**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM**

DIANA LIMA VILLELA DE CASTRO

**CONTROLE DO ODOR DE FERIDAS NEOPLÁSICAS
MALIGNAS COM METRONIDAZOL:
REVISÃO SISTEMÁTICA.**

SÃO PAULO

2014

DIANA LIMA VILLELA DE CASTRO

**CONTROLE DO ODOR DE FERIDAS NEOPLÁSICAS
MALIGNAS COM METRONIDAZOL:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação da Escola de Enfermagem
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutora em
Ciências.

Área de concentração: Saúde do Adulto

Orientador: Vera Lúcia C. G. Santos

São Paulo

2014

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Catálogo na Publicação (CIP)
Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta”
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Castro, Diana Lima Villela de
Controle do odor de feridas neoplásicas malignas com
Metronidazol: revisão sistemática / Diana Lima Villela de Castro.
São Paulo, 2014.
74 p.

Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem da Universidade
de São Paulo.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia C. G. Santos
Área de concentração: Saúde do Adulto

1. Desodorizante 2. Ferimentos e Lesões 3. Neoplasias 4.
Antibacteriano 5. Cuidado de Enfermagem
I. Título.

Nome: Diana Lima Villela de Castro

Título: Controle do odor de feridas neoplásicas malignas com metronidazol: revisão sistemática.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

*Ao meu amor, amigo, companheiro, cúmplice...
por toda força, apoio, mimo e incentivo.
Por fazer desta árdua jornada
um caminho tranquilo e motivador.
Obrigada por dividir seu travesseiro comigo
todas as noites.
Ao meu esposo Marcello.*

AGRADECIMENTOS

Louvai ao SENHOR todas as nações, louvai-o todos os povos. Porque a sua benignidade é grande para conosco, e a verdade do Senhor dura para sempre.

Louvai ao Senhor. Salmos 117:1-2

A Prof^a Dr^a Vera, minha orientadora, inspiradora e professora para sempre. Obrigada pela paciência, apoio e mão amiga nos piores momentos desta trajetória que não foi nada fácil... cheia de imprevistos. Tenho orgulho em sua orientanda.

Aos meus amigos enfermeiros do dia-a-dia Graça, Estela, Michele, Yelma, Fernanda, Isabel e Bene.... convivo com vocês mais do que minha família. Nosso Departamento é a minha “primeira” casa (apesar da Joy ter mudado de setor ela também fez parte desta trajetória).

A Prof^a Dr^a Kazuko, quem me apresentou a pesquisa há 8 anos quando iniciei em seu grupo do CNPq. Foi minha grande motivadora para ingressar na carreira acadêmica. Obrigada por tudo.

A minha mãe pelo apoio e pelas orações; as minhas irmãs e pelos momentos de alegria..... quando ficamos juntas não há como não “ser feliz”!

Aos meus sobrinhos Carol, Lucas, Duda e Paulinha.... vocês são os grandes amores da minha vida.

A equipe da Cochrane do Brasil pelo apoio e orientação.

A equipe da Biblioteca Wanda de Aguiar Horta pelo suporte na recuperação dos artigos.

À FAPESP pelos fomentos do ensaio clínico randomizado-continuação dessa revisão sistemática- que está na fase de coleta de dados.

*Sou calma como o mar das baías
mas também tenho ressacas.
Misteriosa como seu fundo e
estranha como quem não o conhece.
Quem tem a oportunidade vê a viva vontade
como nos cardumes.*

*Pensamentos – tubarões rondam meu mar,
mas também há golfinhos – soluções para eles.*

*Pessoas tentam me poluir,
mas reajo com a força das marés.
Qual o prazer de alguém em destruir o mar
que também sabe ser bom apesar
dos dias de maremotos?*

*Sempre a calmaria vem a seguir.
De mais importante tenho “meu sereio”
que comanda os mares
como o maestro a sinfonia.*

Castro DLV. Controle de odor de feridas neoplásicas malignas com metronidazol: revisão sistemática [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2014.

RESUMO

Introdução: Feridas neoplásicas malignas (FNM) são resultantes da invasão direta do câncer na pele que, ao se exteriorizarem, adquirem características de ferida. Com incidência variando de 0,6 a 9,0%, são mais comuns nos cânceres de mama e cabeça e pescoço. Dentre os sinais e sintomas, destaca-se o odor que tem sido descrito como intolerável e nauseante, acarretando impacto negativo sobre o paciente, familiares e equipe de saúde. O odor em FNM ocorre em consequência da interação das microbiotas aeróbica e anaeróbica que colonizam e infectam as feridas. Objetivando reduzir a carga microbiana local e, assim, controlar o odor, tem-se descrito o uso de antissépticos e antibióticos tópicos, dentre os quais destaca-se o metronidazol. **Objetivo:** Identificar as evidências científicas sobre a utilização do metronidazol para controle do odor em FNM, por meio de revisão sistemática (RS) de ensaios clínicos controlados e não controlados. **Método:** A partir da questão norteadora do estudo: “Qual a eficácia da terapia tópica de metronidazol para o controle do odor em feridas neoplásicas malignas?”, realizou-se a busca dos artigos nas bases de dados MEDLINE, LILACS, COCHRANE, CINAHL e EMBASE, com auxílio da estratégia PICO, utilizando-se descritores indexados e não indexados. Os estudos foram selecionados por duas pesquisadoras de forma independente e os estudos incluídos na RS foram analisados segundo o enunciado CONSORT, grau de recomendação e nível de evidência. Para o estudo randomizado utilizou-se também a Escala de Jadad. **Resultados:** Recuperaram-se 384 artigos, sendo selecionados 14 para leitura na íntegra, sendo incluídos, ao final, apenas três estudos na RS. Destes, um estudo é randomizado (grau de evidência e recomendação = 2b, Jadad = 2) e dois não são controlados (grau de evidência 4 para ambos). Quanto

ao método de avaliação e/ou classificação do odor, não se identificou um instrumento formal, sendo empregada apenas escala analógica de 0 a 10 ou presença/ausência de odor. O tempo necessário para o emprego da terapia tópica foi de 1 a 14 dias, com troca do curativo 1 ou 2 vezes ao dia; e a aplicação do metronidazol foi em gel de 0,75% a 0,8%. Os estudos não mencionaram ou descreveram reações adversas. Os estudos apresentam limitações e fragilidades metodológicas importantes, destacando-se as amostras reduzidas e a falta de descrição de aspectos como o cegamento e randomização no único estudo randomizado, além dos procedimentos empregados nos curativos, dentre outros. **Conclusão:** Apesar dos três estudos concluírem que o metronidazol tópico é eficaz no controle do odor em FNM, não há forte evidência científica para corroborar essa eficácia.

Palavras chave: Desodorizante. Ferimentos e Lesões. Neoplasias. Antibacterianos. Cuidados de Enfermagem.

Castro DLV. Metronidazole for odor control in malignant wounds: systematic review. [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2014.

ABSTRACT

Introduction: Malignant wounds (MW) are the result of direct invasion of cancer in the skin that, when exteriorized, acquire characteristics of the wound. With an incidence ranging from 0.6 to 9.0%, are more common in breast and head and neck . Among the signs and symptoms, there is the odor that has been described as intolerable and sickening, causing negative impact on the patient, family and healthcare team. The MW odor occurs as a result of the interaction of aerobic and anaerobic bacteria that colonize and infect wounds. In order to reduce local microbial load and thus control the odor, there has been described the use of topical antiseptics and antibiotics, among which stands out metronidazole. **Objective:** To identify the scientific evidence on the use of metronidazole for odor control in MW, through systematic review (SR) of randomized controlled trials and uncontrolled. **Method:** From the main question of the study: "What is the efficacy of topical metronidazole therapy for odor control in malignant neoplastic wounds," there was the search for articles in the databases MEDLINE, LILACS, Cochrane Library, CINAHL database and EMBASE, using the PICO strategy, using descriptors indexed and unindexed. Studies were selected by two researchers independently and studies included in the RS were analyzed according to the CONSORT statement, strength of recommendation and level of evidence. For the randomized study also used the Jadad Scale. **Results:** 384 articles were recovered, 14 were selected for full reading, being included in the end, only three studies in SR. Of these, a study is randomized (level of evidence and recommendation= 2b, Jadad= 2) and two are not controlled (evidence grade 4 for both). As to the method of assessment and / or

classification of odor, did not identify a formal instrument, being used only analog scale of 0 to 10, or the presence / absence of odor. The time required for the use of topical therapy was 1 to 14 days, with change of the dressing 1 or 2 times a day, and the application of metronidazole was 0.75% gel 0.8%. Studies have not mentioned or described adverse reactions. The studies have important methodological limitations and weaknesses, highlighting the small sample size and lack of description of aspects such as blinding and randomization in the only randomized, besides the procedures used in dressings, among others. **Conclusion:** Although the three studies conclude that topical metronidazole is effective in controlling odor in MW, there is no strong scientific evidence to support its effectiveness .

Keywords: Deodorizers. Wounds and Injuries. Neoplasms. Anti-Bacterial Agents. Nursing Care.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Ferida neoplásica maligna (Arquivo do Grupo Oncológico de Pele e Estomas– AC Camargo Cancer Center). São Paulo, 2014.....	15
Figura 2- Ferida neoplásica maligna (Arquivo do Grupo Oncológico de Pele e Estomas– AC Camargo Cancer Center). São Paulo, 2014.....	15
Figura 3- Ferida Neoplásica Maligna em estágio 1. (Arquivo do Grupo Oncológico de Pele e Estomas– AC Camargo Cancer Center). São Paulo, 2014.....	20
Figura 4- Ferida Neoplásica Maligna em estágio 3. (Arquivo do Grupo Oncológico de Pele e Estomas– AC Camargo Cancer Center). São Paulo, 2014.....	20
Figura 5- Ferida neoplásica maligna em estágio 4. (Arquivo do Grupo Oncológico de Pele e Estomas– AC Camargo Cancer Center). São Paulo, 2014.....	21
Figura 6 - Ferida neoplásica maligna com tecido necrótico (Arquivo do Grupo Oncológico de Pele e Estomas – AC Camargo Cancer Center). São Paulo, 2014.....	22
Figura 7- Fluxograma de busca e seleção dos artigos para a RS. São Paulo, 2014.....	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Duas localizações mais incidentes de câncer, segundo o sexo e região do Brasil – INCA.....	13
Quadro 2- Classificação da FNM, conforme proposta por Haisfield-Wolfe e Baxendale-Cox.....	19
Quadro 3- Bactérias anaeróbias mais comuns na prática clínica. São Paulo, 2014.....	27
Quadro 4- Descritores indexados e não indexados, conforme a estratégia PICO. São Paulo, 2014.....	42
Quadro 5- Grau de recomendação e níveis de evidência dos estudos terapêuticos em função do desenho do estudo. São Paulo, 2014.....	45
Quadro 6- Características dos ensaios clínicos incluídos na RS. São Paulo, 2014.....	46
Quadro 7- Lista de checagem dos itens de Recomendação do Enunciado CONSORT dos 3 ensaios clínicos. São Paulo, 2014.....	49
Quadro 8- Validade interna dos estudos. São Paulo, 2014.....	56

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. FERIDA NEOPLÁSICA MALIGNA (FNM)	17
2.1 Características	18
2.2 Sinais e sintomas	22
2.3 Tratamento	24
3. ODOR EM FERIDAS	25
3.1 Etiologia e controle do odor.....	26
4. ANTIMICROBIANOS NO CONTROLE DO ODOR de FNM....	29
4.1 Metronidazol	29
5. OBJETIVOS.....	35
5.1 Objetivo Geral.....	35
5.2 Objetivos específicos.....	35
6. MÉTODOS	37
6.1 Tipo de Estudo	37
6.2 Questão do estudo	38
6.3 Local do estudo.....	38
6.4 Amostra	38
6.4.1 Critérios de Inclusão	38
6.4.2 Critérios de Exclusão	39
6.5 Coleta de dados.....	39
6.6 Estratégias de busca.....	41
6.7 Seleção dos estudos.....	42
7. RESULTADOS	47
8. DISCUSSÃO.....	58
9. CONCLUSÃO.....	64

REFERENCIAS

1. INTRODUÇÃO

Conhecido há muitos séculos, o câncer foi amplamente considerado como uma doença de países desenvolvidos com grandes recursos financeiros. Há aproximadamente quatro décadas, o perfil vem mudando e a maior parte do ônus global do câncer pode ser observada em países em desenvolvimento, principalmente aqueles com poucos e médios recursos.¹

Nas últimas décadas, o câncer ganhou uma dimensão maior, convertendo-se em um evidente problema de saúde pública mundial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, no ano 2030, podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com essa doença.¹

Enquanto os cânceres de pulmão, mama, próstata e cólon predominam em países desenvolvidos; os cânceres de estômago, fígado, cavidade oral e colo do útero prevalecem nos países em desenvolvimento. Mesmo na tentativa de se criar padrões mais característicos de países ricos em relação aos de baixa e média rendas, o padrão está mudando rapidamente, e vem-se observando um aumento progressivo dos cânceres de pulmão, mama e cólon em todo o mundo.¹

Segundo o INCA¹, as estimativas apontaram a ocorrência de aproximadamente 518.510 casos novos de câncer no Brasil, em 2012, reforçando a magnitude do problema do câncer no país. Os tipos mais incidentes nos homens foram: pele não melanoma, próstata, pulmão, cólon/ reto e estômago (257.870 novos casos). E, para as mulheres, foram: pele não melanoma, mama, colo do útero, cólon e reto, e glândula tireoide (260.640 novos casos). Segundo o Ministério da Saúde², o câncer é a segunda causa de morte no país

perdendo para doenças cardiovasculares. As mortes por câncer correspondem a 16,88%, versus 30,69% para as causas cardiovasculares. Em 1990, estima-se que cerca 80.844 pessoas morreram por câncer e, em 2011, 181.575 pessoas. A incidência do câncer, segundo a localização, difere nas regiões do Brasil. A seguir, são apresentadas as duas localizações mais incidentes, segundo o sexo (Quadro 1).

Quadro 1- Duas localizações mais incidentes de câncer, segundo o sexo e região do Brasil – INCA.²

Incidência de Câncer segundo o sexo – Região Sudeste, 2009			
Feminino		Masculino	
Mama	17%	Traqueia, Brônquios e Pulmão	14,8%
Colón e Reto	9,8%	Próstata	12,6%
Incidência de Câncer segundo o sexo – Região Sul, 2009			
Feminino		Masculino	
Traqueia, Brônquios e Pulmão	11,8%	Traqueia, Brônquios e Pulmão	19%
Mama	14,8%	Próstata	11,4%
Incidência de Câncer segundo o sexo – Região Norte 2009			
Feminino		Masculino	
Colo de útero	17%	Estômago	16%
Mama	11,5%	Traqueia, Brônquios e Pulmão	15,3%
Incidência de Câncer segundo o sexo – Região Nordeste 2009			
Feminino		Masculino	
Mama	14,4%	Próstata	18,8%
Colo de útero	9,5%	Traqueia, Brônquios e Pulmão	12%
Incidência de Câncer segundo o sexo – Região Centro-Oeste 2009			
Feminino		Masculino	
Mama	14,7%	Traqueia, Brônquios e Pulmão	14,9%
Traqueia, Brônquios e Pulmão	10,4%	Próstata	14,1%

Fonte: Adaptado de http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/preparar_Modelo01.action

A Organização Mundial de Saúde descreve quatro diretrizes para a assistência ao paciente com câncer: a prevenção (prioritária), o diagnóstico, o tratamento dos cânceres curáveis e o cuidado paliativo.³ Este último refere-se aos cuidados ao paciente com câncer não curável, sendo definido como “a abordagem que promove qualidade de vida de pacientes e seus familiares diante de doenças que ameaçam a continuidade da vida, por meio da prevenção e alívio do sofrimento”⁴. O cuidado paliativo requer a identificação precoce, avaliação e tratamento impecável da dor e outros problemas de natureza física, psicossocial e espiritual.⁴

Embora não único, o câncer é a doença mais prevalente em pacientes que estão em cuidados paliativos, representando 70% das ocorrências, em média.⁵ Nesses pacientes, podem estar presentes as feridas neoplásicas malignas (FNM), resultantes da invasão direta do câncer na pele que, ao se exteriorizarem, adquirem características de ferida. Outras feridas crônicas, como as úlceras vasculogênicas, principalmente as de origem venosa, as diabéticas e as úlceras por pressão, podem evoluir com malignização, em função do tempo (25 a 40 anos). São denominadas Úlceras de Marjolin e são pouco freqüentes.⁶ Não são, no entanto, consideradas FNM, por terem etiologia diversa.

Nas FNM, o tumor infiltra a pele, os vasos sanguíneos e linfáticos, interferindo na circulação e drenagem linfática local, resultando em morte tecidual.⁷ À visualização externa, apresenta-se como um processo de infiltração do epitélio por células tumorais.⁸ Pode ter aparência fungóide/vegetante parecida com couve-flor (Figuras 1 e 2) e/ou ulcerações superficiais, quando é denominada FNM ulcerada.^{6,8,9}

Figura 1- Ferida neoplásica maligna (Arquivo do Grupo Oncológico de Pele e Estomas– AC Camargo Cancer Center). São Paulo, 2014.

Figura 2- Ferida neoplásica maligna (Arquivo do Grupo Oncológico de Pele e Estomas– AC Camargo Cancer Center). São Paulo, 2014.

A FNM é bem definida, sendo caracterizada por: exsudato intenso, prurido, dor, sangramento e odor. Ressalta-se que o odor é o sintoma que mais afeta psicossocialmente o paciente e o seu controle, por meio de antimicrobianos tópicos, constitui o objeto do presente estudo.

2. FERIDA NEOPLÁSICA MALIGNA (FNM)

A denominação correta para esse tipo de lesão é muito conflitante, encontrando-se as seguintes expressões na língua inglesa: *fungating wound* e/ou *ulcerating malignant wound*, sendo ainda citadas *malignant wounds*, *malignant cutaneous wounds*, *ulcerated and fungating malignant tumors*, *cutaneous metastases*, *smelly tumors*, *ulcerating metastatic skin lesion*, *malignant fungating wounds* e *fungating tumors*. No Brasil, a expressão lesão vegetante é uma das mais difundidas, encontrando-se outras como: lesões tumorais (termo muito abrangente), feridas malignas e lesões fungóides (que pode causar confusão com micose fungóide – doença distinta de tumores linfóides).^{10,11} Em estomaterapia, tem-se padronizado a expressão *ferida neoplásica maligna* (FNM), que será adotada neste estudo.

As FNM possuem incidência também controversa ou não bem estabelecida.¹² Diversos autores descrevem sua incidência variando de 0,6 a 9,0%, sendo mais comuns nos cânceres de mama e cabeça e pescoço.^{6,12-15} Os dados do *National Cancer Institute*¹⁶ indicam que cerca de 2,7% a 4,4% dos pacientes com câncer podem desenvolver FNM, no caso de disseminação para a pele. Poletti et al.¹⁷ encontraram incidência de 5 a 10% de FNM em pacientes com câncer nos últimos 6 meses de vida. Seaman¹⁸ descreve que essas lesões podem ocorrer em cerca de 5% dos pacientes com câncer e em 10% dos pacientes com câncer metastático; e Maida et al.⁵ mencionam 14,8% em pacientes com câncer avançado. Em estudo nacional recente e ainda não publicado, sobre a prevalência de feridas em pacientes oncológicos hospitalizados, Stratzzi-Pulido et al.¹⁹ encontraram oito pacientes com FNM (N=183), caracterizando prevalência de 4,4%.

Em relação à localização da FNM, a literatura é mais

homogênea, indicando os tumores de mama (62%), seguidos dos tumores na região de cabeça e pescoço (24%).²⁰ Tumores primários de outras regiões também são descritos como dorso, virilha, pênis, cólon, ânus, pele, dentre outros.²⁰⁻²³ Ressalta-se que esses dados provêm de países desenvolvidos, onde os tumores são diagnosticados ainda na fase inicial. Já nos países em desenvolvimento, provavelmente esse quadro seja bem diferente. Supõe-se que a incidência dessas lesões é bem mais elevada, em função da menor cobertura para o tratamento precoce do câncer. As FNM são diagnosticadas em pacientes com idade avançada (>70 anos), com câncer metastático e em fase terminal da doença. Apesar da escassez de estudos epidemiológicos sobre a prevalência e incidência de FNM, elas não podem ser consideradas raras.¹¹

As FNM podem ser ressecáveis ou irressecáveis, dependendo da localização e do estadiamento do tumor. As feridas ressecáveis são passíveis de remoção por via cirúrgica, o que em alguns casos pode alcançar a cura. Nos casos das irressecáveis o tratamento pode ser por meio de quimioterapia ou radioterapia-quando há resposta do tumor, mas, em geral, acaba-se por fazer apenas o controle de sintomas com objetivo paliativo.

2.1 CARACTERÍSTICAS

As FNM são caracterizadas por um conjunto de sinais e sintomas que podem surgir isoladamente ou não, como rápido crescimento proliferativo, sangramento, odor fétido, dor local, exsudato profuso e infecção local.^{6,8,10} Essas lesões não “cicatrizam” até que o tumor seja tratado e/ou ressecado, visto não se tratar de uma ferida secundária comum mas sim de exposição tumoral. A tendência é que a FNM aumente com o tempo, sem perspectiva de melhora visível.²

Os cuidados com essas lesões são tradicionalmente realizados pela equipe de enfermagem e a prescrição da terapia tópica é, muitas vezes, de responsabilidade do enfermeiro. Entretanto, o cuidado com FNM é ainda pouco conhecido ou até negligenciado, notando-se dificuldades para a prescrição do cuidado local e mesmo para a assistência ao paciente oncológico que apresenta esse tipo de lesão.¹¹

Em 1999, as enfermeiras Haisfield-Wolfe e Baxendale-Cox⁹ publicaram uma classificação para esse tipo de ferida, baseada naquela adotada para as úlceras por pressão (Quadro 2).

Quadro 2- Classificação da FNM, conforme proposta por Haisfield-Wolfe e Baxendale-Cox.

Estágio 1- Pele íntegra; tecido avermelhado e/ou violáceo; nódulo visível e delimitado; em estado assintomático (Figura 3).
Estágio 1N- Ferida fechada ou com orifícios de drenagem de exsudato, tecido avermelhado ou violáceo; lesão seca ou úmida; pode apresentar dor e prurido; ausência de odor e sem tunelizações e/ou formação de crateras.
Estágio 2- Ferida aberta, envolvendo derme e epiderme; ulcerações superficiais podendo apresentar-se sensíveis à manipulação, com exsudato ausente porém úmidas; intenso processo inflamatório; tecido avermelhado e/ou violáceo, leito da ferida com áreas secas e úmidas; pode apresentar dor e odor; não formam tunelizações.
Estágio 3- Feridas que envolvem derme, epiderme e subcutâneo (não ultrapassam o subcutâneo); profundidade regular mas com formação/aspecto irregular (aspecto vegetativo); são friáveis, com áreas de ulcerações e tecido necrótico liquefeito ou sólido e aderido; fétidas e exsudativas, mas que não ultrapassam o subcutâneo; podem apresentar lesões satélites em risco de ruptura iminente; tecido avermelhado e/ou violáceo, porém, predominantemente de coloração amarelada (Figura 4).
Estágio 4- Feridas invadindo profundas estruturas anatômicas; têm profundidade expressiva; com exsudato abundante, odor fétido e dor; tecido avermelhado e/ou violáceo, porém, predominantemente de coloração amarelada

Fonte: Traduzido e adaptado de: Haisfield-Wolfe, Baxendale-Cox. Stating of malignant cutaneous wounds: a pilot study. *Oncol Nurs Forum* 1999, 26(6):1055-56.

Figura 3- Ferida Neoplásica Maligna em Estágio 1. (Arquivo do Grupo Oncológico de Pele e Estomas– AC Camargo Cancer Center). São Paulo, 2014.

Figura 4- Ferida Neoplásica Maligna em Estágio 3. (Arquivo do Grupo Oncológico de Pele e Estomas– AC Camargo Cancer Center). São Paulo, 2014.

Figura 5- Ferida neoplásica maligna em Estágio 4. (Arquivo do Grupo Oncológico de Pele e Estomas – AC Camargo Cancer Center). São Paulo, 2014.

Anormalidades no suprimento sanguíneo da lesão tumoral e de tecidos adjacentes estão frequentemente associados com a formação do tumor, embora os mecanismos que envolvem o controle desse processo ainda não estão totalmente esclarecidos. Como resultado das oscilações no suprimento sanguíneo local e, portanto, da perfusão celular, muitas vezes há regiões hipóxicas dentro das margens do tumor, aumentando a probabilidade da presença de tecido necrótico (Figura 6). Na FNM, a hipóxia tecidual apresenta-se como um problema significativo para o paciente e para os profissionais que tratam dessa lesão, pois os microrganismos anaeróbicos e aeróbios proliferam-se no tecido necrótico²⁴, e esta é uma das características da maioria das FNM.^{25,26}

Além disso, ocorrem deficiências também no sistema linfático, prejudicando a drenagem do tecido intersticial. Quando a pressão do líquido intersticial excede as pressões extravasculares ocorre o colapso das paredes dos vasos. Se não for controlado, pode resultar

em linfedema primário ou secundário, acarretando um problema crônico para o paciente.²⁵

Figura 6 - Ferida neoplásica maligna com tecido necrótico (Arquivo do Grupo Oncológico de Pele e Estomas– AC Camargo Cancer Center). São Paulo, 2014.

2.2 SINAIS E SINTOMAS

A literatura descreve o sangramento, o odor, a dor e o exsudato²⁷⁻³⁰, o prurido^{6,24,31,32} e a necrose³³⁻³⁵ como os principais sinais e sintomas das FNM. Esses encontram-se descritos a seguir.

- ✓ **Exsudato:** a exsudação abundante das FNM tem sido atribuída às alterações da permeabilidade capilar na lesão. Esta é uma consequência da desorganização vascular tumoral e da presença de infecção que

desencadeia um aumento da exsudação, como resposta inflamatória, devido ao desarranjo das proteases bacterianas.

- ✓ **Odor:** gerado pela infecção ou colonização de bactérias aeróbias (como *Pseudomonas aeruginosa*) e anaeróbias (*Bacterioides*) no tecido necrótico da ferida que, por sua vez, também constitui uma das causas do odor. Na maioria das vezes, o odor é descrito como facilmente detectável, nauseante, podendo provocar tosse/engasgos.
- ✓ **Dor:** em geral, a dor é associada a pressão ou invasão tumoral nos tecidos nervosos e vasculares – a lesão nervosa frequentemente resulta em dor neuropática. Em lesões com ulcerações superficiais, a dor pode se descrever como “ardor”, sendo esta característica comum. Há também a dor ocasionada pelo cuidado tópico inadequado, como aderência de coberturas ao leito da ferida ou limpeza agressiva.
- ✓ **Sangramento:** a FNM é frequentemente composta de uma rede de tecidos frágeis e friáveis, susceptíveis a sangramento, mesmo em manipulações usuais. Em geral, o sangramento inicia-se pelo trauma conseqüente à troca das coberturas. Embora ocorram sangramentos espontâneos, por meio da erosão do tumor em grandes vasos, em alguns casos pode ocorrer um sangramento profuso. Ressalta-se que o sangramento agrava-se nos pacientes plaquetopênicos.
- ✓ **Prurido:** o desenvolvimento de novas nodulações associado à atividade tumoral pode resultar em prurido ou “comichão” na pele ao redor da ferida. Acredita-se ser devido ao “alongamento” da pele, resultando na irritação das terminações nervosas periféricas (fibra sensitiva lesada). As escoriações e macerações na pele, causadas pelo exsudato, também podem desencadear prurido local.

2.3 TRATAMENTO

Ao cuidar de um paciente com FNM, não se busca a sua cura ou cicatrização, visto que se trata de um tumor exteriorizado. Objetiva-se, portanto, o controle dos sintomas, ou seja: ao apresentar sangramento, utilizam-se coberturas hemostáticas; no caso de exsudato, usam-se as coberturas absorventes; em casos de dor, controla-se com analgesia. No entanto, embora se busque o conforto e a melhora da qualidade de vida desses pacientes, às vezes, isso pode ser frustrante para o enfermeiro.

Quando os pacientes são excluídos da fase de tratamento curativo e à medida que o quadro clínico se agrava, ocorre o aumento progressivo das FNM, aumentando o tecido necrótico e surgindo a infecção, indicando-se então, o uso de produtos antissépticos e antibióticos tópicos, úteis e eficazes no controle dos sintomas, incluindo-se o odor.

3. ODOR EM FNM

Dentre os sinais e sintomas descritos anteriormente, o odor tem se destacado como um dos principais. Ao não ser percebido apenas pelo paciente, mas também pela família e pelos cuidadores, profissionais ou não, acarreta maior impacto e sofrimento, em decorrência da sensação de nojo e do isolamento social que acabam sendo imputados ao paciente^{24,32,35-38}, afetando a sua qualidade de vida e de seus familiares.

O odor da ferida deve ser visto como um assunto vital para o paciente. No entanto, freqüentemente é subestimado, não totalmente compreendido e tampouco resolvido pela equipe multidisciplinar. Feridas exsudativas e com odor ainda constituem um dilema complexo para a equipe de saúde.

Em estudo qualitativo sobre a percepção da equipe e do paciente frente ao paciente com FNM³⁹, uma das pacientes destaca “*seu mau cheiro*” e os pesquisadores descrevem a angústia no início e final da entrevista, em função do mesmo tema. No mesmo estudo, o discurso revela que, embora a paciente tenha experimentado sensações de dores intensas e implacáveis no passado, essas foram “eclipsadas” pelo desconforto e pelo sofrimento vivenciado como resultado do mau cheiro que é exalado pelo seu corpo. A equipe que assiste ao paciente também relata sofrimento e nojo, comparando o odor da FNM ao do cigarro, que também impregna a roupa e a pele. Os resultados de outro estudo qualitativo⁴⁰ corroboram os do estudo anterior, descrevendo-se situações constrangedoras vivenciadas pelo paciente com FNM, ao dividir a enfermaria com outro paciente sem esse tipo de lesão, e que pede à enfermeira para não ficar no mesmo quarto devido ao odor forte. Percebe-se, portanto, que pacientes com FNM necessitam não

apenas do controle físico dos sintomas, mas também de resolução ou minimização de problemas psicológicos, espirituais e sociais.⁴¹

3.1 ETIOLOGIA E CONTROLE DO ODOR

A formação de abscessos e a destruição de tecidos são características comuns das infecções por anaeróbios. Algumas delas são típicas (ex.: abscesso pulmonar, actinomicose) e ou suspeitadas ao exame inicial. O odor desagradável e pútrido da lesão, ou do exsudato drenado, é característico de infecção por bactérias anaeróbias,^{41,42} sendo resultado da liberação de ácidos graxos voláteis, como ácido acético e capróico²⁴ - produto metabólico final dos microrganismos anaeróbios.³⁸ Muitas vezes, esse odor é descrito como intolerável e nauseante, por conter também os gases putrescina e cadaverina, gerados a partir da interação das microbiotas aeróbica e anaeróbica que colonizam e infectam as feridas.^{24,25} A produção do exsudato é atribuída à atividade de enzimas bacterianas (proteases) e seu papel na degradação dos tecidos. O exsudato estagnado também pode ser responsável pelo odor.²⁵

A microbiota endógena das superfícies mucosas e, em menor extensão, da pele é, geralmente, a fonte dos anaeróbios participantes de um processo infeccioso. Os anaeróbios superam os não-anaeróbios em uma razão de 10:1 na composição das microbiotas oral e vaginal e de 1.000:1 no cólon. Fatores predisponentes para infecções anaeróbias incluem a ruptura normal das barreiras cutânea e mucosa, a lesão tecidual (reduzindo o potencial de oxirredução e favorecendo condições de anaerobiose), a diminuição do fluxo sanguíneo, a obstrução de víscera oca e a presença de corpo estranho.⁴³ Os microorganismos anaeróbios mais comuns são descritos na Quadro 3.

Quadro 3- Bactérias anaeróbias mais comuns na prática clínica⁴⁴.

Bacilos Gram – <i>Bacteroides</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Fusobacterium</i>
Bacilos Gram + <i>Clostridium</i> (formador de esporos) <i>Actinomyces</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Bifidobacterium</i> Cocos Gram + <i>Peptostreptococcus</i>

Fonte: Adaptado de Finegold SM. Anaerobic infections in humans: an overview. Anaerobe 1995; 1:3-9.

Sabe-se que o crescimento tumoral leva à necrose das FNM e essa também pode ser considerada como a etiologia do odor.

Em feridas agudas ou crônicas, em geral, o desbridamento é a primeira intervenção na terapia tópica. Mas, a decisão em desbridar uma FNM deve ser criteriosa, verificando-se riscos e benefícios,³⁴ destacando-se o sangramento.³²

Para o controle do odor, os desodorizantes e os agentes utilizados no processo de limpeza absorvem/removem os ácidos graxos, mas raramente são eficazes. Estratégias que incluem a preparação do leito da ferida, com o uso de gel e limpeza à base de antimicrobianos, podem facilitar o controle do odor.³¹

Swab coletado antes da terapia tópica de 20 FNM e 27 úlceras crônicas, identificou 43 culturas positivas, com 27 bactérias

anaeróbias (5 tipos) e 68 bactérias aeróbias (13 tipos).²⁷ Outro estudo, com 26 FNM ginecológicas, identificou que as microbiotas bacterianas de FNM com odor e sem odor foram similares, mostrando que, talvez, o odor não seja um produto apenas da colonização bacteriana local.⁴⁵

Quatro grupos de drogas são ativos contra virtualmente todas as bactérias anaeróbias de importância clínica. Eles são: nitroimidazóis (metronidazol, tinidazol) carbapenens, cloranfenicol e combinações de drogas β -lactâmicas (penicilinas e cefalosporinas) com inibidores de β -lactamase.^{42,44}

Assim, o controle do odor por meio de antimicrobianos tópicos em FNM consiste na utilização de coberturas à base de prata, soluções e pomadas com metronidazol, e antissépticos degermantes ou tópicos.

4. ANTIMICROBIANOS NO CONTROLE DO ODOR DE FNM

Apesar de o odor ser o sintoma que mais prejudica o paciente, tanto no aspecto físico como psicológico, ainda há pouca evidência sobre a terapia tópica adequada para o seu controle.⁴⁶

Em revisão sistemática publicada recentemente, os autores³⁵ identificaram que, dentre 3954 artigos referentes ao tratamento tópico de FNM, apenas 20 tinham como foco principal o controle do odor. Destes, 10 (50%) referiam-se ao metronidazol (estudos sem forte evidência).

Vários produtos tópicos têm sido utilizados para o controle do odor na prática clínica, destacando-se o metronidazol. Ressalta-se que, na literatura internacional, são mencionados os géis/soluções de metronidazol a 0,8% e 0,75%, não disponíveis no Brasil

Os antibióticos são medicamentos que inibem e/ou destroem o crescimento de microrganismos, quando administrados por via tópica ou sistêmica. Cerca de um quarto de todos os pacientes com feridas crônicas recebem antibióticos e, aproximadamente, 60% receberam antibióticos sistêmicos, pelo menos, nos seis últimos meses. Não há comprovação de que o uso profilático de antibióticos ou de rotina em feridas crônicas tem qualquer papel na ausência de infecção clínica ou na redução da carga microbiana. Ainda não há indicações claras da duração do uso de antibióticos tópicos em feridas.⁴⁷

4.1 METRONIDAZOL⁴⁸

Desde 1980, quando foi proposto por Ashford et al⁴⁹, o metronidazol tem sido utilizado para o controle do odor em feridas e

vem sendo descrito em publicações de estudos clínicos^{27,33}, estudos de caso^{37,49} e revisões de literatura.^{35,36,48,50,51,53-57}

O metronidazol é um antimicrobiano derivado do nitroimidazol com atividade antiprotozoária. Possui atividade antibacteriana contra bacilos gram-negativos anaeróbios (como *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*), bacilos gram-positivos esporulados e contra todos os cocos anaeróbios. Outra indicação que apresenta boa eficácia terapêutica relaciona-se ao tratamento de pacientes com periodontite crônica. Tem como mecanismo de ação a inibição da síntese e degradação do DNA microbiano.⁵¹

Pela primeira vez mencionado em 1978*, após constatarem que alguns pacientes com úlceras por pressão com odor pútrido, que haviam evoluído para sepse por bactérias anaeróbias e que haviam sido tratados com sucesso por meio de metronizadol sistêmico, sugeriram o emprego tópico desse antimicrobiano em feridas infectadas. Tendo em vista que não havia formulações tópicas na época e que a farmácia do hospital manipulou metronidazol solução 1%, aplicaram-na em úlceras por pressão, úlceras diabéticas, úlceras de perna e úlceras varicosas com odor, por meio de gazes embebidas. Como desfecho, os autores descrevem que, em poucas horas, houve a redução do odor e que, em 24 horas, o leito das feridas estava “livre” de bactérias, constatado por meio de culturas.

Em 1980, Ashford et al⁴⁹ relatam um caso de paciente com FNM com odor ofensivo e pútrido, em região de mama – característico de infecção por anaeróbios. Propuseram, então tratamento com metronidazol 200mg três vezes ao dia (não há descrição quanto à via de administração), obtendo redução do odor em uma semana, sendo esse percebido apenas na retirada da cobertura e menos ofensivo que antes. Os autores descrevem ainda

*Jones PH, Willis AT, Ferguson IR. Treatment of anaerobically infected pressure sores with topical metronidazole. Lancet 1978; Jan 28;1(8057):213-4.

que a paciente retornou ao trabalho de professora (o que seria impossível anteriormente), com melhora de sua qualidade de vida e sem qualquer toxicidade.

Estes constituem os primeiros a serem publicados sobre a aplicação tópica do metronidazol para controle do odor de feridas e, a partir desses, outros^{27,53,55,56} foram divulgados para feridas em geral e não apenas FNM.

Atualmente, o metronidazol tópico é recomendado para o controle do odor em FNM, agindo sobre as bactérias anaeróbicas responsáveis pela produção de ácidos voláteis, causadores do odor, sem as reações adversas do uso oral (como náusea e vômitos).^{56,57}

Ressalta-se que, no Brasil, o metronidazol é disponibilizado em forma de creme vaginal (8%- 400mg/5g e 10%- 500mg/5g), suspensão oral (40mg/ml), comprimidos via oral (250mg ou 400mg) e solução parenteral (0,5%). As formulações tópicas possuem alta concentração pois a quantidade de creme aplicada é pequena, cerca de 5 a 10g, no tratamento de vaginites ou acnes rosáceas. Portanto, para o controle do odor em FNM, seriam necessários cerca de 30g de pomada (3000mg de metronidazol), tornando essa apresentação inviável para tal finalidade.

Como não há formulações tópicas de metronidazol em solução a 0,8%, a manipulação torna-se necessária. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007), no artigo 5.12, relata que a farmácia de manipulação *“pode transformar a especialidade farmacêutica,(...) quando da indisponibilidade da matéria prima no mercado e ausência da especialidade na dose e concentração e ou forma farmacêutica compatíveis com as condições clínicas do paciente, de forma a adequá-la a prescrição”*.

Essa prática é chamada de *off label*, ou seja, uso que não consta em bula.

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), quando um medicamento é aprovado para uma determinada indicação, isso não implica que esta seja a única possível e que o medicamento só poderá ser usado para ela. Outras indicações, desde que submetidas à ANVISA quando terminados os estudos, poderão vir a ser aprovadas e passar a constar em bula.⁵⁸

O uso *off label* está mais presente em algumas situações clínicas, como em oncologia e em pediatria – dada a dificuldade ou mesmo a impossibilidade de realizar ensaios clínicos com esses grupos. Estima-se que, em pediatria, o uso *off label* é maior que 90%, chegando a somente os 40% entre os adultos.⁵⁹

Deve-se rever a utilização do termo *off label* e desmistificá-lo, visto ser muito mais comum do que se imagina ou se registra. O termo deveria ser empregado apenas ao uso irrestrito e inseguro, sem evidências científicas. Quando a ausência de registro se deve a razões de mercado, a incorporação ou prescrição poderá ser feita, desde que embasada cientificamente.⁵⁹

Em seu parecer nº019/2011, o Conselho Regional de Enfermagem (COREN-SP) publica que “... a prescrição do *off label* será considerada apropriada quando houver o consentimento livre e esclarecido do paciente e ou responsável e a aprovação do comitê de ética da instituição, além de ter justificativa embasada por evidência de alta qualidade; utilização dentro do contexto de uma pesquisa formal; (...)”. Recomenda-se às instituições que o uso *off label* seja regulamentado por protocolos que estabelecem as situações clínicas nas quais a terapia se mostra vantajosa.⁵⁹

O problema da manipulação dos medicamentos é que essa é de responsabilidade do farmacêutico. Portanto, também a solução de metronidazol deve ser entregue à equipe de enfermagem pronta para uso e na solução padronizada.

Protocolo brasileiro do Instituto Nacional do Câncer (INCA)²⁴, sobre o tratamento de FNM com odor, indica utilização de comprimidos de 250mg diluídos em volumes diferentes de acordo com a classificação do odor, sendo as concentrações de 0,1% a 2%. Além disso, preconiza a mistura de comprimidos macerados com pomadas como a sulfadiazina de prata (sem concentração descrita) e inclui a possibilidade do uso de antissépticos, como o iodo ou o hipoclorito de sódio. Ainda para o controle do odor em FNM, o protocolo também brasileiro, do AC Camargo Cancer Center⁶⁰, utiliza comprimido de metronidazol macerado e diluído em soro, bem como sua mistura a pomadas (sulfadiazina de prata ou hidrogel).

Percebe-se que a enfermagem, por meio de sua prática clínica, utiliza o metronidazol tópico (manipulado à beira do leito) para controle do odor de FNM, apesar de seu uso ser *off label*. Assim, por meio de uma revisão sistemática de literatura, este estudo objetiva verificar se há evidência científica que corrobora a utilização do metronidazol no controle do odor de FNM.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Verificar se há evidência da eficácia do uso tópico de metronidazol no controle do odor de feridas neoplásicas malignas.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar o tempo de aplicação necessário para o controle do odor (redução em dias).
- Identificar as reações adversas do uso tópico do metronidazol.
- Identificar a concentração da solução tópica utilizada.
- Identificar a forma farmacológica utilizada (creme, solução, ou gel).
- Identificar os critérios de avaliação do odor.

6. MÉTODOS

6.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de revisão sistemática sobre a eficácia da terapia tópica de metronidazol em feridas neoplásicas malignas para controle do odor.

Segundo o *Centers for Review and Dissemination* da Universidade de York⁶¹, decisões de condutas clínicas devem ser baseadas nas melhores evidências científicas, seja para um paciente ou para a comunidade.

Embora, nas últimas décadas, os profissionais de saúde venham sendo encorajados a buscá-las, essa prática tem sido frustrada ainda em função da baixa qualidade dos ensaios clínicos, com falta de informações adequadas e suficientes, e presença de vieses e erros metodológicos, dentre outros, impossibilitando que o estudo publicado seja generalizado.⁶²

A revisão sistemática (RS) objetiva identificar, avaliar e sumarizar os resultados de estudos relevantes para que o profissional tenha evidência ao decidir sobre uma terapia/intervenção. A RS, no entanto, pode também direcionar pesquisas futuras ao mostrar a falta de evidência sobre uma terapia/intervenção.⁶²

A RS é uma estratégia metodológica para a qual é necessária uma pergunta bem formulada que direciona como e onde será realizada a busca para obter a resposta adequada. Esse método de busca é sistemático (reprodutível) e seleciona os estudos primários

relevantes sobre o tema e os avalia criticamente quanto ao conteúdo.

Dentre os estudos primários, os ensaios clínicos randomizados são correlacionados à melhor evidência clínica, desde que realizados com rigor metodológico.

6.2 QUESTÃO DO ESTUDO

A questão que norteou a presente RS foi: Qual a eficácia da terapia tópica de metronidazol para o controle do odor em feridas neoplásicas malignas?

6.3 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado na Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta”, da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

6.4 AMOSTRA

A amostra foi composta de estudos primários, do tipo ensaio clínico controlado e não controlado, sobre o controle do odor em feridas neoplásicas malignas utilizando metronidazol.

6.4.1 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão dos estudos foram:

- Ser estudo do tipo ensaio clínico controlado ou não controlado;
- Incluir aplicação tópica do metronidazol, independentemente da formulação e da concentração; e
- Incluir exclusivamente pessoas com feridas de etiologia neoplásica maligna.

6.4.2 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão dos estudos foram:

- Estudo em que não houve separação da etiologia das feridas, na análise dos resultados, impossibilitando avaliar o desempenho do metronidazol em FNM; e
- Incluir aplicação do metronidazol por via não tópica ou ausência de descrição da via de sua aplicação.

6.5 COLETA DOS DADOS

Os dados foram coletados em cinco bases de dados em janeiro de 2012, com atualização em agosto de 2013:

- **MEDLINE** (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*): base de dados produzida pela *National Library of Medicine* (NLM – USA), que contém referências bibliográficas e resumos de mais de 4000 títulos de revistas biomédicas publicadas nos Estados Unidos e em outros 70 países. Contém aproximadamente 11 milhões de registros da literatura, desde 1966. A atualização da bases de dados é mensal. Esta base de dados foi acessada por meio do serviço PubMed (disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).
- **CINAHL** (*Cummulative Index to Nursing and Allied Health Literature*): base de dados disponível no serviço EBSCO *Information Service*, que fornece indexação de 2.928 periódicos científicos nos campos da enfermagem e relacionados à saúde, desde 1981. Oferece cobertura completa de periódicos de enfermagem em inglês e publicações da *National League for Nursing* e da *American Nurses' Association*, abrangendo enfermagem, biomedicina,

biblioteconomia de ciências da saúde, medicina alternativa/complementar, saúde do consumidor e 17 disciplinas ligadas à saúde. Além disso, essa base de dados oferece acesso a livros de saúde, dissertações de enfermagem, atas de conferências selecionadas, padrões de prática, software educacional, materiais audiovisuais e capítulos de livros (disponível em <http://web.ebscohost.com>).

- **LILACS** (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde): consiste no principal índice e repositório da produção científica e técnica em saúde nos países da América Latina e Caribe desde 1985; em âmbito regional, é coordenada pela Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) - Centro Especializado OPAS/OMS (disponível em <http://lilacs.bvsalud.org/>).
- **EMBASE**: base de dados biomédica do *Elsevier Life Science Solutions*. Possui mais de 28 milhões de registros, desde 1947, sendo elaborado a partir de mais de 8.300 periódicos publicados atualmente e com um forte foco em medicamentos e farmacologia, dispositivos médicos, medicina clínica e ciência básica relevante para a medicina clínica. Inclui todos os 20 milhões de registros indexados pelo MEDLINE, além de mais de 6 milhões de artigos e 2.500 revistas atualmente não abrangidas pelo MEDLINE (disponível em <http://embase.periodicos.saude.gov.br/>).
- **The Cochrane Library**: composta de seis bases de dados de diferentes tipos, com alta qualidade, publica a evidência independente, por exemplo, um grupo de pesquisadores realiza revisões sistemáticas com objetivo de identificar a real evidência sobre determinado assunto, sem qualquer influência externa (*Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database,*

NHS Economic Evaluation Database, About The Cochrane Collaboration (disponível em <http://www.thecochranelibrary.com/>).

6.6 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Para a recuperação dos artigos relevantes, utilizaram-se descritores indexados e não indexados.

Os descritores indexados foram obtidos por meio do *Medical Subject Heading Section* Database (Mesh), da PubMed, e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), da BIREME.

A condição básica e bem sucedida para encontrar a resposta à questão do estudo depende da forma em que se estrutura o processo. A estratégia de cruzamento de descritores é conhecida pela sigla PICO, onde P= *Population* (população, paciente ou situação clínica), I= *Interventions* (intervenção ou indicador), C= *Comparison* (comparação ou controle) e O= *Outcome* (desfecho clínico ou resultado).⁶³

Para o presente estudo, os descritores utilizados, conforme a estratégia PICO, encontram-se no Quadro 4.

Quadro 4- Descritores indexados e não indexados, conforme a estratégia PICO. São Paulo, 2014.

P	#1 (Wounds, Injury OR Trauma OR Traumas OR Wounds and Injury OR Injury and Wounds OR Injuries and Wounds OR Injuries, Wounds OR Wounds OR Wound OR Injuries OR Injury)
	#2 (Neoplasm OR Tumors OR Tumor OR Neoplasia OR Benign Neoplasms OR Neoplasms, Benign OR Benign Neoplasm OR Neoplasm, Benign OR Cancer OR Cancers)
	#3 (Neoplasms, Skin OR Neoplasm, Skin OR Skin Neoplasm OR Cancer of Skin OR Skin Cancers OR Cancer of the Skin OR Skin Cancer OR Cancer, Skin OR Cancers, Skin)
	#4 (Skin Ulcers OR Ulcer, Skin OR Ulcers, Skin OR Skin Lesion)
	#5 (Fungating OR Malignant OR Malignant Cutaneous OR Ulcerating OR Ulceration)
I	#6 (Metronidazole OR 2-Methyl-5-nitroimidazole-1-ethanol OR 2 Methyl 5 nitroimidazole 1 ethanol OR Trichazol OR Trichopol OR Trivazol OR Vagilen OR Bayer 5360 OR Clont OR Danizol OR Flagyl OR Gineflavir OR Metric OR Metrodzhil OR MetroGel OR Metrogyl OR Metronidazole Hydrochloride OR Hydrochloride, Metronidazole OR Metronidazole Monohydrochloride OR Monohydrochloride, Metronidazole OR Metronidazole Phosphate OR Phosphate, Metronidazole OR Metronidazole Phosphoester OR Phosphoester, Metronidazole OR Satric)
C	O estudo pode ou ter comparado o metronidazol a outro produto, assim este item não foi incluso na estratégia de combinação dos descritores.
O	#7 (Odors OR Odor OR Smell OR Olfaction OR Sense of Smell OR Smell Sense)
	#8 (Odour OR Malodours OR Malodor OR Smelly Tumors)

A localização dos artigos foi realizada por meio de operadores booleanos *OR* e *AND*, conforme as combinações:

PICO = (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) AND (#6) AND (#7 OR #8)

6.7 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca pelos artigos foi realizada pela autora em cada uma das cinco bases de dados. Posteriormente, os estudos foram selecionados em três etapas:

Etapa 1- Processo de seleção dos estudos: dados referentes ao número total de estudos recuperados por bases de dados. Duas pesquisadoras diferentes e de maneira individual, analisaram os artigos recuperados (por meio de título e resumo) e identificaram os artigos pertinentes ao tema proposto - metronidazol tópico em feridas, independentemente da etiologia. Por meio de consenso entre as duas pesquisadoras, selecionaram-se previamente (pré-seleção) os estudos a serem lidos na íntegra.

Fase 2- Discussão dos estudos pré-selecionados: dentre os estudos lidos na íntegra, em reunião, as duas pesquisadoras discutiram e definiram os estudos que abrangiam a utilização de metronidazol tópico em feridas neoplásicas malignas, independentemente da metodologia utilizada, selecionando-os para inclusão na RS.

Fase 3- Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos: os ensaios clínicos foram submetidos à avaliação de sua qualidade científica (validade interna).

A avaliação da qualidade dos estudos é subjetiva e depende exclusivamente das informações descritas pelos autores. Na década de 70, a preocupação com o conteúdo das publicações incentivou o *International Committee of Medical Journal* (ICMJE) a divulgar recomendações a serem consideradas quando um estudo fosse submetido para apreciação em periódicos. Apesar dessa iniciativa e dos esforços ao longo dos anos, os artigos científicos de ensaios clínicos (EC) ainda apresentam vieses e erros metodológicos

importantes que prejudicam a qualidade e aplicabilidade de seu conteúdo. Essas falhas frequentes de publicação em EC estimularam um grupo de editores a formularem o *Consolidated Standards of Reporting Trials* - CONSORT^{64,65}, publicado em 1996 e revisado em 2001. Este contém 22 itens que estabelecem alguns critérios para a descrição dos achados dos EC. O enunciado CONSORT facilita a interpretação crítica dos resultados, uma vez que permite ao leitor detalhes do estudo, modo de condução e o tipo de análise estatística utilizada.⁶⁵

As evidências científicas são extraídas a partir de revisões sistemáticas de intervenções terapêuticas ou profiláticas, concluídas a partir de ensaios clínicos randomizados (ECR). Porém, na literatura em saúde, ainda é mais frequente encontrar-se ensaios clínicos quase e não randomizados. Daí o questionamento quanto à inclusão ou não de outros tipos de estudos nas RS, considerados como dados adicionais úteis nesse tipo de revisão.⁶⁶

No presente estudo, incluíram-se apenas ensaios clínicos, controlados e não controlados; e estes foram avaliados segundo os critérios do enunciado CONSORT, para melhor interpretação dos resultados.

Os estudos foram, então, classificados segundo o grau de recomendação e nível de evidência (Quadro 5):

Quadro 5- Grau de recomendação e níveis de evidência dos estudos terapêuticos, em função do desenho do estudo. São Paulo, 2014.

Grau de recomendação	Nível de evidência	Estudos terapêuticos
A	1 a	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados. Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito. Resultados terapêuticos do tipo 'tudo ou nada'
	1 b	
	1 c	
B	2 a	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte. Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade). Estudo observacional de resultados terapêuticos (<i>outcome research</i>) e estudo ecológico. Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos caso-controle.
	2 b	
	2 c	
	3 a	
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de valiação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos, com materiais biológicos ou modelos animais.

Fonte: Nobre MRC, Bernardo WM. Busca de evidências em fontes de informação científica. In: Prática clínica baseada em evidência. São Paulo: Elsevier; 2006. p.43-57

Para os estudos randomizados, utilizou-se também a Escala de Jadad⁶⁸, que pontua o estudo de 0 a 5, correspondendo as pontuações mais elevadas à melhor qualidade científica. Considera-se a pontuação ≤ 3 como de qualidade científica baixa. Assim:

- o estudo recebe 1 ponto para cada uma das condições: randomizado, cegado e exclusões atendidas;
- o estudo recebe 1 ponto adicional se o método da randomização foi descrito e apropriado; e 1 ponto adicional se o método duplo-cego foi descrito e apropriado;
- o estudo perde 1 ponto se o método da randomização foi descrito e inapropriado; e 1 ponto se for descrito como duplo-cego, com o cegamento inapropriado.

7. RESULTADOS

A estratégia de busca empregada permitiu a recuperação de 384 artigos, dos quais 14 (3,6%) foram pré-selecionados para a leitura na íntegra e apenas três ensaios clínicos compuseram a RS (Figura 7).

Figura 7- Fluxograma de busca e seleção dos artigos para a RS. São Paulo, 2014.

Quadro 6- Características dos ensaios clínicos incluídos na RS. São Paulo, 2014.

Autor Ano	Tipo de Estudo	Amostra	Metronidazol	Avaliação do odor	Controle do odor	Desfechos
Bower et al. ³³	EC randomizado	9 pacientes (5 no grupo placebo e 4 no grupo experimental)	Gel a 0,8%	Escala de 0 a 10	- Avaliação do odor com média final de 1,2 em 11 dias de terapia, segundo o paciente ($p<0,005$); e 1,1 segundo a avaliação do investigador ($p<0,005$)	- Favorável no controle do odor
Kuge et al. ⁶⁹	EC não controlado	5 sujeitos	Gel a 0,8%	Presença ou ausência	- Ausência em 2 a 5 dias (média =4)	- Favorável no controle do odor - Análise bacteriológica confirma a presença de anaeróbios, aeróbios e facultativo
Kalinski et al. ⁷⁰	EC não controlado	16 sujeitos	Gel a 0,75%	Escala de 0 a 10 (0= sem odor, 1-4= pouco ofensivo, 5-8= moderadamente ofensivo, 9-10= extremamente ofensivo) - Avaliação diária: paciente e investigador	- Ausência para 10 pacientes, em 2 semanas - Redução do odor após 24 horas ($p<0,05$) e nos dias 7 e 14 - Avaliações similares entre paciente e investigador ($p<0,05$)	- Favorável no controle do odor - Redução do exsudato sem significância estatística ($p=0,096$) - Custo total do tratamento (14 dias) com o metronidazol manipulado: \$241.92/ paciente. - Custo com o produto comercializado seria de \$8,294.40

Quadro 7- Itens de recomendação do enunciado CONSORT para os ensaios clínicos da RS. São Paulo, 2014.

Secção	Item	Ensaio Clínico Randomizado Bower et al. ³³	Ensaio Clínico Não Controlado Kuge et al. ⁶⁹	Ensaio Clínico Não Controlado Kalinski et al. ⁷⁰
Título e Resumo	1	Título: A doble-blind study of the efficacy of metronidazole gel in the treatment of malodours fungating tumors. Resumo: contem os itens propostos, exceto a introdução.	Título: Use of metronidazole gel to control malodor in advanced and recurrent breast cancer. Resumo: contem os itens propostos.	Título: Effectiveness of topical formulation containing metronidazole for wound odor and exsudate control. Resumo: contem os itens propostos.
Introdução	2	O odor ofensivo de feridas malignas é angustiante para os pacientes e seus cuidadores. O metronidazol oral tem sido utilizado para inibir a colonização anaeróbica e reduzir o odor associado a estas feridas. Porém, estes microrganismos podem ser reativados quando o tratamento é interrompido. O metronidazol oral frequentemente provoca náuseas e vômitos, e a proibição de álcool é necessária, sendo um fator impactante na qualidade de vida dos pacientes. A aplicação tópica por não ter reações adversas e proibição de bebida alcoólica, torna-se uma opção de tratamento. Objetivo: Verificar a eficácia da terapia tópica com metronidazol no controle do odor de feridas malignas.	Tumores ulcerados, assim como úlceras por pressão, são suscetíveis a infecção mista com tendência a apresentar odor desagradável. Acredita-se que as bactérias anaeróbicas são responsáveis pelo mau odor, e o metronidazol oral tem sido amplamente utilizado. Apesar de sua eficácia comprovada, o metronidazol oral pode causar alguns efeitos adversos como distúrbios gastrointestinais. Alguns pesquisadores tem utilizado solução tópica com intuito de reduzir estes efeitos. Estas formulações tem eficácia comprovada, porém no Japão não é vendida comercialmente, sendo necessária a formulação do metronidazol gel para utilizarem no controle do odor de feridas malignas por câncer de mama a fim de clarificar a natureza da infecção bacteriana associada, e avaliar os efeitos clínicos e bacteriológicos do gel. Objetivos: Verificar se há associação do odor das FNM com a infecção bacteriana e avaliar a eficácia clínica e bacteriológica do metronidazol.	Feridas vegetantes, úlceras por pressão, e outras feridas crônicas são frequentemente exalam odor ofensivo e angustiante para o paciente, familiar e cuidadores. Há um isolamento social com sentimento de vergonha e culpa, podendo interferir na relação afetiva e sexual levando a um quadro de depressão. A ferida vegetante é a “visão” da doença maligna progressiva e devido a suas características como necrose e pouca perfusão, as bactérias anaeróbicas infectam a ferida produzindo ácidos voláteis que caracterizam o odor pútrido. Desodorizadores e coberturas com prata que absorvem esses ácidos raramente controla o odor de forma adequada. O controle do odor com metronidazol tem demonstrado correlação com a ação em infecção por anaeróbios, porém a administração por via oral apresenta reações adversas como náusea e vômito e é contraindicado o consumo de bebida alcoólica, o que interfere na qualidade de vida. A terapia tópica com metronidazol tem sido descrita como eficaz (faz um breve relato de 2 estudos que utilizaram a terapia tópica com eficácia no controle do odor). Objetivos: - Avaliar a eficácia da solução tópica de metronidazol 0,75% no controle do odor (“erradicação”) de FNM. - Comparar o custo do tratamento utilizando a solução manipulada pela farmácia do hospital versus a comercializada.

Continuação...

A avaliação dos três estudos incluídos na RS, segundo o enunciado CONSORT, é apresentada no Quadro 7.

Secção	Item	Ensaio Clínico Randomizado Bower et al, ³³	Ensaio Clínico Não Controlado Kuge et al, ⁶⁹	Ensaio Clínico Não Controlado Kalinski et al, ⁷⁰
Métodos				
Desenho do estudo	3	- EC randomizado, duplo-cego	- Sem descrição.	- Prospectivo, não controlado.
Participantes	4	<p>Pacientes: pacientes com feridas neoplásicas primárias ou metastáticas com odor ofensivo de 6 a 10 (escala visual analógica), segundo o paciente e equipe médica.</p> <p>Terapeutas: não há descrição de quem fez a intervenção.</p> <p>Recrutamento: não há descrição de como foi realizado. Excluídos os sujeitos em antibioticoterapia sistêmica ou terapia antineoplásica nas 4 semanas que antecediam o estudo e durante a coleta de dados</p>	<p>Pacientes: pacientes com feridas malignas de câncer de mama.</p> <p>Terapeutas: paciente, médico e enfermeiro avaliam o odor (não cita como foi realizada a avaliação), e o médico avalia quanto aos efeitos colaterais.</p> <p>Recrutamento: não há descrição de como foi realizado (seja paciente ou terapeuta).</p>	<p>Pacientes: pacientes com feridas com odor.</p> <p>Terapeutas: não há menção; somente “investigador”</p> <p>Recrutamento: os primeiros 16 pacientes que apresentaram feridas com odor foram recrutados. Excluídos os sujeitos em uso de antibioticoterapia sistêmica, quimioterapia ou radioterapia, ou que relatavam reação adversa ao metronidazol.</p>
Intervenção	5	<p>- Na primeira fase, de 0-6 dias, os pacientes foram alocados em dois grupos: intervenção com placebo e grupo experimental com metronidazol gel 0,8%.</p> <p>- Não há descrição de como foi realizada. Na segunda fase, de 7-11, os pacientes do grupo placebo receberam metronidazol gel 0,8% e os pacientes do grupo experimental mantiveram o metronidazol gel 0,8%.</p> <p>- Não há descrição de como foi realizada. As doses de metronidazol variaram de 3,75 a 15 gramas por dia dependendo do tamanho da lesão, sendo estas doses constantes para cada paciente.</p>	<p>- Foi formulado gel de metronidazol 0,8% com: 800mg de metronidazol em 10 mililitros (ml) de propilenoglicol em “banho maria” para gelificar. Adicionaram-se 88ml de carboxipolimetilene 1% aquecido para melhorar a consistência. O gel foi aquecido abaixo de 70°C até a dissolução completa. Deixou-se resfriá-lo espontaneamente até ficar abaixo de 40°C. Gradualmente, 2ml de hidróxido de sódio foram acrescentados e incorporados para neutralizar a mistura. A solução final estava sem cor e cheiro.</p> <p>- Aplicação do gel seguida de curativo: com troca 1 ou 2 vezes ao dia.</p> <p>- Foi coletado um swab para cultura aeróbia e anaeróbia antes da intervenção e após a ausência do odor, incubado a 37°C por 48 a 72 horas. Para alguns anaeróbios foi analisada a sensibilidade ao metronidazol.</p>	<p>- Solução manipulada: 3,6g de metronidazol em 10ml de propilenoglicol para formar uma gelatina. Após, adicionam-se 480ml de hidroxipropilometilcelulose e homogeneiza-se até o pó de metronidazol for totalmente diluído.</p> <p>- Todos os sujeitos receberam aplicação tópica de metronidazol, sendo avaliado o grau de odor pelo paciente e pelo investigador (escala de 0 a 10). Os sujeitos foram acompanhados por 2 semanas (não foi realizado desbridamento).</p> <p>- As feridas foram lavadas com solução fisiológica, aplicação de metronidazol 1 vez ao dia, com auxílio de um abaixador de língua. A quantidade aplicada foi a suficiente para cobrir o leito da ferida (1 a 1,5mm), aplicando-se curativo primário não aderente (Adaptic®) e secundário com gaze.</p> <p>- Caso a cobertura se desprendesse ou se tornasse sólida, nova aplicação era realizada (apenas uma).</p> <p>- Avaliação do exsudato (1= mínimo, 2= moderado, 3= intenso) – descritos os critérios de avaliação apenas nos resultados.</p>

Continuação...

Secção	Item	Ensaio Clínico Randomizado Bower et al, ³³	Ensaio Clínico Não Controlado Kuge et al, ⁶⁹	Ensaio Clínico Não Controlado Kalinski et al. ⁷⁰
Métodos				
Desfechos	6	<p>Medidas de resultado primário (sem clareza no texto): gradação do odor da ferida maligna diariamente pelo paciente e por um investigador por meio de visitas domiciliares e utilizando a escala visual analógica de 0 a 10.</p> <p>Medidas de resultado secundário: Não há descrição.</p>	<p>Medidas de resultado primário (não está claro no texto): dias de terapia tópica necessária para ausência do odor pelos 3 avaliadores.</p> <p>Medidas de resultado secundário (não está claro no texto): caracterização da microbiota da ferida.</p>	<p>Medidas de resultado primário: eficácia do metronidazol no controle do odor.</p> <p>Medidas de resultado secundário: qual solução tem menor custo no tratamento.</p>
Tamanho da Amostra	7	<p>Um total de 11 sujeitos foram recrutados, sendo 2 sujeitos excluídos durante o estudo: um por infecção pulmonar necessitando de antibiótico sistêmico e um por iniciar quimioterapia sistêmica. Dos 9 sujeitos, 5 faziam parte do grupo placebo e 4 do grupo experimental.</p> <p>- Não há descrição de como foi feito o cálculo amostral.</p>	<p>Um total de 5 sujeitos foram recrutados, sendo que 1 sujeito foi a óbito no sétimo dia de terapia. Apesar da redução do odor em quatro dias, no sétimo dia não havia ausência de odor.</p> <p>- Não descreve como foi feito o cálculo amostral, descreve apenas que 5 pacientes foram admitidas no hospital.</p>	<p>- Um total de 16 sujeitos foram recrutados.</p> <p>- Não há descrição de como foi feito o cálculo amostral; descreve-se apenas que os 16 primeiros pacientes admitidos no hospital entraram no estudo.</p>
Geração da sequência	8	- Não há descrição.	- Não se aplica.	- Não se aplica.
Alocação	9	- Não há descrição.	- Não se aplica.	- Não se aplica.
Implementação da Alocação	10	- Não há descrição.	Os sujeitos foram recrutados de março de 1994 a julho de 1995.	- Não há descrição.
Cegamento	11	- Não há descrição.	- Não se aplica.	- Não se aplica.
Métodos Estatísticos	12	Teste t de <i>Student</i> e valores por meio da média.	- Não há descrição.	<p>- Para as análises dos resultados de odor e exsudato (não há descrição de como foi feita a avaliação do exsudato) utilizou-se <i>Winks Basic Edition Statistics Software</i>.</p> <p>- A média dos valores pré e pós por meio de Teste de <i>Friedman</i>.</p>

Continuação...

Secção	Item	Ensaio Clínico Randomizado Bower et al, ³³	Ensaio Clínico Não Controlado Kuge et al, ⁶⁹	Ensaio Clínico Não Controlado Kalinski et al. ⁷⁰
Resultados				
Fluxo dos participantes	13	- Os dados foram descritos por extenso.	- Não há descrição.	- Os dados foram descritos por extenso, em forma de quadros e gráficos.
Recrutamento	14	- Recrutados 11 sujeitos, sem descrição do método.	- Recrutados 5 sujeitos, sem descrição do método.	- Recrutados 16 sujeitos, descreve que foram os 16 primeiros atendidos na instituição.
Características Basais	15	- Dez mulheres e 1 homem, idade média de 68 anos (de 51 a 85 anos). - Em relação à localização do tumor: 9 em mama, 1 em pulmão e 1 em ovário (primário ou metastático).	- Cinco mulheres com câncer de mama, idade média de 59 anos (de 47 a 71 anos). - Início da doença de 10 meses a 4 anos, 4 sujeitos com estágio 4 e 1 com recidiva. - Tumor de tamanho variado: de 4x3 cm a 19x17cm, ulcerados com odor.	- Local e tamanho
Números Analisados	16	Recrutados 11 sujeitos: foram alocados nos grupos controle e experimental. Após início, um sujeito de cada grupo foi excluído – finalizando-se a coleta com 9 sujeitos.	- Foram recrutados 5 sujeitos, finalizando-se a coleta com 5 sujeitos; apesar de 1 não finalizar o estudo, esse não foi excluído.	Os 16 sujeitos recrutados finalizaram o estudo.
Resultados e Estimativas	17	fase 1 (após 6 dias): a média da gradação do odor do grupo placebo foi de 6, tanto para o paciente como para o investigador. A média da gradação do odor do grupo experimental foi de 5 para o paciente (redução de 7,8 para 5, $p>0,1$) e 4,3 para o investigador (redução de 6,5 para 4,3, $p>0,1$). Na fase 2 (após 5 dias): o grupo placebo iniciou com média de gradação de odor de 6,8 pelo paciente e 6,6 pelo investigador, e após a terapia com metronidazol reduziu para 1,2 ($p<0,005$) e 1,1 ($p<0,005$) respectivamente. A média de gradação de odor foi de 2,3 pelo paciente e 1,5 pelo investigador (sem análise estatística).	Avaliação Clínica: 4 sujeitos apresentaram ausência de odor pelos 3 avaliadores, de 2 a 5 dias (média de 4 dias) após início da terapia com metronidazol gel. - O metronidazol tópico continuou sendo aplicado em 3 dos 4 pacientes até o dia de óbito ou da mastectomia. - Um sujeito com câncer recidivado apresentou redução do odor em 4 dias, e foi a óbito antes da ausência do odor. Avaliação bacteriológica: anaeróbios, aeróbios e facultativos foram identificados antes da terapia tópica com metronidazol. Em 4 dos 5 sujeitos realizou-se análise bacteriológica após a ausência do odor.	Avaliação Clínica: em relação ao controle do odor: - A avaliação do odor quando comparado entre investigador e paciente é similar ($p<0,05$) não há descrição do valor. - Redução do odor com significância estatística ($p<0,05$) em apenas 1 aplicação (após 24 horas); e nos dias 7 e 14. - O gel foi eficaz durante todo o tratamento de 2 semanas. - Apenas nos dias 6 e 8 houve diferença entre a avaliação do investigador e do paciente ($<30\%$). - Houve ausência de odor em 10 pacientes, após 2 semanas (não há descrição sobre a avaliação do investigador), e redução do odor em 6 pacientes. - Houve redução de exsudato após 48 horas (não descreve os valores) e redução na comparação entre o pré e o pós tratamento, sendo este último sem significância estatística ($p=0,96$).

Continuação...

Secção	Item	Ensaio Clínico Randomizado Bower et al, ³³	Ensaio Clínico Não Controlado Kuge et al, ⁶⁹	Ensaio Clínico Não Controlado Kalinski et al. ⁷⁰
Desfechos e Estimativas	17	- Todos os pacientes, recebendo 5 ou 11 dias de metronidazol gel 0,8% obtiveram uma melhora na redução do odor, tanto pela avaliação do paciente como pelo investigador ($p < 0,001$).	- Colônias anaeróbias: foram reduzidas ou não foram identificadas. Variaram de 1 a 3 espécies nos sujeitos. - Identificaram-se colônias de aeróbios e facultativos após a ausência do odor (ou redução no sujeito que foi a óbito).	Custo: há descrição da média total - O valor do metronidazol manipulado, frasco de 56,7g (2oz) é de \$1.68 (ou \$0.028 /g) - O valor do metronidazol comercializado (MetroGel®), frasco de 45g é de \$45.50 (ou \$0.96 /g) - Para o tratamento de 2 semanas com o metronidazol manipulado utilizaram-se 8,64g com um custo final de \$241.92. O valor do de 8.64g de MetroGel® é de \$8,294.40, sendo portanto \$7,882.72 mais caro que o gel formulado.
Análises Auxiliares	18	- Não há descrição.	- Não há descrição.	- Não há descrição.
Danos	19	- Não foram identificados efeitos adversos.	- Apesar do longo tempo de aplicação tópica, de 6 a 131 dias (média de 37 dias), não foram identificados efeitos adversos.	- Não foram identificados efeitos adversos.
Discussão				
Limitações	20	- Amostra pequena. - A redução do odor do grupo placebo na primeira fase provavelmente se relaciona com a limpeza diária e avaliação pela equipe médica. - Tendo em vista a terapia com metronidazol ser significativa, foi considerado antiético para prosseguir com o grupo placebo (no texto, não foi mencionada outra proposta de aplicação, sem ser a de 11 dias de terapia).	- A ação do metronidazol em anaeróbios é corroborada com os testes bacteriológicos, mostrando alta sensibilidade <i>in vitro</i> . - A segurança do gel de metronidazol é descrita em bula: cita um capítulo de livro sobre o Metrogel®.	- A aplicação de metronidazol gel para controle do odor pode ser indicada para qualquer paciente internado com feridas com odor. - Comercialmente, o metronidazol tópico está disponível em duas formulações: MetroGel® (0.75%) e o Noritate® (1%), porém estão liberadas nos Estados Unidos para tratamento de lesões de pele inflamatórias, eritema por acne ou rosácea (indicação em bula). Assim, sua indicação <i>off label</i> torna-se necessária no controle do odor em feridas. - A indústria diz que o custo de ensaios clínicos é alto, e como o número de pacientes com feridas com odor é pequeno torna-se inviável um ensaio clínico que comprove sua eficácia para este objetivo. Porém, com o aumento de feridas crônicas esta visão da indústria farmacêutica deveria ser repensada.
Generalização	21	- Os resultados deste estudo indicam eficácia do uso do metronidazol gel: porém a amostra é pequena, não há descrição da randomização e cegamento, quem e como foi realizada a intervenção. - Metronidazol gel é seguro, eficaz e menos tóxico do que o metronidazol administrado por via oral: sem descrição sobre a afirmação de sua baixa toxicidade.	- Os resultados deste estudo indicam eficácia do uso do metronidazol no tratamento de infecção por anaeróbios, visto a ausência de odor estar relacionada à redução importante de espécies e colônias anaeróbias - Os anaeróbios fazem parte da microbiota indígena, porém são avirulentos, mudando sua característica em sujeitos imunocomprometidos.	- O odor desagradável de FNM e sua correlação com bactérias anaeróbias e necrose do tecido já estão bem descritos. - O controle do odor com metronidazol ocorre a partir da primeira aplicação e permanece por 2 semanas. - Não houve reações adversas. - O metronidazol gel manipulado é eficaz no controle do odor de FNM.

Continuação...

Secção	Item	Ensaio Clínico Randomizado Bower et al, ³³	Ensaio Clínico Não Controlado Kuge et al, ⁶⁹	Ensaio Clínico Não Controlado Kalinski et al. ⁷⁰
Generalização	21	<ul style="list-style-type: none"> - Não há informação sobre o controle das variáveis sinais e sintomas apresentados pelos sujeitos e coletadas durante o estudo. - Recomenda-se limpeza diária durante 7 dias, seguido por 5 dias de metronidazol gel 0,8% tópico aplicado diariamente a uma dose de 1g/cm². # Como a intervenção não foi descrita, ficou confusa essa recomendação: se solução para limpeza ou gel para aplicação. # Os autores descrevem fase 1 com 6 dias e fase 2 com 5 dias, e recomendam 7 dias seguidos por 5. # Não justificam o porque da recomendação de 1g/cm² de gel de metronidazol, visto não citar o tamanho das feridas, bem como se a quantidade de gel é significativa para o resultado. 	<ul style="list-style-type: none"> - O tecido necrótico da ferida, suprimido de vascularização sanguínea é favorável ao desenvolvimento de anaeróbios. 	
Interpretação	22	<ul style="list-style-type: none"> - Os autores recomendam a terapia tópica com gel 0,8% descrevendo como eficaz e segura. 	<ul style="list-style-type: none"> - Os autores recomendam a terapia tópica com metronidazol gel formulado para o controle do odor feridas, em especial lesões ulceradas por câncer de mama. 	<ul style="list-style-type: none"> - Os autores recomendam a aplicação diária (1 vez ao dia) de metronidazol gel 0.75% manipulado para controle do odor em feridas. - Há redução do exsudato com a utilização do metronidazol gel. - O tratamento com metronidazol manipulado é seguro, eficaz, de fácil aplicação e de baixo custo.

Fonte: Modelo do quadro adaptado de "Lista de Informações - CONSORT 2010" (disponível em: www.consort-statement.org).

O Quadro 7 mostra a validade interna dos ensaios clínicos que compuseram a RS, ou seja, as informações que os autores descrevem, identificando-se as respectivas limitações e vieses.

Em relação às amostras estudadas, variaram de 5 a 16 sujeitos, esta última pertencente a um dos estudos não controlados – estudo C.

A terapia tópica utilizada foi o metronidazol gel de 0,75% a 0,8%, com aplicação de uma a duas vezes ao dia. O período de tratamento para a percepção do odor como ausente ou reduzido variou de um dia a duas semanas. No estudo B, um sujeito utilizou o gel por 131 dias, mesmo sem a presença de odor, não sendo identificados efeitos adversos com o uso prolongado. Ausência de efeitos adversos foi corroborada nos demais estudos (A e C).

Objetivando avaliar se o odor era resultado da ação de bactérias aeróbias e anaeróbias, o estudo B incluiu a realização de culturas antes e após o tratamento. Os seus resultados mostraram redução significativa do número de colônias e de espécies, embora, após o tratamento, a ferida ainda estava colonizada por algumas bactérias mesmo sem percepção do odor. Diante disso, os autores sugeriram que apenas a presença das bactérias não é suficiente para justificar ou explicar odor.

As características dos sujeitos foram descritas nos estudos A e B, sendo que na amostra total de 16 sujeitos 15 foram mulheres e 1 homem. A idade variou de 47 a 85 anos e a mama foi a região predominante, com FNM em 14 sujeitos.

O estudo C comparou os custos do tratamento com o metronidazol manipulado no hospital *versus* o comercializado. Os autores constataram diferença significativa de \$7882,72 entre eles, sendo o manipulado 97,08% mais barato que o comercializado.

O Quadro 8 mostra a classificação dos estudos quanto ao Grau de recomendação e nível de evidência.

Quadro 8- Classificação dos estudos. São Paulo, 2014.

Estudo	Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Escala de Jadad
Bower et al. ³³	B	2b	2
Kuge et al. ⁶⁹	C	4	Não se aplica
Kalinski et al. ⁷⁰	C	4	Não se aplica

Apesar do estudo A ser do tipo randomizado, obteve escore 2 na Escala de Jadad, devido às fragilidades na descrição da randomização e cegamento; e alcançou 2b no grau de recomendação.

Os estudos B e C foram classificados como 4C, mostrando serem de fraca evidência.

8. DISCUSSÃO

Nesta RS, identificaram-se apenas três ensaios clínicos sobre o uso de metronidazol para o controle de odor em FNM, um deles randomizado.

O primeiro ensaio clínico foi publicado em 1992³³, sendo o único randomizado dentre os três encontrados. Dois grupos de pacientes com FNM foram alocados: o grupo experimental recebeu a intervenção com metronidazol gel a 0,8% e o grupo controle, o placebo, nos primeiros 6 dias. Nos demais 5 dias, ambos os grupos receberam a intervenção com metronidazol 0,8%. Nesse segundo período, embora o odor não tenha desaparecido completamente (descrito como odor 0), houve redução significativa ($p < 0,005$) nos dois grupos. Os autores concluíram que o metronidazol mostrou-se eficaz e seguro no controle do odor em FNM, apesar do tamanho reduzido da amostra ($n=11$), sem ocorrência de efeitos adversos.

Este estudo foi de grande importância clínica, pois os dois estudos anteriores^{49,52} que utilizaram o metronidazol em FNM (publicados pelos mesmos autores), não descreveram os métodos de aplicação e as concentrações utilizadas.

A primeira publicação data de 1980⁴⁹ e consiste em um relato de caso sobre o controle do odor de ferida neoplásica de mama com metronidazol oral, onde os autores descrevem a redução do odor em uma semana. Já o segundo estudo, publicado quatro anos depois⁵² também é um ensaio clínico randomizado e duplo-cego, com 12 pacientes. No entanto, não há descrição da via de aplicação do metronidazol, o que acarretou sua eliminação da presente RS.

Quanto ao estudo A, único ECR incluído na RS, apesar da conclusão dos autores ser favorável ao uso do metronidazol para controle do odor em FNM, apresenta algumas limitações e

fragilidades metodológicas importantes. Assim, a falta de descrição do *duplo cegamento*, que consta inclusive no título do artigo; o uso do placebo para as pessoas do grupo controle, que aumenta a fragilidade do método, ao existir comprovação de que o odor é resultado de colonização e/ou infecção bacteriana, gerando resultados óbvios a favor da intervenção, ou seja, do uso experimental do metronidazol; a falta de descrição dos processos de alocação e randomização da amostra; e a falta de descrição da técnica do curativo, incluindo os profissionais responsáveis por tal procedimento, constituem as limitações e fragilidades do estudo.

No estudo B, EC não controlado, os autores utilizaram terapia tópica com metronidazol gel a 0,8% em cinco mulheres com FNM em mama. Oferecem descrição detalhada sobre o processo de formulação do gel, os produtos utilizados e o método de preparo. Mas a grande contribuição do EC foi a inclusão de coleta de amostras para cultura aeróbia e anaeróbia, por meio de *swab*, antes e após a terapia tópica, constituindo o primeiro estudo a evidenciar a sensibilidade desses microorganismos ao metronidazol. Na etapa pré-tratamento, identificaram-se 13 espécies de bactérias (4 aeróbias, 4 anaeróbias e 5 facultativas), com 10^2 a 10^8 UFC (variando de 3 a 6 espécies em cada um dos cinco sujeitos). Após o tratamento, identificaram-se 0 a 7 espécies de bactérias (3 aeróbias- 75%, 1 anaeróbia- 25% e 4 facultativas- 80%). Em uma das mulheres, recuperaram-se *Bacteroides fragilis* de 10^2 a 10^3 UFC. Ressalta-se que a coleta foi realizada após a avaliação de “ausência de odor” e os autores inferiram que somente a presença de anaeróbios não é condição única para produção de gases de odor pútrido.

Em uma revisão publicada no mesmo ano⁷¹, o autor descreve a microbiota das FNM de mama e cabeça e pescoço, identificando que ela varia segundo a região. Em cabeça e pescoço (31

pacientes) os *Bacteróides* são predominantes com 50 colônias - 3 espécies diferentes, seguido pelos *Peptococci* (12 colônias), *Fusobacterium* (8 colônias) e *Peptostreptococci* (4 colônias). Já em mama (30 pacientes), apenas duas espécies foram identificadas: os *Bacteróides* (87 colônias - 7 espécies diferentes) e o *Eubacterium spp* (8 colônias). Apesar dos *Bacteróides* também serem predominantes em mama, apenas o *B. melaninogenicus* foi identificado em ambos os grupos.

Apesar do estudo B também ser favorável ao uso do metronidazol gel para controle do odor em FNM, algumas fragilidades devem ser consideradas, como a falta de controle, amostra pequena (cinco sujeitos) e falta de exclusão de um dos sujeitos nas análises dos dados, uma vez que não concluiu o estudo (por óbito).

Finalmente, o último ensaio clínico publicado, estudo C, descreve o tratamento de 16 FNM em regiões diferentes (axila, vulva, orelha, tórax, dentre outros) com metronidazol 0,75%. Diferentemente dos ensaios anteriores, neste identificou-se redução completa do odor (ausência) em 10 pacientes (63%) em apenas 24 horas de terapia e única aplicação ($p < 0,05$). A avaliação do odor foi realizada por meio de escala analógica de 0 a 10 e não houve diferença estatisticamente significativa entre as avaliações dos pacientes e dos investigadores. Outro resultado do estudo relaciona-se ao controle do exsudato por meio do uso do metronidazol. Clinicamente, identificou-se redução considerável em 48 horas de terapia, porém sem significância estatística ao comparar-se os resultados antes e após o tratamento ($p = 0,096$).

Este estudo foi o primeiro a correlacionar o custo entre a formulação de metronidazol manipulado *versus* a comercializada.

Ressalta-se que os resultados obtidos e descritos anteriormente, o foram com o uso do metronidazol manipulado. Após duas semanas de acompanhamento, o valor total do tratamento dos 16 sujeitos foi de \$241,92. Comparando-se o custo do total de gramas de gel manipulado à marca comercializada, este seria de \$8.294,40 (97,08% mais caro). Baseando-se nos resultados do ensaio, os autores concluíram que os hospitais deveriam solicitar que as farmácias hospitalares manipulassem o metronidazol em gel, visto ser eficaz para o tratamento do odor de FNM.

Este terceiro estudo incluído na RS também apresenta fragilidades como: não incluir grupo controle; não descrever o profissional responsável pelo manejo das FNM, citando apenas o “investigador”; não descrever os resultados quanto à redução do exsudato: embora mencionem a avaliação da intensidade do exsudato por meio de uma escala de 1 a 3, concluem apenas que o metronidazol acarretou sua redução, sem detalhar os resultados quantitativos ou estatísticos; há descrição incompleta dos resultados, com maior ênfase em gráficos e tabelas sem descrição dos valores mínimo/médio/máximo, dificultando a interpretação de alguns resultados.

Revisão sistemática⁷² sobre a utilização de antibióticos e antissépticos em úlceras de perna, publicada pela Cochrane, mostrou que não há evidência científica suficiente para indicá-los no controle de infecção local e aumento da taxa de cicatrização (prata, mel, cadexômero iodo, povidone-iodo, mupirocina, framecitina, clorafenicol, clorexidine e soluções à base de peróxido). Apesar de o desfecho proposto consistir na taxa de cicatrização, os autores concluem que a sua prescrição tópica e sistêmica fica recomendada em casos específicos de infecção sistêmica, devido ao aumento da ocorrência de resistência bacteriana- o que pode dificultar o

desenvolvimento de projetos de pesquisa sobre a ação dessas drogas em colonização/infecção de feridas.

Além disso, tendo em vista que a estimativa de FNM em pacientes terminais é baixa (5%) e que, dentro desses 5%, estão os pacientes que também apresentam odor, é provável que a baixa incidência de FNM com odor justifique parte das limitações dos ensaios encontrados no que tange ao tamanho amostral bem como a escassez de ensaios clínicos sobre o assunto.

Sugere-se a terapia tópica de metronidazol gel 0,8% com aplicação diária de uma a duas vezes ao dia, por período médio necessário para ausência do odor de 7 dias (de 24 horas a 2 semanas).

Um ensaio clínico, randomizado e duplo-cego está sendo conduzido pela autora dessa RS, com o objetivo de avaliar a eficácia do metronidazol *versus* polihexanida no controle do odor de FNM.

O estudo está em fase de coleta de dados, e os resultados preliminares corroboram os resultados dessa RS.

Independentemente da solução utilizada, seja metronidazol ou polihexanida, o odor da FNM apresenta redução/ausência de 24 horas a 8 dias. O benefício do uso da polihexanida se dá pelo fato desta ser comercializada em farmácias, ou seja, o paciente não precisa de receita médica para uso- facilitando o controle do odor em domicílio. No âmbito hospitalar, as duas soluções podem ser indicadas.

Assim, embora se tenha obtido uma RS com apenas três ensaios clínicos, pode-se inferir que o uso do metronidazol é favorável no controle do odor de FNM, na prática clínica, apesar das fragilidades metodológicas e descritivas dos estudos.

9. CONCLUSÃO

A RS sobre o uso do metronidazol para controle de odor em FNM incluiu três ensaios clínicos, sendo apenas um deles randomizado e controlado. Apesar dos três estudos concluírem que o metronidazol tópico é eficaz no controle do odor em FNM, não há forte evidência científica que corrobore essa eficácia.

O tempo necessário para o emprego da terapia tópica foi de um a 14 dias, com troca do curativo uma ou duas vezes ao dia; e a aplicação do metronidazol foi em gel de 0,75% a 0,8%.

Não foram identificadas reações adversas nos estudos, mesmo com 131 dias de terapia tópica descrita em um sujeito do estudo B.

A eficácia do metronidazol independe se manipulado ou comprado pronto de laboratório farmacêutico. Entende-se que se na concentração adequada (0,8%), a solução controla o odor de FNM. O custo do gel manipulado é menor que o comercializado, com cerca de 97% de diferença no custo final do tratamento por 14 dias.

Quanto ao método de avaliação e/ou classificação do odor, não se identificou um instrumento formal, sendo empregada apenas escala analógica de 0 a 10 ou presença/ausência de odor.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/>
2. Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer (INCA). Vigilância do câncer e fatores de risco -1996 a 2012. Disponível em: <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/prepararModelo01.action>
3. World Health Organization (WHO). Cancer control: knowledge into action. WHO guide for effective programmes: palliative care. Geneva: World Health Organization, 2002.
4. World Health Organization (WHO). National cancer control programmes: policies and managerial for guidelines. 2ed. Geneva: World Health Organization, 2002.
5. Maida V, Corbo M, Dolzhykov M, et al. Wounds in advanced illness: a prevalence and incidence study based on a prospective case series. *Int Wound J* 2008; 5;305-314.
6. Naylor W. Malignant wounds: aetiology and principles of management. *Nurs Stand* 2002; 16(52): 45-53.
7. Benbow M. Fungating malignant wounds and their management. *J Comm Nurs* 2009; 23(11): 12-18.
8. Hallet A. Fungating wounds. *Nurs Times* 1995; 91(39): 81-85.
9. Haisfield-Wolfe ME, Rund C. Malignant cutaneous wounds: a management

- protocol. *Ostomy Wound Manage* 1997; 43(1): 56-66.
10. Santos CMD, Pimenta CADM. Lesões vegetantes malignas: diretrizes para o cuidado. *Mundo Saúde* 2005. 27:124-132.
 11. Santos CMC. Revisão sistemática sobre tratamento tópico de lesões vegetantes malignas. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo [dissertação]. 2007.
 12. McDonald A. Skin ulceration. In: Groenwalds S, et al. *Cancer symptom management*. Boston: Jones & Barlett, 1996.p.364-76
 13. Fyrmipas G, et al. Cutaneous metastasis to the face from colon adenocarcinoma: case report. *Int Sem Surg Oncol* 2006; 3:2. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1477-7800-3-2.pdf>
 14. McDonald A, Lesage P. Palliative management of pressure ulcers and malignant wounds in patients with advanced illness. *J Pall Med* 2006; 9(2): 285-295.
 15. Ivett O, Lyne P. Fungating and ulcerating malignant lesions: a review of the literature. *J Adv Nurs* 1990; 15: 83-88.
 16. National Cancer Institute. Skin integrity changes secondary to cutaneous metastasis (2005). Disponível em: www.oncolink.epemn.edu/pdq/304277.html.
 17. Poletti NAA, Caliri MHL, Simão CDSR, et al. Feridas malignas: uma revisão de literatura. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48(3): 411-417.
 18. Seaman S. Management of malignant fungating wounds in advanced cancer. *Sem Oncol Nurs* 2006; 22(3): 185-193.

19. Strazzierri-Pulido KC, et al. Prevalência de lesões de pele em pacientes oncológicos hospitalizados. *In*: Resumos do IX Congresso Brasileiro de Estomaterapia, IV Congresso Latino Americano de Estomaterapia, VIII Semana Nacional de Estomaterapia, IV Simpósio Internacional de Incontinência; 2011, out, 23-27; Porto Alegre. Porto Alegre: SOBEST; 2011. Disponível em: www.sobest.com.br
20. Dowsett C. Malignant fungating wounds: assessment and management. *Br J Comm Nurs* 2002; 7(8): 394-400.
21. Watret L. Management of a fungating wound. *J Comm Nurs* 2011; 25(2): 31-36
22. Nazarko L. Malignant fungating wounds. *Nurs Res Care* 2006; 8(9): 402-406.
23. Wilson V. Assessment and management of fungating wounds: a review. *Wound Care* 2005; mar S28-S34.
24. Firmino F. Pacientes portadores de feridas neoplásicas em serviços de cuidados paliativos: contribuições para a elaboração de protocolos de intervenção de enfermagem. *Rev Bras Cancerol* 2005; 51(4): 347-359.
25. Collier M. Management of patients with fungating wounds. *Nurs Stand* 2000; 15(11): 46-52.
26. Grocott P. Palliative management of fungating malignant wounds. *J Wound Care* 1995; 4(5): 240-242.
27. Finlay IG, et al. The effect of topical 0,75% metronidazole gel on

- malodours cutaneous ulcers. *J Pain Symptom Managem* 1996; 11(3): 158-162.
28. Gomes IP, Camargo TC. Feridas tumorais e cuidado de enfermagem: buscando evidências para o controle de sintomas. *R Enferm UERJ* 2004; 12:211-6.
29. Schiech L. Malignant cutaneous wound. *CI J Oncol Nurs* 2002; 6(5): 1-5.
30. Leite AC. Feridas tumorais: cuidados de enfermagem. *Rev Cient HCE* 2005; 2(2): 36-40.
31. Fleck C. Fighting infection in chronic wounds. *Adv Skin Wound Care* 2006; 19(4): 184-188.
32. Grocott P. Care of patients with fungating wounds. *Nurs Stand* 2007; 21(24): 57-66.
33. Bower M, et al. A double-blind study of the efficacy of metronidazole gel in the treatment of malodours fungating tumors. *Eur J Cancer* 1992; 4/5: 888-889.
34. Merz T, Klein C, Uebach B, et AL. Fungating wounds: multidimensional challenge in palliative care. *Breast Care* 2011; 6:21-24.
35. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A systematic review of topical treatments to control the odor of malignant fungating wounds. *J Pain Symptom Manag* 2010; 39(6): 1065-1076.
36. Draper C. The management of malodour and exudates in fungating wounds. *Br J Nurs* 2005; 14(11): S4-S12.

37. West D. A palliative approach to the management of malodour from malignant fungating tumors. *Int J Palliat Nurs* 2007; 13(3): 137-142.
38. Gethin G. Management of malodour in palliative care. *Wound Care* 2011; sep, S28-S34
39. Alexander SJ. An intense and unforgettable experience: the lived experience of malignant wounds from the perspectives of patients, caregivers and nurses. *Int Wound J* 2010; 7:456-465.
40. Lo SF, Hu WY, Hayter M, Chang SC, et al. Experiences of living with a malignant fungating wound: a qualitative study. *J Clin Nurs* 2008; 17:2699-2708.
41. Lo SF, Chang CJ, Hu WY, Tai CY, Hsu MY, Li YF. Symptom burden and quality of life in patients with malignant fungating wounds. *J Adv Nurs* 2011. Disponível on line: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2648.2011.05839.x/pdf>
42. Ricardo SB. Tratamento de infecções causadas por bactérias anaeróbias. *Prática Hospitalar* 2004, jan-fev, v31. Disponível em: <http://www.praticahospitalar.com.br>
43. Lazelle-Ali C. Psychological and physical care od malodours fungating wounds. *Br J Nurs* 2007; 16(15): S16-S24.
44. Finegold SM. Anaerobic infections in humans: an overview. *Anaerobe* 1995; 1:3-9.
45. Von Gruenigen VE, et al. Bacteriology and treatment of malodours lower reproductive tract in gynecologic cancer patients. *Obstet Gynecol* 2000;

96:23-7.

46. Lund-Nielsen B, et al. The effect of honey-coated bandages compared with silver-coated bandages on treatment of malignant wounds – a randomized study. *Wound Rep Reg* 2011; 19:664-670.
47. WUWHS. Wound infection in clinical practice: an international consensus. *Int Wound J* 2008; 5(3): 1-11.
48. Castro DLV, Santos VLCG. Controle do odor de feridas com metronidazol: revisão sistemática. *Revista Latino Americana de Enfermagem* – protocolo nº 3569.
49. Ashford RFU, Plant GT, Maher J, et al. Metronidazole in smelly tumors. *Lancet* 1980; i:874-75.
50. Lloyd H. Management of bleeding and malodour in fungating wounds. *J Comm Nurs* 2008; 22(8-9):28-32.
51. Gomolin IH, Brandt JL. Topical metronidazole therapy for pressure sores of geriatric patients. *J Am Geriatr Soc* 1983; Nov 31(11):710-2.
52. Ashford R, Plant G, Maher J, Teare L. Double-blind trial of metronidazole in malodorous ulcerating tumours. *Lancet*. 1984; Jun 2;1(8388):1232-3.
53. Moody M. Metrop: a topical antimicrobial agent for malodours wounds. *Br J Nurs* 1998; Mar 12-25; 7(5): 286, 288-9
54. Clark J. Metronidazole gel in managing malodours fungating wounds. *Br J Nurs* 2002; 11(6): S54-S60.

55. Bale S, Tebble, N, Price P. A topical metronidazole gel used to treat malodours wounds. *Br J Nurs* 2004; 13(11): S4-S11.
56. Baker PG, Haig G. Metronidazole in the treatment of chronic pressure sores and ulcers. A comparison with standard treatment in general practice. *Practitioner* 1981; Apr 225(1354):569-73.
57. Paul JC, Pieper BA. Topical metronidazole for the treatment of wound odor: a review of the literature. *Ostomy Wound Manage* 2008; Mar 54(3):18-27.
58. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Como a ANVISA vê o uso *off label* de medicamentos. Maio de 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm
59. Conselho Regional de Enfermagem, São Paulo. Parecer nº 019/2011. Medicamentos *off label*. Disponível em: http://www.coren-sp.gov.br/sites/default/files/019_2011_Medicamento_off-label.pdf
60. Santana ASS, Villela DL, Matsubara MGS. Terapias utilizadas no cuidado com feridas. *In: Feridas e estomas em oncologia: uma abordagem interdisciplinar*. São Paulo: Lemar, 2012 p. 145
61. Center for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. University of York, 2008. Disponível em: http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf
62. Chandl J, Hopewell S. Cochrane methods: twenty years experience in developing systematic review methods. *Systematic Reviews* 2013; 2:76.

63. Nobre MRC, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte I: questões clínicas bem construídas. Ver Assoc Med Bras 2003; 49(4): 445-449.
64. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2001; 134:663-94.
65. Martins J, Sousa LM, Oliveira AS. Recomendações do enunciado CONSORT para o relato de estudos clínicos controlados e randomizados. Medicina (Ribeirão Preto) 2009; 42 (1): 9-21.
66. Linde K, Scholz M, Melchart D, Willich SN. Should systematic reviews included non-randomized and uncontrolled studies?: the case of acupuncture for chronic headache. J Clin Epidemiol 2002; 55:77-85.
67. Nobre MRC, Bernardo WM. Busca de evidências em fontes de informação científica. In: Prática clínica baseada em evidência. São Paulo: Elsevier, 2006.p.43-57
68. Jadad et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding is necessary? Controlled Clinical Trials 1996; 17:1-12.
69. Kuge S, et al. Use of metronidazole gel to control malodor in advanced recurrent breast cancer. J Clin Oncol 1996; 26: 207-210.
70. Kalinski C, Schnepf M, Laboy D, et al. Effectiveness of topical formulation containing metronidazole for wound odor and exsudate control. Wounds 2005; 17:84-90.
71. Hampton S. Malodours fungating wounds: how dressing alleviates

symptoms. Wound Care 2008; S31-S38.

72. O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. Cochrane Database Systematic Review 2010; jan, 20(1).