

EFETIVIDADE DO METRONIDAZOL TÓPICO E/OU SISTÊMICO NO CONTROLE DO MAU ODOR DE TUMORES MALIGNOS FÉTIDOS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Effectiveness of topical and/or systemic metronidazole in the control of bad odor from fetid malignant tumors: systematic review

 Juliana Massote Caldeira Brant^a,  Laryssa Hillary Teodora da Silva^a

RESUMO

Introdução: Tumores fétidos são uma complicação devastadora do câncer e causam muito desconforto e isolamento para o paciente. Eles geralmente se desenvolvem nos últimos seis meses de vida e são muito difíceis de tratar com sucesso. O objetivo desta revisão sistemática foi analisar as evidências da efetividade do metronidazol tópico e/ou sistêmico no tratamento de mau odor em feridas tumorais malignas. **Resultados:** Foram encontrados inicialmente 62 artigos, e destes, apenas 4 artigos na íntegra contemplaram os critérios de inclusão. Dois deles foram ensaios clínicos, sendo 1 duplo-cego, randomizado e 1, não controlado de fase III. Um artigo foi retrospectivo com coleta de dados de 10 anos e 1 foi de coorte prospectivo. Destes, 3 analisaram a eficácia do tratamento de tumores malignos com mau odor com o uso de metronidazol tópico e apenas 1 comparou o uso de metronidazol tópico com sistêmico. **Discussão:** Um fator que contribui para o mau odor não ser controlado de forma adequada, diz respeito a falta de protocolos padronizados para tal. Ao longo dos anos, estudiosos no assunto, tentam encontrar intervenções acessíveis e eficazes para reduzir as graves recorrências do mau odor em feridas necróticas. **Conclusão:** Tanto a via tópica quanto à sistêmica demonstram ser eficazes no controle do mau odor. Os resultados desta revisão destacam a falta de pesquisa nesta área com pouca evidência para direcionar a prática clínica no tratamento dessas lesões. Outros estudos se fazem necessários, para se estabelecer protocolos mais efetivos no controle desta condição angustiante, vivenciada por alguns pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Metronidazol. Odorantes. Neoplasias.

ABSTRACT

Introduction: Fetid tumors are a devastating complication of cancer and cause much discomfort and patient isolation. They usually develop themselves in the last six months of life and they are very difficult to be successfully treated. The aim of this systematic review was to analyze the evidence on the effectiveness of topical and/or systemic metronidazole for the treatment of bad odor in malignant tumor wounds. **Results:** Sixty-two articles were initially found, and of these, only 4 articles met the inclusion criteria. Two of them were clinical trials, being 1 double-blind, randomized and 1 non-controlled phase III studies. One study was retrospective with a 10-years data collection period and 1 was a cohort prospective study. Of these, 3 analyzed the efficacy of treating malignant tumors with a bad odor using topical metronidazole and only 1 compared the use of topical and systemic metronidazole. **Discussion:** A factor that contributes to the bad odor not being properly controlled is the lack of standardized protocols. Over the years, studies have tried to find affordable and effective interventions to reduce serious recurrences of bad odor in necrotic wounds. **Conclusion:** Both topical and systemic routes have been shown to be effective in controlling bad odor. The results of this systematic review highlight the lack of research in this area with little evidence to guide clinical practice in the treatment of these injuries. Further studies are needed to establish more effective protocols to control this distressing condition, experienced by some cancer patients.

Keywords: Metronidazole. Odorants. Neoplasms.

^aCurso de Odontologia do Centro Universitário de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Autora de correspondência: Laryssa Hillary Teodora da Silva – E-mail: laryssahillary@yahoo.com.br

Data de envio: 21/09/2020 | **Data de aceite:** 03/11/2020

INTRODUÇÃO

Tumores Fétidos (TFs) ou, como denominado em inglês, fungating tumors, são lesões cutâneas definidas como sendo úlceras extensas, entremeadas por áreas de necrose e com mau odor característico, especialmente em casos de doença avançada, sendo uma complicação devastadora do câncer. Eles geralmente se desenvolvem nos últimos seis meses de vida e são muito difíceis de tratar com sucesso, apresentando sintomas comumente associados a dor, exsudato, risco de hemorragia e mau odor, sendo extremamente angustiantes para aqueles com câncer avançado¹. Estas feridas fétidas ocorrem quando células neoplásicas malignas infiltram na pele e nos tecidos adjacentes e ao redor de vasos sanguíneos e linfáticos, através da invasão direta do tecido ou através de metástase de um tumor primário distante².

O mau odor pode trazer muito desconforto e isolamento para o paciente. Ele é descrito pelos pacientes como uma barreira à aproximação de pessoas, isolando-os do convívio social e gerando diversos problemas emocionais³.

O tratamento e cuidado de feridas malignas fétidas é essencialmente paliativo e centra-se em aliviar a dor, controlar a infecção e o mau odor da ferida, além do gerenciamento do exsudato, protegendo a pele ao redor de uma deterioração ainda maior⁴. George et al.⁴ relataram que, um dos mais difíceis sintomas a serem controlados pelos profissionais de saúde de forma adequada por protocolos, é o mau odor de feridas necróticas infectadas. Já Gethin et al.⁵, em seus estudos, avaliaram 1444 profissionais de saúde de 36 países, em que os prestadores de cuidados da saúde classificaram o mau odor como um dos aspectos mais desafiadores no cuidado de pacientes com TFs.

De forma geral, os TFs ocorrem com maior frequência na mama ou na parede torácica (39% a 62%), seguido da região de cabeça e pescoço (24% a 33,8%), costas, tronco ou abdome (1% a 3%), axila ou virilha (3% a 7%) e genitais (3% a 5%)⁶. Inexiste uma estimativa exata para a incidência de feridas tumorais necróticas mau cheirosas, 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^{3,7}.

O corpo humano contém milhões de bactérias úteis para a proteção de microrganismos causadores de doenças. No entanto, bactérias anaeróbias podem tornar-se patogênicas quando há lesão de mucosa, isquemia ou alteração do microambiente. Áreas necróticas permitem rápida proliferação de bactérias anaeróbicas criando um meio de cultura que gera o mau odor⁴.

Sabendo-se que o mau odor de TFs decorre da infecção do tecido necrótico por bactérias anaeróbicas, agentes antimicrobianos têm sido recomendados como primeira linha de intervenção para controlar o mau odor, sendo o metronidazol o mais comumente prescrito^{1,8}.

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 neoplásicas⁹.

Há atualmente uma falta de evidência, em geral, para direcionar o manejo clínico do odor da ferida e da colonização local, com uma abordagem de “tentativa e erro” mais frequentemente adotada⁵. No entanto, uma publicação da sociedade europeia de enfermagem oncológica recomenda que a limpeza de feridas e irrigação, desbridamento (não-cirúrgico) e o uso de metronidazol tópico e/ou oral, pode ajudar com a gestão eficaz dos sintomas mais angustiantes¹⁰.

Apesar do metronidazol ser um antibiótico de escolha para este tipo de tratamento, seu uso oral pode representar um problema para pacientes com câncer, pelo fato desse antibiótico poder causar náuseas e vômitos como efeito colateral deste fármaco¹¹. Por outro lado, o uso tópico, em alguns casos, demonstra ser ineficiente em tumores malignos mais profundos⁴.

Considerando a relevância deste tema com relação ao impacto positivo no âmbito psicossocial dos pacientes com a redução do mau odor nessas lesões, objetivou-se, através deste estudo, analisar as evidências da efetividade do metronidazol tópico e/ou sistêmico no tratamento de mau odor em feridas tumorais malignas.

MÉTODOS

Foi feita uma revisão sistemática com os seguintes passos: (1) elaboração da pergunta da pesquisa; (2) busca na literatura após definição das palavras chave; (3) seleção dos artigos relevantes; (4) extração dos dados; (5) síntese dos dados; (6) avaliação da qualidade da metodologia e das evidências; e (7) análise e redação da revisão sistemática.

Para formulação da pergunta de pesquisa foi realizada a estratégia PICO que consiste na identificação do P = paciente/problema, I = intervenção, C = comparação/controle, O = desfecho. Buscou-se resposta ao seguinte questionamento: o uso de metronidazol tópico e/ou sistêmico é eficaz no controle do mau odor em pessoas com feridas tumorais malignas? Dessa forma, para este estudo, temos: P: pessoas com feridas tumorais malignas com mau odor; I: aplicação de metronidazol; C: tópico e/ou sistêmico; O: controle do mau odor.

Esta revisão foi realizada por meio da base de dados PubMed, durante um período de 21 anos (1999 a 2020). A estratégia de busca foi realizada através do cruzamento dos descritores “*metronidazole*” (metronidazol) com “*odor*” (odor) e “*cancer*” (câncer).

Os critérios de inclusão para esta revisão foram: artigos originais, com acesso livre ao texto completo, publicados em inglês, que avaliassem a relação de tumores malignos com mau odor, localizados em diferentes regiões do corpo e submetidos a tratamento com metronidazol tópico e/ou sistêmico. Foram excluídos relatos de casos e artigos de revisão.

Após aplicar a estratégia de pesquisa contendo os descritores definidos, foi realizada a seleção dos artigos. No primeiro momento, os títulos foram lidos, e aqueles que claramente não atenderam os critérios de inclusão do estudo foram excluídos. Na segunda etapa, foi realizada a leitura dos resumos dos artigos selecionados e, assim como os títulos, os artigos que não atenderam claramente aos critérios de inclusão preestabelecidos foram excluídos. Finalmente, todos os estudos que não foram excluídos nestas duas primeiras etapas foram lidos na íntegra para seleção daqueles que seriam incluídos nesta revisão. Dos estudos incluídos, foram extraídos os autores, o tipo de estudo, a amostragem e os resultados obtidos.

A análise dos artigos foi realizada por apenas 1 (um) investigador e foi feita de forma descritiva, sem meta-análise e sem análise estatística. A análise estatística não foi realizada por ser tratar de um estudo com número de trabalhos e amostragens muito pequenas, gerando um resultado estatístico insatisfatório.

RESULTADOS

Após a aplicação do primeiro filtro, foram identificadas 68 referências potencialmente relevantes. A partir da aplicação de filtros da própria base de dados e da triagem da avaliação do título com o objetivo de descartar artigos irrelevantes, foram identificados e removidos 52 artigos. As 16 publicações selecionadas, foram submetidas a leitura de seus resumos e por uma triagem considerando os critérios de inclusão e exclusão, foram eliminadas 10 publicações. Ao final desta triagem, com a leitura na íntegra dos 6 artigos restantes e novamente após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, obtiveram-se 4 artigos selecionados para a revisão sistemática (Figura 1).

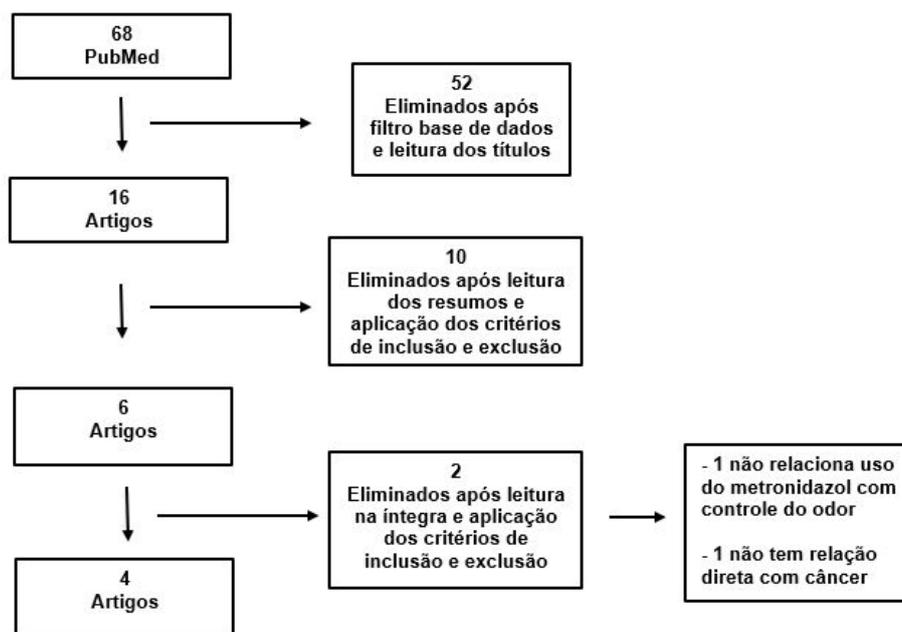


Figura 1: Fluxograma da estratégia de busca. Belo Horizonte, 2020.

Dos 4 artigos incluídos no estudo, 2 deles foram ensaios clínicos, sendo 1 deles duplo-cego, randomizado e 1, não controlado de fase III. Um artigo foi retrospectivo com coleta de dados de 10 anos e 1 foi Prospectivo, de Coorte. Destes, 3 analisaram a eficácia do tratamento de tumores malignos com mau odor com o uso de metronidazol tópico e apenas 1 comparou o uso de metronidazol tópico com o sistêmico. Dos 4 artigos, 3 deles tiveram um tamanho amostral pequeno (Tabela 1).

Tabela 1: Descrição dos artigos incluídos na revisão. Belo Horizonte, 2020.

Autores	Tipo de estudo	Amostra	Resultado	Análise crítica
Villela-Castro et al. ²	Ensaio clínico Duplo-cego Randomizado	12 pacientes tratados com solução de PHMB 0,2% e 12 com metronidazol 0,8% em TFs de diferentes regiões do corpo	O uso tópico de soluções de 0,2% de PHBM e de 0,8% de metronidazol são eficazes no controle do mau odor em tumores malignos.	- Avaliaram pacientes com tumores malignos sem correlacionar a localização e tamanho/profundidade da lesão. - Estudo feito em um único centro.
George et al. ⁴	Retrospectivo de 10 anos	179 pacientes com TFs em diferentes regiões do corpo	O metronidazol sistêmico de manutenção pode reduzir a recorrência do mau odor em TFs.	- Não estimou a resposta quantitativa ao tratamento.

Autores	Tipo de estudo	Amostra	Resultado	Análise crítica
Watanabe et al. ⁸	Ensaio clínico Não controlado Fase III	21 pacientes com câncer de mama apresentando TFs	O metronidazol gel a 0,7% controlou o mau odor em 95,2% das pacientes no 14º dia do tratamento	- Não correlacionaram o tratamento com tamanho/profundidade da lesão. - Ausência de grupo controle.
Von Gruenigen et al. ¹¹	Prospectivo de Coorte	13 pacientes tratados e 13 controles com TFs ginecológicos	A maioria dos pacientes do grupo tratado, com TFs ginecológicos, tiveram melhoria do mau odor com o uso tópico de metronidazol.	- Não correlacionaram o tratamento com a localização e tamanho/profundidade da lesão. - Menor evidência científica em relação aos outros tipos de estudo.

DISCUSSÃO

Um dos mais difíceis sintomas de controle em feridas tumorais é o mau odor. Ao contrário de outros sintomas, mesmo em condições de recursos adequados, o mau odor em tumores malignos não controlado pode causar constrangimento, isolamento, culpa e repulsão. Um fator que contribui para o mau odor não ser controlado de forma adequada, diz respeito a falta de protocolos padronizados para tal. Ao longo dos anos, estudiosos no assunto, tentam encontrar intervenções acessíveis e eficazes para reduzir as graves recorrências do mau odor em feridas necróticas. Este é um problema para muitos serviços de cuidados paliativos em saúde no mundo em desenvolvimento⁴.

Villela-Castro et al.², através de ensaio clínico duplo-cego, randomizado, compararam os efeitos do uso tópico de solução de polihexametileno biguaneto (PHMB) a 0,2% com solução de metronidazol tópico a 0,8%, em 24 pacientes alocados de forma aleatória, apresentando cânceres necróticos mau cheirosos, em diferentes localizações do corpo. Os pacientes incluídos na pesquisa foram avaliados no dia do início do tratamento (dia 0) e após 4 e 8 dias subsequentes, com o intuito de analisar possíveis mudanças na intensidade do odor, utilizando como instrumento de avaliação, uma escala elaborada pelos próprios autores, pré-testada e revisada, com base no feedback dos participantes. Os resultados deste estudo comprovaram que no dia 0, o odor foi detectado por todos os membros da equipe ao se aproximar dos pacientes. Dos 24 pacientes, 20 (83,3%) tiveram um controle do odor no dia 4 e os 4 restantes (16,7%) no dia 8, sem diferença significativa entre o desempenho do PHMB em relação ao metronidazol em nenhuma fase do estudo, demonstrando que o metronidazol tópico foi eficaz no controle do mau odor nessas lesões. Esses resultados corroboram com outros estudos que analisaram a eficácia do metronidazol tópico no controle de feridas malignas mau cheirosas¹²⁻¹⁷.

Watanabe et al.⁸ analisaram a eficácia e segurança do uso tópico do metronidazol gel a 0,7% para controle do mau odor em tumores malignos infectados por microrganismos anaeróbicos, através de um estudo multicêntrico, não controlado, de fase III, incluindo mulheres com idade igual ou superior a 20 anos, com cânceres de mama com mau odor, utilizando uma escala de 0 a 4, onde 0 (sem odor) e 4 (cheiro extremamente forte), com base na avaliação do investigador. Vinte e uma pacientes foram incluídas neste estudo e subme-

tidas a aplicação tópica, 2x/dia durante 14 dias, do metronidazol gel a 0,7%. O sucesso do tratamento foi definido quando o investigador avaliou o mau odor numa escala de 0 a 1 no 14.º dia. Já a satisfação das pacientes foi avaliada através de um questionário de satisfação. Das 21 pacientes incluídas neste estudo, 20 (95,2%) delas atingiram a taxa de sucesso no 14.º dia. A satisfação das pacientes alcançou uma melhora moderada a efetiva em 15 das 21 (71,4%) pacientes questionadas.

Von Gruenigen et al.¹¹ analisaram, através de um estudo prospectivo de coorte, culturas tumorais anaeróbias e aeróbias obtidas de 13 pacientes (grupo tratado) com cânceres ginecológicos com mau odor e 13 pacientes (grupo controle) com cânceres ginecológicos sem mau odor. Todas as 13 pacientes com cânceres com mau odor foram tratadas com metronidazol tópico durante 7 dias. Questionários de avaliação de odor foram coletados diariamente no grupo tratado. O odor foi classificado numa escala de 0 a 3, sendo 0 (odor ausente) e 3 (odor intolerável). Foi avaliada pelo questionário de avaliação funcional do câncer a qualidade de vida dessas pacientes antes e após o tratamento. O câncer de colo uterino foi o local primário mais comum e representou 81% dos cânceres ginecológicos com mau odor, seguido da vulva (11%) e da vagina (8%). Onze de 13 pacientes classificaram a melhora por 1 ou 2 escalas. A pontuação mediana no 1.º dia do estudo era de 3 e no 7.º dia foi para 1. Em geral, 54% dos pacientes relataram redução significativa do odor após a terapia com o metronidazol tópico.

No entanto, vale ressaltar que, apesar desses estudos serem bem desenhados, eles apresentam limitações no que diz respeito ao pequeno tamanho amostral e por não compararem a localização e tamanho/profundidade desses tumores, com a intensidade do mau odor. George et al.⁴ relataram que cânceres de cabeça e pescoço e de colo uterino são significativamente mais propensos a ter feridas necróticas mais profundas e portanto, com mau odor mais intenso do que os outros tipos de cânceres e que, os com feridas mais profundas, são menos susceptíveis a ação do metronidazol tópico, pelo fato do metronidazol oral ser mais biodisponível do que a administração tópica. Apesar dos estudos de Von Gruenigen et al.¹¹ relatarem que 81% dos cânceres ginecológicos do grupo tratado serem em colo uterino, eles não correlacionaram os resultados obtidos com a localização, nem o tamanho/profundidade das lesões malignas.

Outra limitação é que, estes estudos, não utilizaram uma ferramenta validada para medir a intensidade do odor, o que pode afetar a qualidade da avaliação. Gethin et al.⁵ relataram que menos de 5% dos estudos em cuidados com feridas mau cheirosas pontuam a gravidade do mau odor. George et al.⁴ sugerem a importância de se estudar este assunto utilizando uma escala de medida validada. Entretanto, Villela-Castro et al.² relataram que, após cuidadosa revisão de literatura, não encontraram nenhum instrumento validado que atendesse às necessidades deste estudo.

George et al.⁴ analisaram 179 pacientes, através de coleta de dados, em um estudo retrospectivo de 10 anos, o uso do metronidazol para tratamento do mau odor em cânceres necróticos, comparando o tratamento com metronidazol tópico, oral intermitente e oral de manutenção, com o número de visitas feitas pelo paciente em uma unidade de serviço na Índia, e propuseram um protocolo de uso deste medicamento, além de uma escala de avaliação da intensidade do mau odor em feridas necróticas. Em síntese, os resultados demonstraram que, ao longo dos 10 anos, houve um aumento significativo no uso do metronidazol oral de manutenção de 200mg 1x/dia (0% em 2003-2004 *versus* 93% em 2011); uma redução no uso do metronidazol tópico (97% *versus* 55%) e uma redução na proporção de visitas documentadas por queixa do mau odor (12,5% das visitas por paciente *versus* 1,5%). Além disso, os autores avaliaram que o mau odor foi melhor controlado durante o período em que o metronidazol de baixa dose foi administrado, do que quando em usos intermitentes ou dose padrão (400mg 3x/dia durante 7 dias). Eles justificaram que, uma vez que o câncer muda o microambiente, os microrganismos anaeróbios se proliferam. Por sua vez, enzimas hidrolíticas destroem os tecidos, liberando descarga de mau odor do tecido necrótico, o que atua como um gatilho

para mais alteração do microambiente. Daí o porquê de o metronidazol oral de manutenção ser mais efetivo. Uma grande limitação deste estudo foi que, assim como os outros estudos discutidos neste trabalho, não houve a utilização de nenhuma ferramenta validada para mensurar a intensidade do mau odor. Obviamente, neste caso, esta limitação se deu, por ser este um estudo retrospectivo e devido a isto, não foi possível estimar a prevalência do mau odor na população de estudo, nem a resposta quantitativa ao tratamento. Outra limitação, é que os autores não tiveram como avaliar os efeitos colaterais do fármaco em diferentes doses. Os autores sugerem a necessidade de um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, comparando o tratamento completo seguido de uso do metronidazol oral de manutenção, com o metronidazol tópico ou placebo, avaliando-se o mau odor, utilizando uma escala validada e analisando a intensidade do mau odor regularmente quando nas intervenções do estudo. Como análises secundárias, os autores também sugerem avaliar os fatores relacionados com as drogas (adesão ao tratamento, consumo de álcool associado, efeitos colaterais); fatores relacionados ao desfecho da doença (incidência de fístulas necróticas, abscessos, sepse e sobrevida); além de métodos qualitativos, para compreender a experiência subjetiva dos pacientes, cuidadores e outros prestadores à saúde.

Baseado nos estudos acima, parece que tanto o tratamento sistêmico, quanto o tópico são efetivos para o controle do mau odor em tumores fétidos^{2,4,8,11}. Entretanto, deve-se considerar que em determinadas situações, como em feridas mais profundas, o metronidazol sistêmico parece se mostrar mais efetivo⁴. Portanto, sugere-se que a localização/profundidade da lesão, como visto nos estudos de George et al.⁴, pode ser um fator importante para definição do melhor tratamento.

CONCLUSÃO

Há evidências de que o metronidazol possui ação eficaz para controle do mau odor em tumores malignos fétidos. Tanto a via tópica quanto à sistêmica demonstram ser eficazes no controle do mau odor. Entretanto, parece que a escolha da melhor via de administração deva considerar as características do tumor (localização, tipo, tamanho/profundidade), bem como as características relacionadas ao paciente (tolerância ao tratamento). Os resultados desta revisão destacam a falta de pesquisa nesta área para direcionar a prática clínica no tratamento de tumores malignos fétidos com o uso de antibióticos tópicos e/ou sistêmicos. Outros estudos se fazem necessários, para se estabelecer protocolos mais efetivos no controle desta condição tão angustiante, vivenciada por alguns pacientes oncológicos.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Ramasubbu DA, Smith V, Hayden F, Cronin P. Systemic antibiotics for treating malignant wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug; 8(8):CD011609.
2. Villela-Castro DL, Santos VLCC, Woo K. Polyhexanide Versus Metronidazole for Odor Management in Malignant (Fungating) Wounds: A Double-Blinded, Randomized, Clinical Trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2018 Sep-Oct;45(5):413-18.

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.
4. George R, Prasoon TS, Kandasamy R, Cherian R, Celine T, Jeba J, et al. Improving malodour management in advanced cancer: a 10-year retrospective study of topical, oral and maintenance metronidazole. *BMJ Support Palliat Care*. 2017 Sep;7(3):286-91.
5. Gethin G, Grocott P, Probst S, Clarke E. Current practice in the management of wound odour: na international survey. *Int J Nurs Stud*. 2014;51(6):865-74.
6. McDonald A, Lesage P. Palliative management of pressure ulcers and malignant wounds in patients with advanced illness. *J Palliat Med*. 2006; 9(2):285-95.
7. Seaman S. Management of malignant fungating wounds in advanced cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2006;22(3):185-93.
8. Watanabe K, Shimo A, Tsugawa K, Tokuda Y, Yamauchi H, Miyai E, et al. Safe and effective deodorization of malodorous fungating using topical metronidazole 0,75% gel (GK567): a multicenter, open-label, phase III study (RDT.07.SRE.27013). *Support Care Cancer*. 2016 Jun; 24(6):2583-90.
9. Castro DLV, Santos VLCC. Controlling wound odor with metronidazole: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP*. 2015;49(5):858-63.
10. European Oncology Nursing Society. EONS recommendations for the care of patients with malignant fungating wounds. London: Harris DPI; 2015.
11. Von Gruenigen V, Coleman R, Li A, Heard M, Miller D, Hemsell D. Bacteriology and treatment of malodorous lower reproductive tract in gynecologic cancer patients. *Obstet Gynecol*. 2000 Jul;96(1):23-7.
12. Ashford R, Plant G, Maher J, Pickering D, Coe M, Drury A, et al. Metronidazole in smelly tumours. *Lancet*. 1980;1(8173):874-75.
13. Ashford R, Plant G, Maher J, Teare L. Double-blind trial of metronidazole in malodorous ulcerating tumours. *Lancet*. 1984;1(8388):1232-33.
14. Newman V, Allwood M, Oakes RA. The use of metronidazole gel to control the smell of malodorous lesions. *Alliat Med*. 1989;3(4):303-5.
15. Bower M, Stein R, Evans TR, Hedley A, Pert P, Coombes R. A double-blind study of the efficacy of metronidazole gel in the treatment of malodorous fungating tumours. *Eur J Cancer*. 1992;28 A(4-5):888-9.
16. 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.
17. Kuge S, Tokuda Y, Otha M, Okumura A, Kubota M, Ninomiya S, et al. Use of metronidazole gel to control malodour in advanced and recurrent breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;26(4):207-10.