



ISSN: 2230-9926

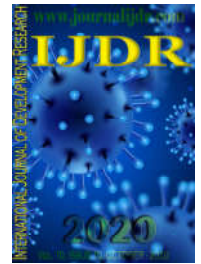
Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 10, Issue, 10, pp. 40998-41003, October, 2020

<https://doi.org/10.37118/ijdr.20082.10.2020>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

EFETIVIDADE DO METRONIDAZOL NO CONTROLE DO ODORE ASSOCIADO À INFECÇÃO EM FERIDAS NEOPLÁSICAS

Nauã Rodrigues de Souza¹, Daniela de Aquino Freire¹, Eudanúzia Guilherme de Figueiredo¹, Marcos Antônio de Oliveira Souza¹, Tereza Natália Bezerra de Lima², Thais da Silva Oliveira¹, Juliana da Rocha Cabral¹, Karyne Suênya Gonçalves Serra Leite¹ and Isabel Cristina Ramos Vieira Santos¹

¹Universidade de Pernambuco (UPE)/ Programa Associado de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade de Pernambuco/Universidade Estadual da Paraíba (UPE/UEPB)

² Faculdade de Ciências Médica – (FCM), Universidade de Pernambuco (UPE).

ARTICLE INFO

Article History:

Received 28th July, 2020

Received in revised form

29th August, 2020

Accepted 20th September, 2020

Published online 24th October, 2020

Key Words:

Oncologia, Infecção de feridas, Metronidazol, Desodorização, Efetividade.

*Corresponding author:

Fábio Morato de Oliveira

ABSTRACT

Objetivos: identificar os estudos clínicos sobre a efetividade do metronidazol no controle do odor associado às infecções em feridas neoplásicas. **Métodos:** revisão integrativa realizada nas bases de dados LILACS, SCIELO, MEDLINE e BDNF, no período de agosto de 2020, que culminou com a seleção de 4 artigos científicos. **Resultados:** O uso de metronidazol tópico para a redução de odor resultante da presença de organismos anaeróbicos é presente nos estudos encontrados. Os estudos analisados registraram a presença de flora polimicrobiana composta por bactérias aeróbicas, anaeróbicas e facultativas, e atestam para eliminação ou redução exclusiva de anaeróbios enquanto as bactérias aeróbicas e facultativas permaneceram inalteradas. Encontrada controvérsias sobre os melhores métodos de aplicação e a duração ótima do tratamento, falta de consenso quanto a quantidade ou a frequência de uso do metronidazol necessário para reduzir a carga bacteriana ou diminuir o odor. **Considerações finais:** no que pese a ampla utilização do metronidazol, as evidências analisadas demonstram efetividade apenas para bactérias anaeróbicas. Estes fatores devem ser considerados por profissionais de saúde, especificamente por enfermeiros, por serem estes diretamente relacionados à sua aplicação.

Copyright © 2020, Nauã Rodrigues de Souza et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Nauã Rodrigues de Souza, Daniela de Aquino Freire, Eudanúzia Guilherme de Figueiredo, Marcos Antônio de Oliveira Souza et al. "Efetividade do metronidazol no controle do odor associado à infecção em feridas neoplásicas", *International Journal of Development Research*, 10, (10), 40998-41003.

INTRODUCTION

A precária vascularização resultante da fisiopatologia das feridas neoplásicas leva a necrose tecidual e consequente vulnerabilidade à colonização e infecção bacteriana. Estas infecções são geralmente polimicrobianas, incluindo bactérias aeróbicas e anaeróbicas, as quais são responsáveis pela liberação de ácidos graxos voláteis e fétidos, como cadaverina e putrescina, que dão origem a um odor desagradável (Maida, 2020; de Castro, 2017). Dois terços das infecções anaeróbicas clinicamente significativas envolvem cinco espécies: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides prevotella*, *Fusobacterium nucleatum*, *Clostridium perfringens* e cocos anaeróbicos. Outros organismos patogênicos, em menor frequência, que podem causar o mau odor de feridas malignas pertencem ao grupo aeróbico de bactérias, sendo o mais comum *Proteus spp*, *Pseudomonas spp*, *Klebsiella spp* e enterobactérias como *Enterococcus spp* e *Escherichia coli* (de Castro, 2017; Watanabe, 2016).

Um dos problemas enfrentados pelos profissionais responsáveis pelo tratamento dos pacientes com feridas neoplásicas é a mudança na quantidade e tipo de organismos patogênicos presentes nelas e nos tecidos circundantes. As bactérias são suscetíveis a mudanças em seu ambiente local, deste modo, caso ocorra uma alteração no pH do leito da ferida ou o desbridamento da necrose, pode resultar em aumento ou diminuição do número e tipo de organismos Gram-positivos e Gram-negativos (de Melo, 2017). O mau odor das feridas neoplásicas é citado por pacientes e profissionais, como sintoma mais angustiante acarretando ao indivíduo sentimento de culpa, repulsão, isolamento social e depressão. Além disso, ele é um lembrete constante e perceptível da progressão da doença⁵. A cicatrização destas feridas é difícil e em muitos casos impossível, por isso cuidar de pacientes com este agravo é altamente complexo e desafiador. Diante disto, os objetivos da assistência precisam mudar da cicatrização para uma abordagem paliativa, e para isto, o controle do odor tem

importância fundamental para melhoria da qualidade de vida do paciente (de Castro, 2017; dos Santos, 2019). O uso de drogas com ação bactericida tem sido recomendado pela literatura para controlar as infecções e, consequentemente o mau odor resultantes e dentre estes se destaca o metronidazol, o qual é definido como antimicrobiano derivado do imidazólico que atua diretamente no DNA dos microorganismos impedindo a síntese de enzimas essenciais à sobrevivência do patógeno⁷. Administrado por via tópica ou sistêmica, o metronidazol pode agir sobre as bactérias susceptíveis afetando seu crescimento e reprodução, causando um efeito bacteriostático, e/ou induzindo sua morte, causando um efeito bactericida⁸. O metronidazol é comumente indicado na literatura para os microorganismos anaeróbios, entretanto, há que se notar que a flora microbiológica presente na ferida neoplásica é frequentemente polimicrobiana, como por exemplo, os aeróbios que também podem causar o mau odor dessas feridas⁹. Desta forma, o objetivo deste estudo foi identificar quais os estudos clínicos sobre a efetividade do metronidazol no controle do odor associado às infecções em feridas neoplásicas. Os resultados deste estudo podem oferecer subsídios para a melhoria do plano de cuidados a estes indivíduos.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, na qual obedeceu às seguintes etapas: definição da questão norteadora e objetivos da pesquisa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão das publicações (seleção da amostra); busca na literatura; categorização e análise dos estudos, apresentação e discussão dos resultados¹⁰. A pesquisa foi norteadora pela seguinte questão: quais são as evidências científicas sobre a eficácia do metronidazol no controle do odor associado às infecções produzidas por bactérias aeróbias e anaeróbias nas feridas neoplásicas?. Os critérios de inclusão adotados para a busca e seleção das publicações foram: estudos clínicos publicados em periódicos científicos nacionais e internacionais; divulgados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola; indexados nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); Base de dados de enfermagem (BDENF), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e na biblioteca *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO); disponibilizados na íntegra, diretamente pelo site da base ou através do Portal Capes. Os critérios utilizados para exclusão dos artigos foram: artigos do tipo revisão de literatura, cartas, editoriais, estudos de casos, dissertações e teses.

O levantamento dos estudos foi realizado por intermédio da combinação dos seguintes descritores cadastrados no Portal de Descritores das Ciências da Saúde (DeCS) ou no *Medical Subject Headings* (MeSH): metronidazole, anaerobic bacteria, aerobic bacteria, odor, wound infection, wounds and oncology combinados entre si com os operadores booleanos AND e OR a fim de refinar os estudos de acordo com o tema em questão ou com as palavras chave da questão norteadora: oncology wounds, neoplastic wounds e malignant wounds. A coleta de dados se deu no mês de agosto de 2020. Os artigos selecionados para análise foram submetidos a uma leitura exploratória, por dois revisores, possibilitando a identificação das categorias e avaliação dos mesmos e para tal contou com o apoio de um instrumento de coleta de dados elaborado no *software* Microsoft Office Excel 2010, com as seguintes variáveis: título do artigo, autores, periódico, ano de

publicação, país de origem do estudo, tipo/abordagem do estudo, microorganismos envolvidos na produção do odor, apresentação do metronidazol e desfecho do estudo. A busca encontrou inicialmente 1025 artigos e a leitura dos resumos levou a seleção de 23 deles. Estes foram lidos na íntegra para verificação do atendimento a questão norteadora totalizando em 4 artigos para análise (Figura 1).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme se verifica no Quadro 1, os artigos analisados foram publicados no período de 1977 a 2016 em maior frequência nos periódicos de oncologia^{11,12,13}. Quanto ao local de origem do estudo, o Japão^{11,13} teve duas publicações, enquanto a Bélgica^{14,12} (Klastersky, 1977) e Polônia (Finlay et al., 1996) obtiveram uma publicação. Agentes antimicrobianos são utilizados desde o século XVII para o tratamento de doenças infecciosas¹⁵. No entanto, só em 1980, é que o emprego do metronidazol foi proposto para o controle do odor em feridas neoplásicas, através de um relato de caso, que apesar de não esclarecer a forma de apresentação e administração da droga relatava a redução do odor em uma semana¹⁶. Em 1992, foi realizado o primeiro estudo randomizado duplo-cego para avaliar a eficácia do metronidazol gel 0,8% no tratamento de feridas tumorais com mau odor em 9 pacientes, aos quais foram aplicadas doses que variaram entre 3,75 e 15g por dia, dependendo do tamanho da lesão, durante 5 a 11 dias e em todos os casos houve uma melhora subjetiva no mau odor, ressaltando-se também que nenhum paciente sofreu efeitos colaterais durante o estudo¹⁷. Entretanto, este estudo não afirma, através dos testes bacteriológicos, quais microorganismos estavam presentes na ferida neoplásica.

Os agentes antimicrobianos têm como finalidade inibir o crescimento ou matar o microorganismo patogênico e geralmente funcionam de três formas distintas: atacando a parede celular bacteriana e interrompendo a síntese de peptidoglicano; ligando-se ao RNA ribossômico para inibir a síntese proteica; ou inibindo a síntese ou replicação do DNA¹⁶. Um agente antimicrobiano ideal e eficaz deve exibir toxicidade seletiva, e isto implica que uma substância deva ser eficiente contra a bactéria alvo, porém seguro quanto à toxicidade ao paciente¹⁸. Alguns estudos brasileiros sobre controle da infecção e do odor consequente às feridas neoplásicas relatam várias formas de apresentação do metronidazol usadas por via tópica como: gel a 0,75% e 0,8%^{19,20,21,22,23} comprimidos macerados secos ou em solução nas concentrações de 0,75% e 0,8%^{22,23} e ainda na forma de solução injetável diluída na proporção 1/1 (100ml da droga/100ml de SF ou água tratada)²², inclusive compondo protocolos institucionais ao contrário do que se verifica ao comparar com estudos internacionais, que em maior proporção, tratam apenas da ação gel¹²⁻¹⁴ a exemplo do verificado neste estudo.

Tal fato se justifica por causa da sua ação antibacteriana, como também aos resultados locais na lesão, entre eles: redução ou eliminação do odor, redução da drenagem, melhora da aparência, diminuição da celulite circundante, interrupção da necrose tecidual e redução da dor²¹. Acrescentasse a isto, o fato de que o metronidazol sistêmico, apesar de ter eficácia comprovada, pode causar reações adversas, como: náuseas, anorexia, vômitos, diarreia, leucopenia, urticária e neuropatia periférica. Sendo assim, a aplicação tópica do metronidazol pode contornar esses problemas.

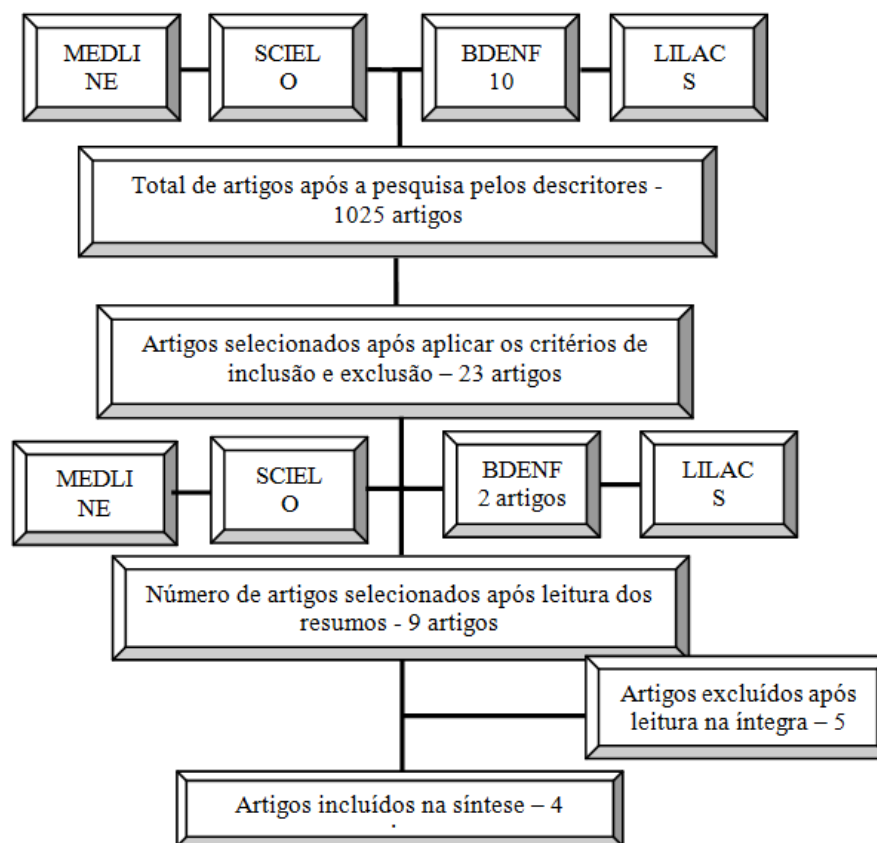


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção do estudo

Quadro 1. Distribuição dos artigos incluídos no estudo segundo caracterização do ano de publicação, país de origem do estudo, título do artigo, periódico publicado, tipo e objetivo do estudo, microorganismos envolvidos na produção do odor, apresentação do metronidazol e desfecho do estudo, 2017

Pais/Ano e Título do artigo	Periódico	Amostr a	Objetivo	Apresentação do metronidazol	Desfecho
Bélgica/1977 Anaerobic Wound Infections in Cancer Patients: Comparative Trial of Clindamycin, Tinidazole, and Doxycycline ¹¹	Antimicrob ial agents and chemothera py	25 pacient es 376 bactéri as	Comparou a eficácia da doxiciclina, clindamicina e tinidazol contra microrganismos anaeróbicos isolados de infecções de feridas em pacientes com câncer.	Tinidazol 200mg	O tinidazol teve uma boa sensibilidade nas bactérias anaeróbicas, entretanto nas cepas aeróbicas não teve nenhuma sensibilidade.
Japão - 1996 Use of Metronidazole Gel to Control Malodor in Advanced and Recurrent Breast Cancer ¹²	Jpn ClinOncol	5 pacient es	Esclarecer a natureza das infecções bacterianas associadas e avaliar os efeitos clínicos e bacteriológicos do gel	Gel 0,8 %	As bactérias aeróbicas ficaram inalteradas após o uso do metronidazol, porém as colônias anaeróbicas desapareceram ou foram diminuídas nos quatro pacientes.
Polônia/1996 The Effect of Topical 0.75% Metronidazole Gel on Malodorous Cutaneous Ulcers ¹³	J Pain Symptom Manage	47 pacient es	Avaliou o efeito do gel tópico de 0,75% de metronidazol no odor, dor, descarga, celulite circundante e colonização bacteriana.	Gel 0,75 %	A diminuição da cultura do organismo anaeróbico foi altamente significativa, mas não houve queda significativa no organismo de desenvolvimento aeróbico.
Japão/ 2016 Safe and effective deodorization of malodorous fungating tumors using topical metronidazole 0.75% gel (GK567): a multicenter, open-label, phase III study (RDT.07.SRE.27013) ¹⁴	Support Care Cancer	21 pacient es	Avaliar a eficácia e a segurança do gel metronidazol 0,75% aplicado por 14 dias consecutivos.	Gel 0,75 %	A bactéria anaeróbica detectada em nove pacientes no dia 0 não foi detectada no dia 14, no entanto, uma nova bactéria anaeróbica foi detectada em um dos pacientes. Não foram observadas alterações significativas nos perfis de bactérias aeróbicas.

Fonte: elaboração própria.

Em concordância, os resultados desta revisão, mostraram uma maior frequência de utilização da forma gel (80%), sendo eles: dois na concentração 0,75%^{12,13} e um na concentração 0,8% e somente um estudo¹¹ analisou a efetividade da droga por via sistêmica (por meio de comprimido). De fato, não é do conhecimento dos autores a existência de evidências científicas quanto a diferença de eficácia antimicrobiana e desodorizante do metronidazol entre as formas de apresentação farmacêuticas utilizadas. Deste modo, existe ainda controvérsia, sobre os melhores métodos de aplicação e a duração ótima do tratamento²⁴ também não há consenso quanto a quantidade ou a frequência de uso do metronidazol necessário para reduzir a carga bacteriana ou diminuir o odor.

As amostras, nos estudos analisados variaram de 04 a 47 pacientes, aos quais foi aplicado o metronidazol por via tópica¹²⁻¹⁴ e sistêmica¹¹ e a avaliação do odor foi empregada em 03 estudos, no dia inicial (dia 0) e entre o 4 e 14º dia após o início do tratamento. A avaliação do odor foi tomada como parâmetro de controle da infecção, indicando o momento para avaliação bacteriológica nestes estudos enquanto no quarto, a avaliação microbiológica, ocorreu de forma independente à avaliação do odor após 8 dias do uso do produto em pacientes com feridas neoplásicas¹⁴. A avaliação do odor foi feita por três classes de avaliador: paciente, enfermeiro, médico e pesquisador, distribuídos em combinações variadas nos estudos analisados, predominando em todos os estudos a presença do paciente e do enfermeiro, justificando-se, primeiramente o paciente por ser o principal acometido e interessado no controle do problema e o enfermeiro, dado a sua participação continua no cuidado desses pacientes. Há que se notar, do ponto de vista metodológico, o fato da avaliação ser realizada por três elementos, de modo a controlar possível viés de aferição, por parte do paciente que de conviver com o odor pode perder a percepção do mesmo e por parte do pesquisador que pode apresentar potencial conflito de interesse²⁵. Dos quatro estudos que realizaram avaliação bacteriológica, dois registraram a presença de flora polimicrobiana composta por bactérias aeróbicas, anaeróbicas e facultativas^{12,13} e dois verificaram a presença apenas de bactérias aeróbicas e anaeróbicas. Em pacientes com este tipo de ferida são encontrados com predominância microbiológica as bactérias anaeróbicas: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptococci*, *Eubacterim spp.*, *Veillonella sp.*, *B. fragilis*, *Clostridium*, *Fusobacterium species*. Mas também, encontram-se as aeróbicas: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella aerogenes*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Acinetobacter baumannii*; além das anaeróbicas facultativas: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus sp.*, *Providencia rettgeri*, *Corynebacterium sp.*^{11,12,26}. A presença e a quantidade de bactérias numa ferida podem aumentar os riscos de infecções e consequentemente do odor apresentado, quando o sistema imunitário se apresenta prejudicado a exemplo do que ocorre com as feridas neoplásicas. A propagação da carga microbiana agrava a resposta do sistema imunológico podendo induzir à colonização crítica e infecção e a manifestação aguda do odor. Quanto a ação antimicrobiana, a evidência traz o uso metronidazol tópico para a redução de odor resultante da presença nas feridas neoplásicas. No entanto, os achados dos estudos aqui analisados atestam para eliminação ou redução exclusiva de anaeróbios enquanto as bactérias aeróbicas e facultativas permaneceram inalteradas. Dos estudos que

utilizaram a forma gel, um de natureza multicêntrica, realizado na Polônia¹³ encontrou bactérias aeróbicas, anaeróbicas e facultativas em 47 pacientes com lesões cutâneas neoplásicas associadas ao mau odor. A avaliação do odor foi realizada antes do início do tratamento e nos dias 7 e 14 após aplicação do metronidazol gel 0,75%. Os resultados da cultura bacteriológica indicaram que houve uma diminuição significativa dos microorganismos anaeróbios, ou seja, dos 27 encontrados no dia 0, apenas 1 foi encontrado no dia 14. Entretanto, não houve queda significativa nos organismos aeróbios isolados em cultura.

Dados corroborados por outro estudo de mesma natureza realizado no Japão¹⁴, que também utilizou o gel 0,75% porém aplicado uma ou duas vezes por dia, a critério do investigador, durante 14 dias em 21 pacientes que apresentaram bactérias anaeróbicas e aeróbicas. O odor foi avaliado no dia 0 e durante o tratamento nos dias 7 e 14. Os resultados demonstraram uma melhora bem sucedida em 95,2% (20/21) dos pacientes. E de acordo com a análise bacteriológica, apesar da bactéria anaeróbica detectada no início do estudo não ter sido identificada no dia 14, uma nova bactéria anaeróbica foi isolada em um dos pacientes e de igual modo não foram observadas alterações significativas nos perfis das bactérias aeróbicas. Um estudo observacional realizado no Japão¹² encontrou bactérias aeróbicas, anaeróbicas e facultativas em 04 pacientes que apresentavam mau odor nas feridas neoplásicas na mama. Posteriormente a aplicação do metronidazol gel 0,8% uma ou duas vezes por dia, a redução do odor foi evidenciada em média após 4 dias de uso, contudo, a pesquisa não refere quais foram os parâmetros para a avaliação do odor. A cultura bacteriológica identificou o desaparecimento ou diminuição das anaeróbicas, enquanto aeróbicas e facultativas permaneceram inalteradas. O único estudo encontrado na coleta de dados que avaliou a ação microbiológica da via sistêmica foi realizado na Bélgica¹¹. Os pesquisadores trataram 15 pacientes (83,3%) que apresentavam odor ofensivo com tinidazol 200mg. O tratamento consistiu de duas cápsulas a cada 8h por 8 dias consecutivos, seguido de testes *in vitro* das bactérias aeróbicas e anaeróbicas encontradas nas lesões. Os resultados identificaram que a droga foi efetiva contra todos os tipos de microorganismos anaeróbicos testados, com concentração inibitória mínima de 3µg/ml que são facilmente atingíveis no soro após doses terapêuticas normais. Mas, corroborando com os achados dos estudos analisados acima também verificou que os microorganismos aeróbios não tiveram sensibilidade. Além disso, merece consideração que apesar dos resultados encontrados, o referido estudo não verificou potenciais efeitos colaterais associados a administração da droga por via sistêmica, tão evidenciados por outras pesquisas^{11,26,27}. A terapia ideal deve ser selecionada com base em testes *in vitro* de susceptibilidade, uma vez que a sensibilidades de microrganismos a agentes antimicrobianos pode mudar com o passar do tempo e de um lugar para outro. Além disso, uma escolha racional do tratamento deve basear-se em ensaios clínicos controlados que comparem a eficácia e a toxicidade dos vários regimes propostos (Deptuła, 2019). Os resultados aqui encontrados mostram dados significativos do controle do odor associado à infecção por meio do metronidazol apenas sobre as bactérias anaeróbicas, entretanto, as feridas neoplásicas são colonizadas também por microrganismos aeróbios, a exemplo disto, uma pesquisa experimental realizada na França identificou em 32 pacientes que apresentavam feridas malignas associadas ao câncer de mama mais de 54 tipos de bactérias, das quais 37 aeróbicas e

anaeróbias facultativas e apenas 17 bactérias anaeróbias estritas²³. Além do que, a sinergia entre as bactérias aeróbias e anaeróbias é mais importante na patogênese das infecções por biofilme do que as espécies isoladamente, uma vez que irá oferecer um fator de sustentabilidade²⁴.

Conclusão

Esta revisão se baseou unicamente em ensaios clínicos tendo em vista que são indicados para avaliar a segurança e eficácia de produtos usados na prática clínica como o metronidazol, vastamente aplicado para o controle do odor causado por infecções nas feridas neoplásicas. Dada as dificuldades inerentes tanto à alocação de pacientes com a peculiaridade de ter feridas neoplásicas com mau odor como àquelas relacionadas ao custo e aos procedimentos necessários a execução deste tipo de estudo, não se delimitou faixa de tempo e mesmo assim foram encontrados apenas quatro ensaios. No que pese a ampla utilização deste produto, figurando inclusive em protocolos institucionais, as evidências apresentadas nos estudos aqui analisados demonstram efetividade apenas para bactérias anaeróbias. Este achado contrapõe alguns autores que atribuem o odor à flora polimicrobiana existente muitas vezes nestas feridas, além disso, prevalecem alguns pontos polêmicos como: dosagem e quantidade a ser aplicada, tempo de duração do tratamento versus controle bacteriano e do odor, efeitos colaterais associados e, principalmente, os métodos de avaliação empregados. Estes fatores devem ser considerados por profissionais de saúde, especificamente por enfermeiros, por serem estes diretamente relacionados à sua aplicação e avaliação dos resultados in vivo.

REFERÊNCIAS

- Maida V. Malignant wound management. *Public Health Emerg.* 2016 [cited 2020 Set 12]; 1(12). DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.21037/phe.2016.06.15>
- de Castro MCF, dos Santos WA, Fuly PDSC, dos Santos MLSC, Ribeiro-Garcia T. Intervenciones de enfermería para pacientes oncológicos con olor fétido en herida tumoral. *Aquichan* [Internet]. 2017 [cited 2020 Set 12]; 17(3). DOI: <http://dx.doi.org/10.5294/aqui.2017.17.3.2>
- Watanabe K, Shimo A, Tsugawa K, Tokuda Y, Yamauchi H, Miyai E, Nakamura S. Safe and effective deodorization of malodorous fungating tumors using topical metronidazole 0.75% gel (GK567): a multicenter, open-label, phase III study (RDT. 07. SRE. 27013). *Supportive Care in Cancer.* 2016; [cited 2020 Set 12] 24(6): 2583-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4846704/>
- de Melo FA, Damasceno CAV, de Medeiros ML, Fernandes RC, Mendonça ARA, Loyola A. BAT. Microorganisms present after use of Unna's boot from ulcers venous patient. *Medicina (Ribeirão Preto)*. Online [Internet]. 2017 [cited 2020 Set 21]; 50(4): 227-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v50i4p227-236>
- Souza MAO, Souza NR, Melo JTS, Xavier MACA, Almeida GL, Santos ICRV. Escalas de avaliação de odor em feridas neoplásicas: uma revisão integrativa. *Revista Brasileira de Enfermagem* [Internet]. 2018 [cited 2020 Set 21]; 71(5): 2552-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0428>
- dos Santos MDSH, Pacheco PQC, de Souza SR. A qualidade de vida do paciente portador de feridas neoplásicas: uma revisão integrativa. *Revista Enfermagem Atual In Derme* [Internet]. 2019 [cited 2020 Set 21]; 88(26). DOI: <http://doi.org/10.31011/reaid-2019-v.88-n.26-art.438>
- de Souza NR, de Lima MTC, da Silva Batista RP, da Silva Santos AM, Bushatsky M, et al. Prescrição e uso de metronidazol para controle do odor em feridas neoplásicas. *Cogitare Enfermagem* [Internet]. 2019 [cited 2020 Set 21]; 24: e57906. DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v24i0.57906>
- Zhang X, Jiang A, Yu H, Xiong Y, Zhou G, Qin M, et al. Human lysozyme synergistically enhances bactericidal dynamics and lowers the resistant mutant prevention concentration for metronidazole to *Helicobacter pylori* by increasing cell permeability. *Molecules* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jun 21]; 21(11): 1435. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules21111435>
- Randhawa MA, Alenazy AK, Alrowaili MG, Basha J. An active principle of *Nigella sativa* L., thymoquinone, showing significant antimicrobial activity against anaerobic bacteria. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology* [Internet]. 2017 [cited 2020 Set 21]; 6(1): 97. DOI: <http://dx.doi.org/10.5455/jice.20161018021238>
- Soares CB, Hoga LAK, Peduzz M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DRAD. Integrative review: concepts and methods used in nursing. *Rev Esc Enferm USP* [Internet]. 2014 [cited 2020 Set 25]; 48(2):335-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420140000200020>
- Klastersky J, Husson M, Weerts-Ruhl D, Daneau D. Anaerobic wound infections in cancer patients: comparative trial of clindamycin, tinidazole, and doxycycline. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [Internet]. 1977 [cited 2020 Set 25]; 12(5):563-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.12.5.563>
- Kuge S, Tokuda Y, Ohta M, Okumura A, Kubota M, Ninomiya S, Mitomi T. Use of metronidazole gel to control malodor in advanced and recurrent breast cancer. *Japanese journal of clinical oncology* [Internet]. 1996 [cited 2020 Set 25]; 26(4):207-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.jjco.a023215>
- Finlay IG, Bowszyc J, Ramlau C, Gwiedzinski Z. The effect of topical 0.75% metronidazole gel on malodorous cutaneous ulcers. *Journal of pain and symptom management* [Internet]. 1996 [cited 2020 Set 26]; 11(3):158-62. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0885-3924\(95\)00164-6](http://dx.doi.org/10.1016/0885-3924(95)00164-6)
- Watanabe K, Shimo A, Tsugawa K, Tokuda Y, Yamauchi H, Miyai E, Nakamura S. Safe and effective deodorization of malodorous fungating tumors using topical metronidazole 0.75% gel (GK567): a multicenter, open-label, phase III study (RDT. 07. SRE. 27013). *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2016 [cited 2020 Set 26]; 24(6): 2583-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-015-3067-0>
- Gonçalves APP, Vieira GD, Cunha PNA, Kissler TVL, Hernández AEF, Teles CBG. Caracterização fitoquímica e atividade antimicrobiana de extratos de *Solanum subinerme* (Solanaceae). *Brazilian Journal of Health Research* [Internet]. 2016 [cited 2020 Set 21]; 18(2):8-16. Available from: <https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/15079/10681>
- Ashford RFU, Plant GT, Maher J, Pickering D, Coe MA, Drury A, et al. Metronidazole in smelly tumors. *Lancet* [Internet]. 1980 [cited 2020 Set 26]; 1(8173):874-5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)91637-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(80)91637-2)

17. Bower M, Stein R, Evans TRJ, Hedley A, Pert P, Coombes RC. A double-blind study of the efficacy of metronidazole gel in the treatment of malodorous fungating tumours. *European Journal of Cancer* [Internet]. 1992 [cited 2020 Set 28]; 28(4-5):888-89. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0959-8049\(92\)90142-O](http://dx.doi.org/10.1016/0959-8049(92)90142-O)
18. Carvalho ACP, Torres AC, Braga EJB, Lemos EEP, Souza FVD, Peters JA, Câmara TR. Glossário de cultura de tecidos de plantas. *Plant Cell Culture & Micropropagation* [Internet]. 2016 [cited 2020 Set 28]; 7(1): 30-60. Available from: <http://177.105.2.193/ojs/index.php/PlantCellCultureMicropropagation/article/view/66>
19. Trindade LCT, Matias JEF, Sampaio CPP, Farias RE, Biondo-Simões MDLP. Diferenciação de miofibroblastos em feridas após uso tópico do metronidazol: estudo experimental. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões* [Internet]. 2019 [cited 2020 Set 28]; 46(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0100-6991e-20192015>
20. Castro DLV, Santos VLGC. Controlling wound odor with metronidazole: a systematic review. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* [Internet]. 2015 [cited 2020 Set 28]; 49(5): 858-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420150000500021>
21. Agra G, dos Santos JP, de Sousa ATO, Gouveia BDLA, de Brito DTF, Macêdo EL, et al. Malignant neoplastic wounds: clinical management performed by nurses. *International Archives of Medicine* [Internet]. 2016 [cited 2020 Set 28]; 9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3823/2215>
22. Norderval S, Lundby L, Hougaard H, Buntzen S, Weum S, de Weerd L. Efficacy of autologous fat graft injection in the treatment of anovaginal fistulas. *Techniques in Coloproctology* [Internet]. 2018 [cited 2020 Set 28]; 22(1):45-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10151-017-1739-0>
23. Santos CMC, Pimenta CAM. A Systematic Review of Topical Treatments to Control the Odor of Malignant Fungating Wounds. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2010 [cited 2020 Set 28]; 39(6):1065-76. Available from: [http://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(10\)00246-0/pdf](http://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(10)00246-0/pdf)
24. Mandel VD, Persechino F, Fiorentini C, Passini E, Magnoni C. Treatment of chronic infected post-oncological wounds with a dermal matrix: two case studies. *Journal of wound care* [Internet]. 2018 [cited 2020 Set 28]; 27(9):558-62. DOI: <http://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.9.558>
25. Winnipeg Regional Health Authority. Malignant Fungating Wounds: clinical practice guideline. 2017 [cited 2020 Set 28]; 05-08. Available from: <http://www.wrha.mb.ca/extranet/eipt/files/EIPT-013-007.pdf>
26. Santos MDSH, Pacheco PQC, de Souza SR. A qualidade de vida do paciente portador de feridas neoplásicas: uma revisão integrativa. *Revista Enfermagem Atual In Derme* [Internet]. 2019 [cited 2020 Set 28]; 88(26). DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201600047>
27. Peng L, Dai Y. Effect of metronidazole combined with autolytic debridement for the management of malignant wound malodor. *Journal of International Medical Research* [Internet]. 2019 [cited 2020 Set 28]; 1-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0300060519889746>
28. George R, Prasoona TS, Kandasamy R, Cherian R, Celine T, Jeba J, et al. Improving malodour management in advanced cancer: a 10-year retrospective study of topical, oral and maintenance metronidazole. *BMJ supportive & palliative care* [Internet]. 2017 [cited 2020 Set 29]; 7(3):286-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2016-001166>
- Villela-Castro DL, Santos VLGC, Woo K. Polyhexanide versus metronidazole for odor management in malignant (fungating) wounds: a double-blinded, randomized, clinical trial. *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing* [Internet]. 2018 [cited 2020 Set 29]; 45(5):413-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WON.0000000000000460>
- Deptuła M, Zieliński J, Wardowska A, Piłkuła M. 2019. Wound healing complications in oncological patients: perspectives for cellular therapy. *Advances in Dermatology and Allergology* [Internet]. [cited 2020 Set 29]; 36(2): 139. DOI: <http://dx.doi.org/10.5114/ada.2018.72585>
