiu de 37,5% no grupo tratado com o placebo a 7,9% no grupo tratado com o ornidazol. Os autores propõem com base nos resultados alcançados a utilização do ornidazol para a profilaxia pós-operatória da doença de Crohn, com tudo o uso crônico do ornidazol em doses baixas, como 500 mg ao dia, pode ser bem tolerado a longo prazo, mas não está claro que tal dose será efetiva para a profilaxia (Rutgeerts et al., 2005).

### Ornidazol: Farmacocinética e Toxicologia

A farmacocinética do ornidazol oral e intravenosa tem sido estudada em uma variedade de populações, incluindo indivíduos saudáveis, recém-nascidos e lactantes, com disfunção renal e hepática, e que recebem uma única dose terapêutica para várias condições clínicas (Lamp et al., 1999).

Os valores da  $DL_{50}$  oral, dose letal para 50% da população estudada, em ratos e camundongos são de 1780 e 1420  $mg.kg^{-1}$ , respectivamente. Outro estudo demonstra uma  $DL_{50}$  em camundongos acima de 2000  $mg.kg^{-1}$  para administração oral e para administração intraperitoneal (Lasserre, 1979).

Em humanos o ornidazol é bem tolerado, apresentando poucos efeitos colaterais. Os efeitos colaterais mais freqüentes apresentados pelo fármaco são tonturas, vertigens e desmaios. Outros efeitos adversos decorrentes são náuseas, espasmos intestinais e gosto metálico. Casos de fadiga, insônia, rash cutâneo e cefaléia também já foram relatadas (Sweetman, 2002).

O ornidazol é prontamente absorvido pelo trato gastrointestinal e pela mucosa vaginal. Um pico plasmático de concentração entre 30  $\mu m.L^{-1}$  foi encontrado após 2 horas da administração de uma dose única oral de 1,5 g, que decaiu para cerca de 9  $\mu m.L^{-1}$  após 24 horas e 2,5  $\mu m.L^{-1}$  após 48 horas. Após sucessivas doses de 500 mg a cada 12 horas, a concentração máxima obtida e a concentração final antes da próxima administração do medicamento foi de 14 e 6  $\mu m.L^{-1}$ , respectivamente. Um pico plasmático de con-

centração de  $5 \mu\text{m.L}^{-1}$  foi quantificado após 12 horas de inserção de um pessário vaginal de 50 mg (Lamp et al., 1999; Guyot et al., 1987).

A eliminação plasmática de meia-vida do ornidazol é de 11 a 14 h, com tempo de permanência média de  $19,4 \pm 0,6$  h e liberação plasmática média de  $50,6 \pm 2,1 \text{ mL.min}^{-1}$ . Menos de 15% da substância se liga às proteínas plasmáticas. O fármaco é extensamente distribuído nos tecidos e fluidos corporais, incluindo o fluido cérebro espinhal (Martin et al., 1990; Lamp et al., 1999).

O ornidazol é metabolizado no fígado e excretado pela urina (geralmente como conjugados e metabólitos), e em pouca extensão pelas fezes. A maior rota de eliminação envolve biotransformações pelo fígado e através da excreção biliar (Lasserre, 1979; Schwartz, 1979).

A eliminação do ornidazol é prejudicada em pacientes portadores de cirrose hepática. Uma única dose intravenosa de 500 mg foi administrada em 10 pacientes com cirrose hepática severa e a farmacocinética foi comparada com 10 voluntários sadios. A meia-vida média foi dobrada para  $21,9 \pm 2,9$  horas. Desta forma, sugere-se a necessidade de ajuste posológico para os pacientes portadores de doenças hepáticas. Esta hipótese foi confirmada por outros autores que realizaram estudos com pacientes portadores de outras doenças hepáticas (Taburet, 1989).

No caso de pacientes portadores de falência renal crônica avançada, a meia-vida de uma administração intravenosa de ornidazol não foi prolongada. Estas descobertas indicam que uma modificação na dose posológica usual para tais pacientes não se faz necessária, mas a administração do ornidazol deve ser realizada após a hemodiálise. Outra alternativa terapêutica para este grupo de pacientes se faz na administração de dose adicional desse fármaco antes da hemodiálise para compensar a sua remoção por este procedimento (Merdjan, 1985).

O uso do ornidazol em mulheres grávidas foi estudado por pesquisadores, estes administraram 1,0 g diariamente através de uma dose única para 5 mulheres grávidas que sofriam de colite e pielonefrite. A tolerância local e sistêmica do ornidazol foi excelente, e as pacientes mostraram completa remissão da doença sem a ocorrência de parto prematuro. Não houve acúmulo do ornidazol, e os parâmetros farmacocinéticos observados foram os mesmos dos indivíduos saudáveis. As crianças nascidas, cujas mães foram submetidas ao tratamento, mostraram um desenvolvimento inicial e crescimento posterior de forma normal. Conseqüentemente, o regime posológico do ornidazol para pacientes gestantes não precisa ser alterado (Bourgea et al., 1995).

Recentemente, um primeiro caso de toxicidade cerebral durante o tratamento com ornidazol foi sugerido e relatado através de ressonância magnética de crânio, na qual inferiu-se sua participação no ocorrido devido a falta de explicações alternativas óbvias e recuperação após interrupção do tratamento com este fármaco, pois devido ao ornidazol e metronidazol pertencerem a mesma classe de drogas, podem compartilhar também de características tóxicas. Embora as concentrações de ornidazol no líquido cefalorraquidiano só foram avaliados em animais, através dessas ressonâncias, há a possibilidade de que o ornidazol

penetre no sistema nervoso central, mas o mecanismo da patologia permanece a ser elucidado e a frequência desses casos é desconhecida por enquanto, necessitando assim, de estudos mais detalhados (Taskapiloglu et al., 2010).

Com a finalidade de se estudar a tolerabilidade, segurança e farmacocinética do ornidazol após doses (500, 1000, 1250 e 1500 mg) por infusão intravenosa em voluntários saudáveis da China, Zhao et al. (2011) realizaram esse estudo em 40 homens e mulheres (1:1) divididos em quatro grupos de tratamento. O ornidazol foi bem tolerado nas doses únicas de 500 e 1500 mg e em doses múltiplas de 500 mg, além de indicarem, que sua farmacocinética é linear no intervalo de 500 a 1500 mg com acúmulo após doses múltiplas de 500 mg.

## CONCLUSÃO

Nitroimidazólicos é uma classe de produtos químicos importantes e amplamente utilizados no tratamento de uma variedade de condições clínicas incluindo abscesso amebiano e disenteria amebiana aguda. Dentro desse grupo, o ornidazol tem sido usado com sucesso em pacientes com tricomoníase vaginal e amebíase, devido à sua excelente penetração em tecidos lipídicos, profilaticamente para cirurgia abdominal e ginecológica. A meia-vida média de eliminação do plasma humano é de 11 a 14 horas. A longa meia-vida sérica do ornidazol permite uma dosagem mais conveniente, e tem uma atividade ainda mais antimicrobiana comparado com outros derivados nitroimidazólicos. Além disso, este fármaco tem um largo espectro de atividade e pode ser encontrado em formas farmacêuticas diferentes, sendo o mesmo um medicamento eficaz, relativamente seguro e causador de efeitos colaterais mínimos.

Portanto, o ornidazol é um fármaco seguro e eficaz para o tratamento e profilaxia de diversas infecções protozoárias e bacterianas. Tendo consolidada a sua utilização como alternativa de escolha para diversas terapias clínicas, apresentando vantagens terapêuticas frente aos fármacos de sua classe conforme descrito nos trabalhos científicos publicados ao longo dos anos de sua utilização terapêutica, mesmo em estudo recente contra *Entamoeba histolytica* ter demonstrado o efeito citotóxico, pois estudos detalhados necessitam ser realizados para elucidar a genotoxicidade e o potencial carcinogênico do ornidazol.

## REFERÊNCIAS

- Actualités pharmaceutiques. Tibéral® - ornidazole. 479, 2008.
- Ali SA, Hill DR. Giárdia Intestinalis. Current Opinion in Infectious Diseases. 16 (5): 456-460, 2003.
- Amorim MMR, Santos LC. Tratamento da vaginose bacteriana com gel vaginal de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi): ensaio clínico randomizado. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 25 (2): 95-102, 2003.
- Asane GS, Rao YM, Bhatt JH, Shaikh KS. Optimization, characterisation and pharmacokinetic studies of coadhe-

- mucoadhesive oral multiple unit systems of ornidazole. *Sci Pharm.* 79(1): 181-196, 2011.
- Aydogan T, Kanbay M, Uraldi C, Kaya A, Uz B, Isik A, Akcay A, Erekul S. Kikuchi Fujimoto disease secondary to *Entamoeba histolytica*: Case report. *Journal of Infection.* 53: e171-e173, 2006.
- Azzama KMA, Saada B, Adnana R, Aboul-Eneinb HY. Enantioselective analysis of ofloxacin and ornidazole in pharmaceutical formulations by capillary electrophoresis using single chiral selector and computational calculation of their inclusion complexes. *Analytica Chimica Acta.* 674: 249-255, 2010.
- Bernstein CN. New Insights into IBD Epidemiology: Are There Any Lessons for Treatment? *Dig Dis.* 28: 406-410, 2010.
- Bourgea P, Dechelette N, Fernandez H, Desmans, VQ. Disposition of ornidazole and its metabolites during pregnancy. *J Antimicrob Chemother.* 35: 691-696, 1995.
- Busatti HG, Santos, J FG, Gomes, M A. The old and new therapeutic approaches to the treatment of giardiasis: Where are we?. *Biologics: Targets and Therapy.* 3: 273-287, 2009.
- Dans LF, Martinez EG. Amoebic dysentery. *Clin Evid (Online)*, 2007.
- Díte P, Kunovská M, Pulgretová D, Woznica V, Petrýl J, Hůlek P, Pásková J, Dostálík Z, Novotný I, Procházka V, Hegyi P, Zelenková J, Samek M, Králová Z, Vyhánek P, Matejovic F, Weinberg J, Kyzeková J. Double blind randomized multicentre study of a seven-day eradication regime of *Helicobacter pylori* by omeprazole, clarithromycin and ornidazole vs. omeprazole, clarithromycin and metronidazole. *Vnitřní lékařství.* 48 (10): 976-980, 2002.
- Dunn LA, Burgess AG, Krauer KG, Eckmann L, Vanelle P, Crozet MD, Gillin FD, Upcroft P, Upcroft JA. A new-generation 5-nitroimidazole can induce highly metronidazole-resistant *Giardia lamblia* in vitro. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 36: 37-42, 2010.
- Faubion WA, Bousvaros Jr A. Medical Therapy for Refractory Pediatric Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 4 (10): 1199-1212, 2006.
- Froehlich F, Juillerat P, Felley C, Mottet C, Vader J-P, Burnand B, Michetti P, Gonvers J-J. Treatment of Postoperative Crohn's Disease. *Digestion.* 71:49-53, 2005.
- Froehlich F, Juillerat P, Pittet V, Felley C, Mottet C, Vader J-P, Michetti P, Gonvers J-J. Maintenance of Surgically Induced Remission of Crohn's Disease. *Digestion.* 76: 130-135, 2007.
- Guyot L, Gelee C, Moreau J, Varoquaux O, Barbe G, Estenne B, Advenier C, Pays M. Etude de la diffusion péritonéale de l'ornidazole: influence du mode d'administration. *Thérapie.* 42 (2): 201-203, 1987.
- Haque R, Huston, CD, Hughes M, Houpt E, Petri Jr WA. Amebiasis. *N. Engl. J. Med.* 348: 1565-1573, 2003.
- Hizarcioglu SY, AY Z, Özyazici M. Bioavailability File: Ornidazole. *FABAD J. Pharm. Sci.* 29: 133-144, 2004.
- Ikbal M, Yilmaz G, Dogan H, Yunus Alp M, Han Cebi A. The evaluation of genotoxic potential of ornidazole, nitroimidazole, in lymphocyte culture of patients with amebiasis. *Drug and Chemical Toxicology.* 34 (2): 162-166, 2011.
- Inceboz T, Inceboz U, Ozturk S. Comparative in vitro cytotoxic effects of ornidazole, metronidazole and ciprofloxacin against *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *Journal of Chemotherapy.* 16: 459-462, 2004.
- Jain R, Mishra R, Dwivedi A. Effect of surfactant on voltammetric behaviour of ornidazole. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects.* 337: 74-79, 2009.
- Kargül B, Kadir T. The Antibacterial Effects of Ornidazole on Primary Molars with Infected Pulps. *Chemotherapy.* 47:203-207, 2001.
- Khrianin AA, Reshetnikov OV. Clinical and microbiological efficacy of metronidazole and ornidazole in the treatment of urogenital trichomoniasis in men. *Antibiot Khimioter.* 51(1):18-21, 2006.
- Lamp KC, Freeman CD, Klutman NE, Lacy MK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clinical Pharmacokinetics.* 36: 353-73, 1999.
- Lasserre, R. Treatment of Amebiasis. *The Philippine Journal of Microbiology and Infectious Diseases.* 8 (1): 1-6, 1979.
- Maciel GP, Tasca T, De Carli GA. Aspectos clínicos, patogênese e diagnóstico e *Trichomonas vaginalis*. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.* 40: 152-160, 2004.
- Mahugo-Santana C, Sosa-Ferrera Z, Torres-Padrón ME, Santana-Rodríguez JJ. Analytical methodologies for the determination of nitroimidazole residues in biological and environmental liquid samples: A review. *Analytica Chimica Acta.* 665: 113-122, 2010.
- Martin C, Sastre B, Mallet MN, Bruguerolle B, Brun JP, De Micco P, Gouin F. Pharmacokinetics and tissue penetration of a single dose of ornidazole (1,000 milligrams intravenously) for antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 34 (10): 1921-1924, 1990.
- Mashburn J. Etiology, diagnosis, and management of vaginitis. *Midwifery Womens Health.* 51(6):423-430, 2006.
- Merdjan H. Pharmacokinetics of ornidazole in patients with renal insufficiency; influence of haemodialysis and peritoneal dialysis. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 19 (2): 211-217, 1985.
- Ogrendik M. Treatment of rheumatoid arthritis with ornidazole: a randomized, double-blind, placebo-

- controlled study. *Rheumatology International*. 26 (12): 1132-1137, 2006.
- Oren B. Single-dose ornidazole versus seven-day metronidazole therapy of Giardiasis in Kibbutzim children in Israel. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 10 (11): 963-965, 2001.
- Özbilgin A, <http://informahealthcare.com> / action / doSearch?action=runSearch&type=advanced&result=true &prevSearch=%2Bauthorsfield%3A%28%C3%96zbilgin%2C+Ahmet%29Ertan P, Yereli K, Tamay AT, Kurt Ö, Degerli K, Balcioglu IC, Ok ÜZ, Onag A. Giardiasis treatment in Turkish children with a single dose of ornidazole. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 34 (12): 918-920, 2002.
- Rossignol JF. *Cryptosporidium* and *Giardia*: Treatment options and prospects for new drugs. *Experimental Parasitology*. 124: 45–53, 2010.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Noman M, Aerden I, De Hertogh G, Geboes K, Hiele M, D'Hoore A, Penninckx F. Ornidazole for Prophylaxis of Postoperative Crohn's Disease Recurrence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 128 (4): 856-861, 2005.
- Saraçoğlu F, Göl K, Sahin I, Türkkani B, Atalay C, Oztopçu C. Treatment of bacterial vaginosis with oral or vaginal ornidazole, secnidazole and metronidazole. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 62 (1): 59-61, 1998.
- Sawatzki M, Peter S, Hess C. Therapy-Resistant Diarrhea due to *Giardia lamblia* in a Patient with Common Variable Immunodeficiency Disease. *Digestion*. 75:101–102, 2007.
- Scarpignato C, Bianchi Porro G (eds): *Clinical Pharmacology and Therapy of Helicobacter pylori Infection*. Prog Basic Clin Pharmacol. Updated Reprint. Basel, Karger. 11: 352-363, 2004.
- Schwartz DE. Metabolic studies of ornidazole in the rat, in the dog and in man. *Xenobiotica*. 9 (9): 571-581, 1979.
- Singh, P, Mittal R, Sharma GC, Singh S, Singh A. Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology. 30: 123, 2003.
- Singh B, Sharma N. Design of sterculia gum based double potential anti-diarrheal drug delivery System. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 82: 325–332, 2011.
- SoaresMFLR, Soares-Sobrinho JL, Silva KER da, Alves LDS, Lopes PQ, Correia LP, Souza FS de, Macêdo RO, Rolim-Neto PJ. Thermal characterization of antimicrobial drug ornidazole and its compatibility in a solid pharmaceutical product. *J Therm Anal Calorim*. 104: 307–313, 2011.
- SoaresMFLR, Soares-Sobrinho JL, Grangeiro Jr S, Silva KER da, Alves LDS, Rolim-Neto PJ. Development of new dissolution test and HPLC-RP method for anti-parasitic ornidazole coated tablets. *Quim. Nova*. 33 (2): 478-481, 2010.
- SoaresMFLR, Soares-Sobrinho JL, Grangeiro Jr S, Silva KER da, Rolim-Neto PJ. Métodos de determinação do ornidazol em comprimidos revestidos: desenvolvimento, validação e comparação estatística. *Lat. Am. J. Pharm*. 27 (5): 688-694, 2008.
- Stanley SL. Amoebiasis. *Lancet*. 361, 1025-1034, 2003.
- Sweetman SC. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 33. ed. The Royal Pharmaceutical Society, London: Pharmaceutical Press, 2002. 599p.
- Taburet AM. Pharmacokinetics of ornidazole in patients with acute viral hepatitis, alcoholic cirrhosis, and extrahepatic cholestasis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 45 (4): 373-379, 1989.
- Taskapilioglu O, Seferoglu M, Kaygili E, Hakyemez B, Zarifoglu M. Reversible cerebellar toxicity during treatment with ornidazole: the first case report. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 81, 349-350, 2010.
- Terdiman JP. Prevention of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 6: 616–620, 2008.
- Thulkar J, Kriplani A, Agarwal N. Probiotic and metronidazole treatment for recurrent bacterial vaginosis. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*. 2009.
- Tolosa JE, Chaithongwongwatthana S, Daly S, Maw WW, Gaitán H, Lumbiganon P, Festin M, Chipato T, Sauvarin J, Goldenberg RL, Andrews WW, Whitney CG. The International Infections in Pregnancy (IIP) study: Variations in the prevalence of bacterial vaginosis and distribution of morphotypes in vaginal smears among pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 195 (5): 1198-1204, 2006.
- Torigoe DY, Laurindo IMM. Artrite reumatóide e doenças cardiovasculares. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 46: 60-66, 2006.
- Triantafyllidis JK, Antoniou A, Emmanouilidis A, Nicolakis D, Barbatzas C, Cheracakis P. Ornidazole in the prevention of recurrence of Crohn's disease. *Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 30: 446-447, 1998.
- Ugwumadu A. Role of antibiotic therapy for bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 21 (3): 391–402, 2007.
- Ungan M, Kulaçolu H, Kayhan B. Cure rates obtained with five different *Helicobacter pylori* eradication protocols in patients with duodenal ulcer: a prospective, open-label randomized study in a primary care setting in Turkey. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 62 (6): 462-472, 2001.
- Uygun A, Ates Y, Erdil A, Kadayifci A, Cetin C, Gulsen M, Karaeren N, Dagalp K. Efficacy of omeprazole plus two antimicrobials for the eradication of *Helicobacter pylori* in a Turkish population. *Clinical Therapeutics*. 21 (9): 1539-1548, 1999.



Zhang L, Zhang Z, Wu K, J. In vivo and real time determination of ornidazole and tinidazole and pharmacokinetic study by capillary electrophoresis with microdialysis. *Pharm. Biomed. Anal.* 41: 1453–1457, 2006.

Zhao YN, Wu P, Sun H, Yang JJ, Guo YY, Liu XQ. Tolerability, safety and pharmacokinetics of (S)-ornidazole in ascending dose study in healthy Chinese volunteers. *Chinese Pharmaceutical Journal.* 46 (6): 454-457, 2011.

Wang FM, Qian XD, Xu H, Yu HY. Efficacy of 5-nitroimidazole derivatives in treatment of bacterial vaginosis. *Journal Article Randomized Controlled Trial.* 88(31): 2201-2203, 2008.

Wang MH, Tan ZC, Sun XH, Xu F, Liu YF, Sun LX, Zhang T. Heat capacity and thermodynamic properties of crystalline ornidazole (C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>CN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>). *Thermochim. Acta.* 414: 25-30, 2004.