



Efetividade do metronidazol no tratamento de odores em feridas tumorais

Effectiveness of metronidazole in the treatment of tumor wound odors

Arthur Monte Barreto¹, Antonio Dean Barbosa Marques², Virna Ribeiro Feitosa Cestari², Rochelle da Costa Cavalcante³, Thereza Maria Magalhães Moreira²

Objetivo: analisar as evidências da efetividade do Metronidazol no tratamento de odores em feridas tumorais. **Métodos:** revisão integrativa realizada nas bases de saúde e no portal PubMed. Os estudos foram avaliados pela Escala de Jadad (ensaios clínicos randomizados), Downs e Black (quase experimentais) e o *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (observacionais). Amostra de dez estudos e considerou-se como ponto de corte artigos que atingiram 50,0% dos critérios. **Resultados:** o Metronidazol se mostrou efetivo em 95,6% dos casos e a preparação em gel a 0,75% foi a mais utilizada nos estudos. **Conclusão:** as evidências apontam o metronidazol como seguro e eficaz no controle de odores em feridas tumorais, porém não há consenso sobre as formas de apresentação e vias de administração mais efetivas. A maioria dos estudos associa o surgimento de mau odor com o crescimento de bactérias anaeróbias no tecido tumoral.

Descritores: Ferimentos e Lesões; Odorantes; Metronidazol; Neoplasias.

Objective: to analyze the evidence of the effectiveness of Metronidazole in the treatment of odors in tumor wounds. **Methods:** this is an integrative review performed at the health databases and the PubMed portal. The studies were evaluated by the Jadad Scale (randomized clinical trials), Downs and Black (quasi-experiment) and the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (observational). A sample of the ten studies and articles were considered cut-off points that reached 50.0% of the criteria. **Results:** Metronidazole was effective in 95.6% of the cases and the gel preparation at 0.75% was the most used in the studies. **Conclusion:** the evidence indicates that metronidazole is safe and effective in the control of tumor wound odors, but there is no consensus on the most effective forms of presentation and administration routes. Most studies associate the appearance of bad odor with the growth of anaerobic bacteria in the tumor tissue.

Descriptors: Wounds and Injuries; Odorants; Metronidazole; Neoplasms.

¹Escola de Saúde Pública do Ceará. Fortaleza, CE, Brasil.

²Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza, CE, Brasil.

³Instituto Centro de Ensino Tecnológico. Fortaleza, CE, Brasil.

Autor correspondente: Arthur Monte Barreto

Rua General Silva Júnior, 700, Apartamento 301 BI-J, Fátima. CEP: 60411-200. Fortaleza, CE, Brasil. E-mail: enf.arthurbarreto@gmail.com

Introdução

Ferida tumoral neoplásica é caracterizada pela infiltração e proliferação de células neoplásicas na pele, provocando o rompimento da integridade tissular⁽¹⁾. Podem ter características ulcerativas ou aspecto fúngico, causando dor, exsudato, infecções secundárias, sangramentos, mau odor, fragilidades físicas, emocionais, sociais e espirituais⁽²⁾.

Inexiste estimativa exata para a incidência de feridas tumorais, contudo estudos apontam que nos pacientes oncológicos, a prevalência dessas lesões está entre 5 a 10,0%, com 5,0% referindo-se a tumores primários e 10,0% por metástases. Um dos sintomas mais impetuoso é o mau odor, descrito pelos pacientes como uma barreira à aproximação de pessoas, isolando-os do convívio social e gerando diversos problemas emocionais⁽³⁾. Odores em feridas neoplásicas são causados por infecções de bactérias e/ou fungos anaeróbios, associadas à produção de ácidos graxos pelos tecidos necróticos presentes na lesão⁽⁴⁾. Destarte, várias formas e substâncias vem sendo empregadas na terapia tópica em feridas para o controle ou redução do odor, entre elas destaca-se o metronidazol.

O metronidazol é um derivado do nitroimidazol com ação antiprotozoária. Possui atividade bactericida a bacilos anaeróbios gram-negativos, a todos os cocos anaeróbios e a bacilos esporulados gram-positivos. Por essa razão, está recomendado na prática clínica para o controle do odor nas feridas e, sobretudo, no que concerne ao tratamento de feridas neoplásicas⁽⁵⁾.

O cuidado clínico de enfermagem a pessoas que sofrem com feridas tumorais deve ser integral, a fim de evitar procedimentos desnecessários, melhorando assim a qualidade de vida do indivíduo e de sua família⁽⁶⁾.

O interesse pela temática surgiu durante a residência multiprofissional com ênfase em oncologia, na qual o autor principal do estudo observou aplicação do metronidazol em diversas apresentações na terapia tópica de feridas tumorais para combater o odor fétido e o impacto positivo no âmbito psicossocial dos

pacientes com redução do odor nessas lesões.

Nesse contexto, emergiu a seguinte questão norteadora: qual a efetividade do metronidazol no controle/redução e/ou eliminação de odores em adultos com feridas tumorais fétidas? Considerando a necessidade de mais informações acerca do assunto, este estudo propõe buscar evidências científicas para subsidiar o cuidado clínico de enfermagem na terapia tópica de pessoa com feridas tumorais fétidas. Deste modo, objetivou-se analisar as evidências da efetividade do Metronidazol no tratamento de odores em feridas tumorais.

Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa com os seguintes passos: (1) elaboração da pergunta de pesquisa; (2) busca na literatura; (3) seleção dos artigos; (4) extração dos dados; (5) avaliação da qualidade metodológica; (6) síntese dos dados; (7) avaliação da qualidade das evidências; e (8) redação e publicação dos resultados⁽⁷⁾.

Para formulação da pergunta de pesquisa foi realizada a estratégia PICOS que consiste na identificação do P= participante, I= intervenção, C= controle, O= desfecho e S= tipo de estudo. Buscou-se resposta ao seguinte questionamento: qual a efetividade do metronidazol no controle/redução e/ou eliminação de odores em pessoas com feridas tumorais fétidas com idade superior a 18 anos? Dessa forma, para este estudo, temos: P: Pessoas com feridas tumorais fétidas com idade superior a 18 anos; I: Aplicação de Metronidazol (comprimido, creme ou líquido); C: Sem comparação; O: Controle/Redução e/ou Eliminação do odor; S: Estudos Experimentais (ensaio clínico e quase-experimento) ou Estudos Observacionais (relato de caso, série de caso, caso-controle, coorte e transversal). A chave de busca: *Malignant Wound OR Fungating Wound OR Neoplastic Wound AND Metronidazole OR Metronidazol AND Malodorous OR Deodorization OR Odor OR Odour OR Odorants*. Ademais foi utilizada a conexão entre os *Medical Subject Heading*

(MeSH) e/ou as palavras-chave e operador booleano “AND” e “OR”. Optou-se pelos descritores e palavras-chaves em inglês devido a maior possibilidade de captar estudos de outros países.

A busca ocorreu em julho de 2017 nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); Bases de Dados de Enfermagem (BDENF); *Índice Bibliográfico Español in Ciencias de la Salud* (IBECS); no portal *National Library of Medicine and National Institutes of Health* (PUBMED) e *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL). A escolha foi motivada por tais fontes possuírem publicações nacionais e internacionais de impacto, amplitude do espectro de busca e diversidade de periódicos indexados.

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados, estudos quase-experimentais e observacionais disponíveis na íntegra, de pessoas com feridas tumorais fétidas com idade ≥ 18 anos, tratadas com metronidazol para controlar, reduzir e/ou eliminar o mau odor. Os estudos com delineamento dúbio foram excluídos.

O processo de seleção dos estudos foi conduzido por meio do *checklist* do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁸⁾. Ressalta-se que todo o processo de busca, seleção e catalogação preliminar das publicações foi realizado por dois pesquisadores independentes, em que se identificaram os potenciais estudos primários. Nesse processo, os estudos passaram por três filtros para seleção e avaliação. O primeiro filtro, seleção das publicações relevantes, onde foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão; o segundo: seleção das publicações a partir dos critérios de qualidade; e o terceiro: seleção dos dados relevantes.

Para avaliar a qualidade dos ensaios clínicos randomizados, utilizou-se a Escala de Jadad, que consiste em três itens⁹⁾ diretamente relacionados à redução de viés da pesquisa (randomização, cegamento e destino de todos os participantes), somando até 5 pontos. Estudos em que o escore soma abaixo de 3 pontos foram excluídos por serem classificados como

de má qualidade.

Para os estudos quase-experimentais, a acurácia foi realizada por meio da lista de verificação de medição de qualidade estabelecida¹⁰⁾. O questionário contém 27 perguntas “sim” ou “não” ou “incapaz de determinar” divididas em cinco seções, somando 1. Qualidade do estudo (10 itens) - qualidade global do estudo; 2. Validade externa (3 itens) - capacidade de generalizar os resultados do estudo; 3. Estudo de viés (7 itens) - para avaliar o viés na intervenção e medida (s) de desfecho; 4. Confusão e viés de seleção (6 itens) - para determinar o viés da amostragem ou atribuição do grupo; e 5. Poder do estudo (1 itens) - para determinar se os achados são devido ao acaso. O ponto de corte utilizado para considerar o estudo de boa qualidade deve ser superior a 50,0% da pontuação máxima.

Para avaliação dos estudos observacionais (relato de caso, série de caso e coorte) utilizou-se o *checklist Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (STROBE), no qual cada item recebeu uma pontuação de 0 e 1 (0 – não relatado e 1 – relatado)¹¹⁾. Considerou-se como ponto de corte artigos que atingiram 50,0% dos critérios. Nessa etapa, dois pesquisadores independentes avaliaram os estudos selecionados no primeiro filtro. Após avaliação foi realizado o consenso. Dados divergentes foram resolvidos baseados nos elementos do protocolo, o que promoveu maior acurácia e evitou vieses.

Após a aplicação do primeiro filtro (seleção das publicações relevantes), até julho de 2017, foram identificadas 2078 referências potencialmente relevantes. A partir da aplicação de filtros das próprias bases e da triagem de avaliação do título e resumo com o objetivo de descartar artigos irrelevantes, foram identificados e removidos 1948 artigos. As 130 publicações selecionadas foram submetidas por uma triagem dos critérios de inclusão quanto aos tipos dos estudos selecionados, sendo eliminadas 117 publicações. Ao final da triagem obtiveram-se 13 artigos selecionados, entre os quais, três estavam repetidos, restando dez estudos para aplicação dos testes de qualidade (Figura 1).

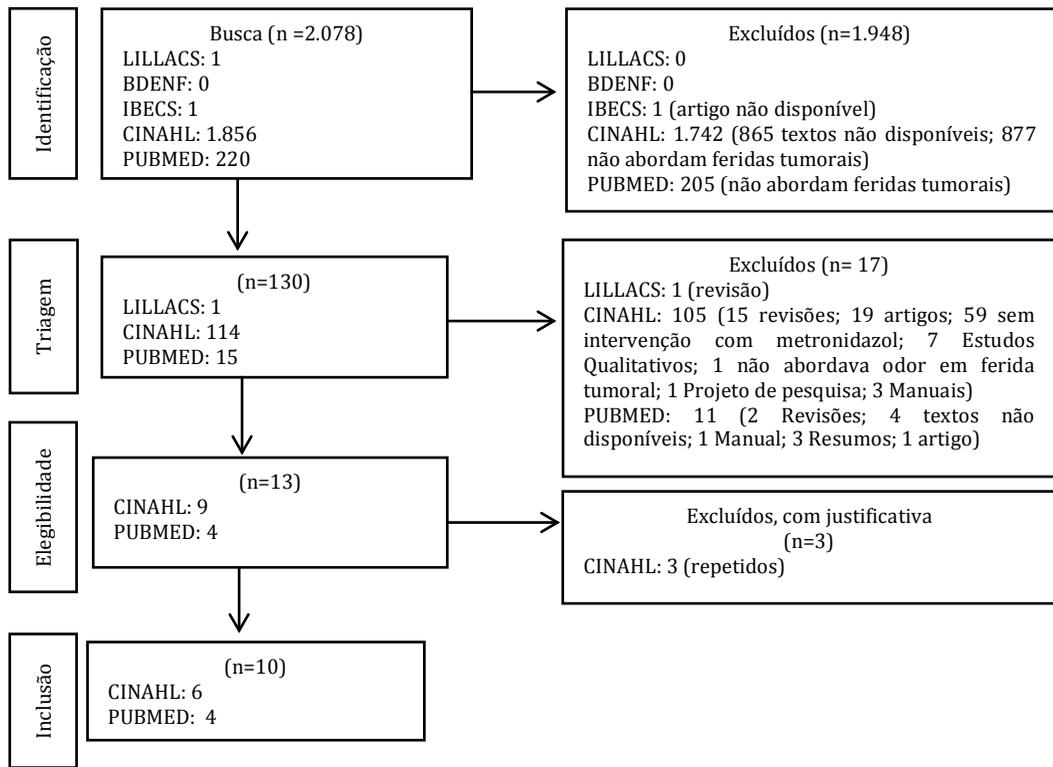


Figura 1 – Fluxograma da seleção das publicações para a revisão integrativa, baseado no modelo PRISMA

Resultados

A seguir, apresenta-se a Figura 2 com a categorização dos achados sobre o tipo de estudo, o método (amostra, tipo tumoral, local, apresentação do metronidazol, duração do tratamento), as principais conclusões dos autores, o nível de evidência e o instrumento empregado para avaliar a qualidade.

Entre os artigos analisados, identificou-se que oito estudos são observacionais (80,0%)⁽¹²⁻¹⁹⁾, dos quais seis são relatos de casos (60,0%)^(12-15,18-19), um estudo de série de casos (10,0%)⁽¹⁷⁾ e uma Coorte (10,0%)⁽²⁰⁾; dois são estudos experimentais (20,0%)^(4,15); um quase-experimento (10,0%)⁽¹⁵⁾; e um ensaio clínico controlado e randomizado (10,0%)⁽⁴⁾. Observa-se o predomínio de estudos norte-americanos, com quatro estudos (40,0%)⁽¹⁴⁻¹⁷⁾, seguido por dois estudos brasileiros (20,0%)⁽¹²⁻¹³⁾, dois japoneses (20,0%)^(4,17), um canadense (10,0%)⁽¹⁸⁾ e um britânico (10,0%)⁽¹⁹⁾.

Os estudos apresentaram sete formas farmacêuticas diferentes do metronidazol: creme vaginal⁽¹²⁾, injetável⁽¹³⁾, em pó⁽¹⁸⁾, comprimidos⁽¹⁹⁾, 1% solução salina⁽¹⁴⁾, gel a 0,75%^(4,16,20) e gel a 0,80%⁽¹⁷⁾. A forma de administração mais utilizada foi a via tópica em oito estudos (80,0%)^(4,12,14-19) e dois com a via sistêmica (20,0%)^(13,20). A preparação em gel a 0,75% foi a mais utilizada e evidenciada em três estudos (30,0%)^(4,16,20).

Em seguida, na apresentação em comprimidos em duas pesquisas (20,0%)^(15,19), observou-se a administração do comprimido em duas formas: a primeira realizada por via oral (uso sistêmico)⁽¹⁹⁾ e a segunda por comprimidos macerados sendo administrados diretamente na lesão (tópico)⁽¹⁵⁾. Um estudo utilizou a forma de creme vaginal diretamente em uma lesão localizada na face e obteve resultado satisfatório⁽¹²⁾. A solução salina a 1% foi administrada via oral para se realizar o bochecho da preparação, pois a lesão tumoral encontrava-se em cavidade oral⁽¹⁴⁾.

Tipo de estudo/Amostra/Neoplasia/Local/Apresentação do Metronidazol/Duração do tratamento/Desfecho/ Instrumentos: Escalas ⁽⁹⁻¹⁰⁾ / STROBE ⁽¹¹⁾
Relato de Caso. Amostra: 1 paciente. Neoplasia: Carcinoma Basocelular Terebrante. Local: Face. Apresentação: Creme Vaginal. Duração: não relatado. Desfecho: Percebeu-se a redução do Grau de odor ⁽¹²⁾ . Instrumento ⁽¹¹⁾ : 54,0%.
Relato de caso. Amostra: 1 paciente. Neoplasia: Carcinoma Ductal invasivo Grau II. Local: Mama esquerda. Apresentação: Intravenosa. Duração: não relatado. Desfecho: Redução do odor de Grau III para Grau I ⁽¹³⁾ . Instrumento ⁽¹¹⁾ : 59,0%.
Relato de Caso. Amostra: 1 paciente. Neoplasia: Carcinoma de células escamosas. Local: Cavidade oral esquerda. Apresentação: Solução salina com Metronidazol a 1%. Duração: 7 dias. Desfecho: Redução drástica do Grau de odor, apontando a solução de Metronidazol como opção efetiva para o tratamento de sintomas de carcinoma oral ⁽¹⁴⁾ . Instrumento ⁽¹¹⁾ : 50,0%.
Relato de Caso. Amostra: 1 paciente. Neoplasia: não relatado. Local: Mama direita. Apresentação: Aplicação tópica no leito da lesão de comprimidos de 250 e 500 mg macerados. Duração: não relatado. Desfecho: Paciente observou redução do nível de odor, o que aumentou a qualidade de vida, proporcionando o retorno das atividades sociais ⁽¹⁵⁾ . Instrumento ⁽¹⁰⁾ : 50,0%.
Quase-experimento. Amostra: 20 pacientes. Neoplasia: 13 neoplasias mamárias, 1 carcinoma oral, 1 carcinoma de células basais, 1 carcinoma de próstata, 1 úlcera de marjolin, 1 Sarcoma, 1 carcinoma de língua, 1 carcinoma metastático. Local: mama, cavidade oral, língua, próstata, membros inferiores. Apresentação: Metronidazol gel 0,75% no local da lesão. Duração: 14 dias. Desfecho: 64,0% dos pacientes classificaram o odor de suas lesões como moderado ou extremamente agressivo antes do tratamento. No 14º dia a porcentagem era de 4,0%. O metronidazol foi eficaz no tratamento de mau odor em lesões neoplásicas ⁽²⁰⁾ . Instrumento ⁽¹⁰⁾ : 55,0%.
Coorte. Amostra: 13 pacientes. Neoplasia: Carcinoma de células escamosas (11); Adenocarcinoma (1); Carcinoma de pequenas células (1). Local: Cervix (10); Vulva (3). Apresentação: Metronidazol gel 0,75% no local da lesão. Duração: 7 dias. Desfecho: 11 dos 13 pacientes do estudo relataram redução do odor em 1 ou 2 Graduações após o tratamento ⁽¹⁶⁾ . Instrumento ⁽¹¹⁾ : 68,0%.
Série de Casos. Amostra: 5 pacientes. Neoplasia: não relatado. Local: Mama. Apresentação: Metronidazol Gel 0,8% no local da lesão. Duração: Contínuo. Desfecho: O odor desapareceu em 4 pacientes em média de 4 dias após o início do tratamento ⁽¹⁷⁾ . Instrumento ⁽¹¹⁾ : 63,0%.
Relato de Caso. Amostra: 1 paciente. Neoplasia: Carcinoma de Células Escamosas. Local: Abdômen. Apresentação: Metronidazol em pó aplicado diretamente no leito da lesão. Duração: não relatado. Desfecho: Obteve-se eliminação do odor na maior parte do tempo ⁽¹⁸⁾ . Instrumento ⁽¹¹⁾ : 50,0%.
Ensaio Clínico Controlado e Randomizado. Amostra: 21 pacientes. Neoplasia: Neoplasia Mamária Estágio IV (16); Estágio III (5). Local: Lesão em Mamas. Apresentação: Metronidazol Gel 0,75%. Duração: 14 dias. Desfecho: Os pesquisadores avaliaram a melhora do mau odor em 95,2% (20/21) dos pacientes ⁽⁴⁾ . Instrumento ⁽⁹⁾ : 3.
Relato de Caso. Amostra: 1 paciente. Neoplasia: Carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado. Local: Ânus. Apresentação: Metronidazol via oral 400mg 3x ao dia do 1º ao 10º dia e 200mg 2x ao dia em diante. Duração: tratamento contínuo. Desfecho: Controle do odor foi alcançado pelo tratamento com metronidazol ⁽¹⁹⁾ . Instrumento ⁽¹¹⁾ : 59,0%.

Figura 2 – Caracterização dos estudos com base no código do artigo, tipo de estudo, amostra, neoplasia, local, apresentação do metronidazol, duração do tratamento, desfecho e instrumento de avaliação de qualidade

Discussão

Destaca-se como limitação a heterogeneidade entre os estudos, no que se refere ao público-alvo e diferentes modos de aplicação da intervenção, o que impossibilitou a análise comparativa entre seus resultados.

De acordo com a análise da qualidade dos estudos encontrados, nota-se grande quantidade de artigos com baixa evidência científica, segundo as escalas internacionais de avaliação, por falta de grupo controle, cegamento e/ou randomização. Há pouca produção científica nessa área, evidenciada pela escassez de ensaios clínicos controlados e randomizados para avaliar com maior rigor a efetividade do metronidazol no controle/redução do mau odor de feridas tumorais.

Nas publicações analisadas, observou-se que no Brasil, o metronidazol está disponível nas formas de creme vaginal (8% - 400mg/5g e 10% - 500mg/5g), suspensão oral (40mg/ml), tablete/comprimidos (250mg ou 400mg) ou solução parenteral (0,5%)⁽²⁾. Não foram encontrados estudos sobre qual via de administração é mais efetiva, o que permite aos pesquisadores avaliarem a opção mais adequada ao paciente. Um estudo considerou impróprio o uso da via tópica pela grande quantidade de exsudato presente na lesão, o que poderia reduzir a eficácia de absorção no tecido⁽¹⁹⁾. Porém, um ensaio clínico⁽⁴⁾ avaliou a biodisponibilidade do metronidazol gel 0,75% e concluiu que o nível de exposição sistêmica de ≤ 30g diárias não excedeu o nível de exposição de 250mg de metronidazol tomado via oral em dose única.

Para os casos de via tópica, todos os estudos mencionaram a necessidade de realizar a limpeza prévia da lesão com solução salina em jato para a retirada de exsudato e de tecido necrótico que pode ser removido mecanicamente para, em seguida, proceder com a aplicação tópica do metronidazol^(4,12,14-19). Nenhum estudo relatou as condições de armazenamento do metronidazol e, apenas um⁽²⁰⁾, fez análise dos tubos utilizados a fim detectar contaminação.

Quanto à duração do tratamento, em qua-

tro (40,0%) estudos não foram encontrados relatos^(12-13,15,18), dois (20,0%)^(14,16) realizaram o tratamento por sete dias, outros dois (20,0%)^(4,20) por 14 dias e, por fim, dois (20,0%)^(17,19) realizaram o tratamento de forma contínua. Um estudo⁽¹⁷⁾ acompanhou a aplicação de metronidazol gel 0,8% por 131 dias em um paciente e não foram relatados efeitos colaterais. Não foram observados efeitos colaterais devido ao uso contínuo em nenhum dos estudos.

Quanto ao método para medição do odor e avaliação do efeito do uso de metronidazol, cinco estudos (50,0%) não apresentaram escala para graduação do nível de odor, apenas relatos de melhoras por parte do paciente e da equipe que realizou acompanhamento do estudo e/ou paciente^(12,14-15,18-19); quatro (40,0%) realizaram a medição do nível de odor por meio de escalas de própria autoria, com diferentes níveis de graduação^(4,15-17); e apenas um (10,0%), utilizou referências da literatura para utilizar uma escala de odor⁽¹³⁾.

Um estudo realizado no ano 2000 considerou o relato de pacientes quanto à evolução do odor e a avaliação por meio de uma escala. Dos 13 pacientes pesquisados, seis (46,0%) relataram continuar com odor nas lesões, porém quando foram solicitados a avaliar o grau de odor por meio de uma escala, 11 pacientes (85,0%) relataram melhora em uma ou duas graduações em uma escala de quatro graduações⁽¹⁶⁾.

Além disso, em seis estudos (60,0%) foram avaliados somente o relato dos pacientes^(12-15,18-19) e os demais tiveram a avaliação do grau de odor realizada pelo paciente e mais de um avaliador que variou entre os pesquisadores e a equipe de assistência do paciente^(4,15-17).

Todos os estudos relatam que o metronidazol é uma ferramenta eficaz no controle e/ou eliminação do odor em feridas neoplásicas em diferentes apresentações e concentrações. A taxa média de sucesso no tratamento de odores em todos os estudos eleitos é de 95,6%, alcançada pela razão entre o total de sucessos no tratamento obtido nos estudos com o total de amostras de todos os estudos. Três estudos^(4,15,17) associam o surgimento do mal odor com o crescimento de

bactérias anaeróbias sensíveis ao uso de metronidazol. Porém, em um estudo⁽¹⁶⁾ realizado com pacientes com tumores no trato reprodutivo, a associação entre bactérias anaeróbias e mau odor é inconclusiva.

Não foi encontrada qual duração do tratamento é a mais indicada, porém em dois estudos^(4,15) em que o tratamento foi realizado por 14 dias, observou-se significativa melhora das taxas de redução do odor, quando comparados ao 7º dia de acompanhamento. Contudo, há relatos de retorno do odor quando o tratamento é descontinuado⁽¹⁹⁾ e nenhum estudo realizou seguimento dos pacientes em intervalos maiores do que 14 dias.

Quanto à segurança do uso da medicação, apenas três relatos de eventos adversos foram associados diretamente com o uso de metronidazol^(4,15). Houve também perda de seguimento e exclusão de participantes dos estudos, mas nenhum desses casos teve relação direta com os efeitos colaterais do metronidazol.

Este estudo pode contribuir para o cuidado clínico de enfermagem a pacientes que sofrem com o mau odor em feridas tumorais e instigar ao enfermeiro a realização de estudos de intervenção com maior nível de evidência.

Conclusão

As evidências apontam o metronidazol como seguro e eficaz no controle de odores em feridas tumorais, porém não há consenso sobre as formas de apresentação e vias de administração mais efetivas. A maioria dos estudos associa o surgimento de mau odor com o crescimento de bactérias anaeróbias no tecido tumoral.

Colaborações

Barreto AM e Marques ADB contribuíram na concepção e projeto, análise, interpretação dos dados, redação do artigo, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publi-

cada. Cestari VRF, Cavalcante RC e Moreira TMM contribuíram com a revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada.

Referências

1. Tilley C, Lipson J, Ramos M. palliative wound care for malignant fungating wounds: holistic considerations at end-of-life. *Nurs Clin North Am.* 2016; 51(3):513-31. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnur.2016.05.006>
2. Tamai N, Mugita Y, Ikeda M, Sanada H. The relationship between malignant wound status and pain in breast cancer patients. *Eur J Oncol Nurs.* 2016; 24:8-12. doi: [10.1016/j.ejon.2016.05.004](http://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2016.05.004)
3. Probst S, Arber A, Faithfull S. Malignant fungating wounds – the meaning of living in an unbounded body. *Eur J Oncol Nurs.* 2013; 17(1):38-45. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2012.02.001>
4. Watanabe K, Shimo A, Tsugawa K, Tokuda Y, Yamauchi H, Miyai E, et al. Safe and effective deodorization of malodorous fungating tumors using topical metronidazole 0.75% gel (GK567): a multicenter, open-label, phase III study. *Support Care Cancer.* 2016; 24(6):2583-90. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-015-3067-0>
5. Castro DLV, Santos VLGG. Controlling wound odor with metronidazole: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP.* 2015; 49(5):858-63. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420150000500021>
6. Romero-Collado A. Cuidados domiciliarios de enfermería a una mujer con una herida neoplásica en el ámbito de la atención primaria de la salud. *Enferm Clín.* 2012; 22(2):100-4. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.enfcli.2011.05.007>
7. Galvão TF, Preira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol Serv Saúde.* 2014; 23(1):183-4. doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000100018>
8. Galvão TF, Pansini TSA, Harrad D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde.* 2015; 24(2):335-42. doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>

9. Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17(1):1-12. doi: [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4)
10. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998; 52:377-84. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jech.52.6.377>
11. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saúde Pública*. 2010; 44(3):559-65. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>
12. Agra G, Gouveia BLA, Sousa ATO, Costa MML, Oliveira SHS, Soares MJG. Nursing palliative care in patient with terebrating basal cell carcinoma: a case study. *Rev Enferm UFPE on line [Internet]*. 2015 [cited 2017 July 14]; 9(11):9873-81. Available from: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/download/10781/11929>
13. Agra G, Xavier VMA, Gouveia BLA, Andrade LL, Oliveira SHS, Costa ML. Nursing care to patient with breast fungating malignant wound: case study. *Rev Enferm UFPE on line [Internet]*. 2015 [cited 2017 July 14]; 9(6):8295-303. Available from: http://www.revista.ufpe.br/revistaenfermagem/index.php/revista/article/view/7752/pdf_8028
14. Aiken K. Managing tissue necrosis associated with oral carcinoma. *Clin J Oncol Nurs*. 2004; 8(4):408-9. doi: <https://doi.org/10.1188/04.CJON.408-409>
15. Bauer C, Gerlach MA, Doughty D. Options in practice: care of metastatic skin lesions [editorial]. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2000; 27(4):247-51. doi: [10.1067/mjw.2000.107985](https://doi.org/10.1067/mjw.2000.107985)
16. Von Gruenigen VE, Coleman RL, Li AJ, Heard MC, Miller DS, Hemsell DL. Bacteriology and treatment of malodorous lower reproductive tract in gynecologic cancer patients. *Obstet Gynecol [Internet]*. 2000 [cited 2017 Oct 31]; 96(1):23-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10862836>
17. Kuge S, Tokuda Y, Ohta M, Okumura A, Kubota M, Ninomiya S, et al. Use of metronidazole gel to control malodor in advanced and recurrent breast cancer. *Jpn J Clin Oncol [Internet]*. 1996 [cited 2017 Oct 31]; 26(4):207-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8765176>
18. O'Brien C. Malignant wounds: managing odour. *Can Fam Physician [Internet]*. 2012 [cited 2017 Oct 31]; 58(3):272-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303648/>
19. West D. A palliative approach to the management of malodour from malignant fungating tumors. *Int J Palliat Nurs*. 2007; 13(3):137-42. doi: <http://dx.doi.org/10.12968/ijpn.2007.13.3.23276>
20. Finlay IG, Bowszyc J, Ramlau C, Gwiedzinski Z. The effect of topical 0.75% metronidazole gel on malodorous cutaneous ulcers. *J Pain Symptom Manage*. 1996; 11(3):158-62. doi: [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(95\)00164-6](https://doi.org/10.1016/0885-3924(95)00164-6)