



Controle do odor de feridas com metronidazol: revisão sistemática

Controlling wound odor with metronidazole: a systematic review

Control del olor de heridas con metronidazol: revisión sistemática

Diana Lima Villela de Castro^{1,2}, Vera Lúcia Conceição de Gouveia Santos³

¹ Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, São Paulo, SP, Brasil. AC Camargo Cancer Center, Gerência de Enfermagem, São Paulo, SP, Brasil.

² AC Camargo Cancer Center, Gerência de Enfermagem, São Paulo, SP, Brasil.

³ Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica, São Paulo, SP, Brasil.

ABSTRACT

Objective: Verifying the evidence of therapeutic efficacy in the topical application of metronidazole for controlling wound odor. **Methods:** A systematic literature review, according to the *Cochrane Collaboration* recommendations. **Results:** 329 articles were identified in the Cochrane, LILACS, SciELO, CINAHL and PubMed databases, with 14 of them being included in the final sample. Two of the studies were double-blind randomized clinical trial studies. **Conclusion:** The actual effectiveness of metronidazole in controlling wound odor cannot yet be evidenced due to the absence of strong evidence from studies on the subject, despite clinical practice recommending its benefits.

DESCRIPTORS

Wounds and Injuries; Deodorization; Metronidazole; Wound Infection; Review.

Autor Correspondente:

Diana Lima Villela de Castro
AC Camargo Cancer Center – A/C Gerência de
Enfermagem
Rua Prof. Antônio Prudente, 211 – Liberdade
CEP 01509-900 – São Paulo, SP, Brasil
diana.villela@accamargo.org.br

Recebido: 10/12/2014
Aprovado: 22/06/2015

INTRODUÇÃO

A colonização e a infecção bacteriana são fatores que interferem na cicatrização de feridas, especialmente em feridas crônicas. Para controlar esses fatores, os antissépticos e antibióticos tópicos são aceitos como a melhor opção para o tratamento de infecção local (em alguns casos torna-se necessária a utilização de antibióticos sistêmicos). A infecção em feridas retarda o processo cicatricial, podendo apresentar complicações sistêmicas se não controlada rapidamente⁽¹⁾.

O odor desagradável é uma preocupação frequente e angustante para pessoas com feridas infectadas, bem como para seus familiares e cuidadores. Pacientes com feridas fétidas muitas vezes experimentam isolamento social, depressão, vergonha, constrangimento e falta de apetite, fatores que podem ter um impacto negativo em sua qualidade de vida. Os enfermeiros que acompanham estes pacientes precisam enfrentar difíceis desafios clínicos ao tratar a causa e controlar os sintomas⁽²⁾.

O odor não é vivenciado apenas em pacientes sob cuidados paliativos, também é percebido em feridas crônicas de perna e úlceras por pressão. Sabe-se que a necrose na ferida contribui com o aparecimento do odor, mas não pode ser vista como causa principal de seu surgimento⁽³⁾.

Há diversos produtos disponíveis para auxiliar no controle do odor à base de prata, iodo, mel e antibióticos tópicos. Dentre os antibióticos tópicos, o metronidazol tem sido descrito como eficaz no controle do odor de feridas. O metronidazol é um derivado do nitroimidazol com ação antiprotozoária. Possui também atividade bactericida a bacilos anaeróbios gram-negativos, a todos os cocos anaeróbios e a bacilos esporulados gram-positivos. O odor pútrido é característico de infecção local por bactérias anaeróbias, o que justifica sua ação e utilização para controle de odor⁽²⁾.

Assim, objetiva-se verificar as evidências da aplicação tópica de metronidazol na eficácia terapêutica para controle de odor de feridas.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão sistemática (RS) de literatura sobre o uso do metronidazol como terapia tópica de feridas de qualquer etiologia para o controle do odor, segundo as recomendações da *Cochrane Collaboration*⁽⁴⁾. Para tanto, incluíram-se os estudos publicados nas bases de dados Cochrane, LILACS, CINAHAL, SciELO e PubMed, até dezembro de 2014. Foram utilizados descritores indexados nas bases MeSH e DeCS segundo a metodologia de busca eletrônica PICO – *Patient, Intervention, Comparison and Outcome*⁽⁴⁾:

P	“Deiscência da Ferida Operatória” OR “Ferimentos e Lesões” OR “Ferimentos Penetrantes” OR “Infecção da Ferida Operatória” OR “Cicatrização” OR “Úlcera Cutânea” OR “Úlcera por Pressão” OR “Pé Diabético” OR “Úlcera do Pé” OR “Úlcera Varicosa” OR “Úlcera da Perna” OR “Infecção dos Ferimentos” OR “Infecções Bacterianas e Micoses” OR “Infecções por Bactérias Gram-Negativas” OR “Infecções por Bactérias Gram-Positivas”
I	“Metronidazol” OR “Nitroimidazóis” OR “Anti-Infeciosos” OR “Antibacterianos”
C	Sem comparação.
O	“Neutralizadores de Odores” OR “Odores” OR “Desodorização”

Para a seleção e inclusão dos artigos na RS, definiram-se os seguintes critérios: estudos em que as feridas (humanas) foram tratadas topicamente com o metronidazol; publicados na íntegra; publicados em periódicos nacionais e internacionais indexados nas bases estabelecidas, e sem limite de idioma.

A coleta dos dados foi realizada no 1º semestre de 2015, por meio da busca eletrônica (internet) sem limite de data. Esta foi realizada em cada uma das cinco bases selecionadas. Todos os estudos recuperados, conforme a estratégia de busca, foram avaliados segundo o título e o resumo por duas pesquisadoras independentes. Mesmo nos casos em que os dados fornecidos não foram suficientes, os estudos foram incluídos na pré-seleção, evitando-se assim exclusões errôneas. Depois de obtidos na íntegra, os estudos tiveram suas referências bibliográficas também checadas, objetivando recuperar possíveis estudos ainda não verificados. Durante a leitura dos artigos na íntegra, seus dados foram coletados por meio de um instrumento específico contendo: título, revista, ano, autor principal, tipo de estudo, solução utilizada.

Os dados foram analisados em três fases:

Fase 1 – Caracterização do processo de seleção dos estudos: análise dos dados referentes ao número total de estudos recuperados por bases de dados. Após a busca nas 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 em feridas. Selecionaram-se em consenso os estudos a serem lidos na íntegra, e destes quais seriam incluídos na RS.

Fase 2 – Caracterização dos estudos incluídos: análise dos dados referentes aos estudos incluídos pelas duas pesquisadoras, como título, revista, ano, autor principal, tipo de estudo, método de aplicação, concentração do metronidazol e desfecho.

Fase 3 – Avaliação da qualidade e evidências dos estudos incluídos: os estudos foram submetidos à avaliação de sua qualidade (validade interna) segundo o STROBE – *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* para estudos observacionais⁽⁵⁾ e o CONSORT – *Consolidated Standards of Reporting Trials* para os ensaios clínicos⁽⁶⁾ (os relatos de caso não possuem avaliação de qualidade interna).

Para a avaliação por meio do STROBE, cada um dos 22 critérios recebeu pontuação de 0 a 1 (0 - descrito e 1 - não descrito). Na avaliação segundo o enunciado CONSORT, também composto por 22 itens, a pontuação foi realizada considerando 0 - não descrito, 1 - descrito parcialmente e adequado e 2 - adequado (nos casos onde não se aplica, como em ensaios clínicos não controlados, o item não foi somado). A pontuação total foi transformada em percentual para melhor avaliar os artigos. Foram considerados de boa qualidade os artigos que atingiram um percentual superior a 70%.

RESULTADOS

A busca mostrou que não houve qualquer *revisão sistemática* realizada sobre a utilização de metronidazol em feridas para controle do odor. Foram pré-selecionados 26 estudos e se excluiu um estudo realizado em animais, e 6

realizado por outras vias de administração do metronidazol (três por via oral, um por via endovenosa e dois estudos que não descreveram o método de administração), além de quatro estudos de revisão (Figura 1). Dentre as três cartas

ao editor identificadas, uma descreve um ensaio clínico randomizado, porém não há dados mínimos para a avaliação do estudo, que foi então excluído. Foi incluído no estudo 14 artigos (Quadro 1).

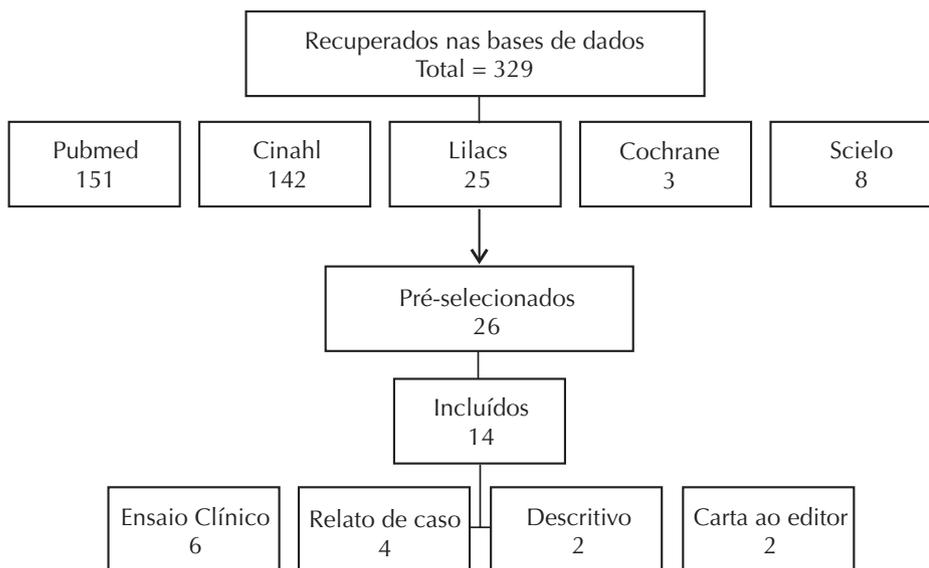


Figura 1 – Descrição da estratégia realizada para a busca e inclusão dos artigos – São Paulo, SP, Brasil, 2015.

Quadro 1 – Descrição dos 14 estudos identificados sobre o uso de metronidazol em feridas para o controle do odor – São Paulo, SP, Brasil, 2015.

Autor, ano	Amostra	Intervenção	Aplicação	Tipo de ferida	Desfecho quanto ao controle do odor
Carta ao Editor					
Jones, 1978 ⁽⁷⁾	Não descrita. Relato de caso.	Metronidazol 1% solução, autoclavada a 121°C por 20 minutos.	Gaze umedecida.	Úlceras por pressão, úlceras diabéticas, úlceras venosas e abscessos.	Redução do odor em poucas horas. Em 24 horas sem odor, feridas limpas e livres de bactérias anaeróbias e celulites. – Sem resultado estatístico.
Ashford, 1984 ⁽⁸⁾	12 pacientes. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego.	Comparação de dois grupos: metronidazol 200mg 3 vezes dia versus placebo.	Não descreve a via e forma de aplicação.	Ferida neoplásica maligna.	No grupo experimental houve redução do odor (p<0,01), e redução de carga microbiana (p<0,005). CONSORT: 42%
Relato de Caso					
Ashford, 1980 ⁽⁹⁾	1 paciente	200mg de Metronidazol 3 vezes ao dia.	Não descreve a via e forma de aplicação.	Ferida neoplásica maligna.	Redução do odor em 1 semana.
Gomolin, 1983 ⁽¹⁰⁾	4 pacientes	Metronidazol solução a 1%.	Gaze umedecida, com troca a cada 8 horas.	Úlceras por pressão nos estágios de II a IV.	Redução do odor de 48 horas a 1 semana.
Pierleoni, 1984 ⁽¹¹⁾	2 pacientes	Metronidazol solução a 1%.	Gaze umedecida, com troca a cada 8 horas.	Úlceras por pressão nos estágios de III e IV.	Alta redução no controle do odor.
Burnakis, 1989 ⁽¹²⁾	1 paciente	Metronidazol solução a 1%, autoclavada a 121°C por 20 minutos.	Aplicou 10ml de solução em gaze a cada turno. Depois que a gaze secava, removia-a, aplicava “luz quente” e deixava de 20 a 30 minutos.	Úlcera por pressão (não descreve o estágio).	Redução do odor em 24 a 48 horas.

continua...

...continuação

Autor, ano	Amostra	Intervenção	Aplicação	Tipo de ferida	Desfecho quanto ao controle do odor
Descritivos					
Witkowski1, 1991 ⁽¹³⁾	10 pacientes	Metronidazol em gel (sem descrição da concentração).	Irrigação com solução fisiológica, aplicação de uma camada fina de gel e cobertura com gaze. Troca a cada 12 horas.	Úlcera por pressão sacral de grau III a IV.	Eliminação do odor em 36 horas de todas as feridas. – Sem resultados estatísticos. STROBE: 46%
McMullen, 1992 ⁽¹⁴⁾	11 pacientes	Metronidazol gel 0,75% em feridas e metronidazol solução 1% para fístulas.	Aplicação 1 ou 2 vezes ao dia.	Ferida neoplásica maligna, radiodermite, fístula e úlcera por pressão.	Em 24 horas o odor era percebido apenas na abertura do curativo, em 5 dias o odor foi eliminado. – Sem resultados estatísticos. STROBE: 61%
Ensaio Clínico					
Newman, 1989 ⁽¹⁵⁾	68 pacientes	Metronidazol gel a 0,8%	Aplicação do gel de metronidazol e cobertura com gaze. Troca uma vez ao dia.	Não descreve, explícita apenas que são lesões fétidas.	Redução do odor em 96% dos sujeitos, sendo 50% controle total e 46% controle parcial. – Sem resultado estatístico. CONSORT: 62%
Bower, 1992 ⁽¹⁶⁾	9 pacientes	Comparação de dois grupos: metronidazol gel a 0,8% versus placebo.	Placebo ou metronidazol gel aplicado 1 vez ao dia por 5 dias, e após, 6 dias de metronidazol.	Ferida neoplásica maligna.	Redução do odor com em 5 dias no grupo experimental ($p<0,001$). CONSORT: 71%
Finlay, 1996 ⁽¹⁷⁾	39 pacientes	Metronidazol gel 0,75%.	Aplicação de gaze com metronidazol gel.	Feridas neoplásicas e úlceras de perna.	Redução do odor com metronidazol ($p<0,002$). CONSORT: 84%
Kuge, 1996 ⁽¹⁸⁾	5 pacientes	Comparação de dois grupos: metronidazol gel a 0,8% versus placebo.	Aplicação 1 ou 2 vezes ao dia.	Feridas causadas por câncer de mama.	Redução ou eliminação do odor de 2 a 5 dias no grupo experimental. – Sem resultados estatísticos. CONSORT: 65%
Bale, 2004 ⁽²⁾	41 pacientes	Comparação de dois grupos: metronidazol gel a 0,8% versus placebo.	Aplicação 1 vez ao dia.	Úlcera venosa, arterial, por pressão e deiscência.	Redução de 100% para o grupo com metronidazol versus 76% placebo ($p<0,05$). CONSORT: 68%
Kalinski, 2005 ⁽¹⁹⁾	16 pacientes	Metronidazol gel 0,75%.	Aplicação 1 ou 2 vezes ao dia.	Feridas neoplásicas.	Redução no odor em 100%. CONSORT: 73%

DISCUSSÃO

Em 1978⁽⁷⁾, há um relato (em forma de carta ao editor) descrevendo o odor pútrido que algumas úlceras por pressão exalavam e outros casos em que os pacientes evoluíam para sepse por bactérias anaeróbias. Os autores descrevem que, a partir de publicações prévias sobre o tratamento com sucesso de pacientes com sepse por anaerobiose por meio do metronidazol sistêmico, passaram a sugerir seu uso tópico em feridas infectadas. No mesmo relato, os autores mencionam que, pela ausência de formulações tópicas na época, a farmácia do hospital manipulou uma solução de metronidazol a 1%, aplicada em úlceras por pressão, úlceras diabéticas, úlceras de perna e úlceras venosas com odor por meio e gazes umedecidas. Como desfecho, houve a redução do odor das feridas em poucas horas, além de o leito das feridas encontrar-se com culturas negativas após 24 horas.

Em 1980, outros autores⁽⁹⁾ propõem, pela primeira vez, o emprego do metronidazol para o controle do odor em feridas neoplásicas, ao publicarem um relato de caso em que a ferida apresentava odor ofensivo e pútrido – característico

de infecção por anaeróbios. Propuseram um tratamento local com metronidazol 200mg, três vezes ao dia, sem descrição da forma de administração (oral, endovenoso ou tópico). Constataram redução do odor em uma semana, passando a ser percebido apenas com a retirada do curativo e menos ofensivo do que antes. Segundo os autores, a paciente retornou ao trabalho como professora, destacando que isso seria improvável na condição anterior, melhorando sua qualidade de vida e sem qualquer toxicidade.

Atualmente, o metronidazol tópico é recomendado em feridas para o controle do odor, por meio de sua ação sobre as bactérias anaeróbicas responsáveis pela produção de ácidos voláteis, causadores do odor, sem as reações adversas do uso oral⁽¹⁹⁾. A aplicação tópica do metronidazol possui pouca ou nenhuma absorção sistêmica⁽²⁰⁾.

Segundo esta revisão, em terapia tópica de feridas o metronidazol é utilizado em solução a 0,75 e 0,8%, na apresentação de gel ou líquido. No entanto, alguns autores descrevem sua aplicação por meio da maceração de comprimidos via oral com posterior diluição; outros descrevem apenas

que foi manipulado, sem detalhamento de como isso foi feito e outros descrevem o uso de Metrotop® (metronidazol gel a 0,8% não disponível no Brasil). Não foi identificado um instrumento para a avaliação do odor, o que dificulta a interpretação dos resultados quando este é descrito como *redução do odor*.

Apesar de serem identificados apenas dois ensaios clínicos randomizados sobre a terapia tópica do metronidazol em feridas, os resultados mostraram desfechos diferentes (impossibilitando a realização de metanálise). A prática clínica sugere que o metronidazol tem resolutividade no controle do odor, em especial nas feridas neoplásicas⁽¹⁹⁾.

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, visto que a quantidade de creme aplicada é pequena, cerca de 5 a 10g no tratamento de vaginites ou acnes rosáceas.

Dois hospitais oncológicos brasileiros descrevem que em seus protocolos para controle de odor de feridas neoplásicas utilizam comprimidos diluídos em solução fisiológica a beira-leito, e para o controle do odor de outras etiologias utilizam prata e papaína⁽²¹⁾.

Como não há formulações prontas de metronidazol a 0,8% tópica, a manipulação torna-se necessária – comprimidos de metronidazol associados ao soro fisiológico, por exemplo (uso *off label*)⁽²²⁻²³⁾.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados desta revisão sistemática, a solução de metronidazol é recomendada na prática clínica para o controle do odor em feridas infectadas, e utilizado com mais propriedade em feridas neoplásicas malignas, porém não há ensaios clínicos randomizados de forte evidência que corroboram essa eficácia. Outros estudos clínicos de maior evidência devem ser realizados para que possamos utilizar o metronidazol *off label* com maior propriedade e segurança clínica.

RESUMO

Objetivo: Verificar as evidências da aplicação tópica de metronidazol na eficácia terapêutica para controle de odor de feridas. **Método:** Revisão sistemática de literatura, segundo as recomendações da *Cochrane Collaboration*. **Resultados:** Identificaram-se 329 artigos nas bases de dados Cochrane, LILACS, SciELO, Cinahl e PubMed, incluindo-se 14 deles na amostra final. Desses, dois estudos são do tipo ensaio clínico, randomizado e duplo-cego. **Conclusão:** Devido à ausência de estudos de forte evidência sobre a eficácia do metronidazol no controle de odor em feridas, ainda não se pode evidenciar a sua real eficácia para tal objetivo, apesar da prática clínica recomendar seus benefícios.

DESCRIPTORIOS

Ferimentos e Lesões; Desodorização; Metronidazol; Infecção dos Ferimentos; Revisão.

RESUMEN

Objetivo: Verifying the evidence of therapeutic efficacy in the topical application of metronidazole for controlling wound odor. **Methods:** A systematic literature review, according to the *Cochrane Collaboration* recommendations. **Results:** 329 articles were identified in the Cochrane, LILACS, SciELO, CINAH and PubMed databases, with 14 of them being included in the final sample. Two of the studies were double-blind randomized clinical trial studies. **Conclusion:** The actual effectiveness of metronidazole in controlling wound odor cannot yet be evidenced due to the absence of strong evidence from studies on the subject, despite clinical practice recommending its benefits.

DESCRIPTORES

Wounds and Injuries; Deodorization; Metronidazole; Wound Infection; Review.

REFERÊNCIAS

1. Sarabahi S. Recent advances in topical wound care. *Indian J Plast Surg.* 2012;45(2):379-87.
2. Bale S, Tebbie N, Prince P. A topical metronidazole gel used to treat malodorous wounds. *Br J Nurs.* 2004;13(11):S4-11.
3. Morris C. Wound odour: principles of management and the use of Clinisorb. *Br J Nurs.* 2008; 17(6):S38-42.
4. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011].* London: The Cochrane Collaboration; 2011.
5. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saúde Pública [Internet].* 2010 [cited 2014 Oct 12];44(3):559-65. Available from: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n3/en_21.pdf
6. 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(8):663-94.
7. Jones PH, Willis AT, Ferguson IR. Treatment of anaerobically infected pressure sores with topical metronidazole. *Lancet.* 1978;1(8057):213-4.
8. Ashford R, Plant G, Maher J, Teare L. Double-blind trial of metronidazole in malodorous ulcerating tumours. *Lancet.* 1984;1(8388):1232-3.
9. Ashford RFU, Plant GT, Maher J, Pickering D, Coe MA, Drury A, et al. Metronidazole in smelly tumors. *Lancet.* 1980;1(8173):874-5.
10. Gomolin IH, Brandt JL. Topical metronidazole therapy for pressure sores of geriatric patients. *J Am Geriatr Soc.* 1983;31(11):710-2.

11. Pierleoni EE. Topical metronidazole therapy for infected decubitus ulcers. *J Am Geriatr Soc.* 1984;32(10):775.
12. Burnakis TG. Topical metronidazole for decubitus ulcers. *Hosp Pharm.* 1989;24(11):960-1.
13. Witkowski JA, Parish LC. Topical metronidazole gel: the bacteriology of decubitus ulcers. *Int J Dermatol.* 1991;30(9):660-1.
14. McMullen D. Topical metronidazole. Part II. *Ostomy Wound Manage.* 1992;38(3):42-6, 48.
15. Newman V, Allwood M, Oakes RA. The use of metronidazole gel to control the smell of malodours lesions. *Palliat Med.* 1989;3(4):303-5.
16. Bower M, Stein R, Evans TR, Hedley A, Coombes RC. A double-blind study of the efficacy of metronidazole gel in the treatment of malodorous fungating tumours. *Eur J Cancer.* 1992;28A(4-5):888-9.
17. Finlay IG, Bowszyc J, Ramlau C, Gwiedzinski Z. The effect of topical 0,75% metronidazole gel on malodours cutaneous ulcers. *J Pain Symptom Manage.* 1996;11(3):158-62.
18. Kuge S, Tokuda Y, Ohta M, Okumura A, Kubota M, Ninomiya S, et al. Use of metronidazole gel to control malodor in advanced recurrent breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 1996;26(4): 207-10.
19. Kalinski C, Schnepf M, Laboy D, Hernandez L, Nusbaum J, McGrinder B, et al. Effectiveness of topical formulation containing metronidazole for wound odor and exudate control. *Wounds.* 2005;17(4):84-9.
20. Finegold SM. Anaerobic infections in humans: an overview. *Anaerobe.* 1995;1(1):3-9.
21. Matsubara MGS, Villela DL, Hashimoto SY, Silva Reis HC, Saconato RA, Denardi UA, et al. Feridas e estomas em oncologia: uma abordagem interdisciplinar. São Paulo: Lemar; 2011.
22. Brasil. Ministério da Saúde; Secretaria de Ciências, Tecnologias e Insumos estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Uso off label: erro ou necessidade? *Rev Saúde Pública.* 2012;46(2):398-9.
23. Brasil. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Como a ANVISA vê o uso off label de medicamentos [Internet]. Brasília; 2005 [citado 2014 out. 12]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm