

Dermacerium[®]
(Sulfadiazina de Prata 1% + Nitrato de Cério 0,4%)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Creme dermatológico

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dermacerium®

(sulfadiazina de prata + nitrato de cério)

APRESENTAÇÕES:

Embalagens com 01 bisnaga plástica com 30, 50 ou 120 g.

Embalagens com 60 bisnagas plásticas com 30 g ou 50 g.

Embalagem com 1 pote com 400 g.

USO TÓPICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 02 MESES

COMPOSIÇÃO:

Cada 1 g de **Dermacerium®** contém:

sulfadiazina de prata 10 mg

nitrato de cério 4 mg

Excipientes: álcool cetoestearílico, mistura de álcool cetoestearílico (> 50%) + álcool cetoestearílico etoxilado 20 moles (10 - 25%), álcool oleílicoetoxilado, metilparabeno, propilparabeno, vaselina, propilenoglicol e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Dermacerium® é um creme antimicrobiano e cicatrizante^{1,2,3,4} com amplo espectro de ação antibacteriana e antifúngica^{1,3,5-8}.

Dentre os microorganismos sensíveis ao **Dermacerium®**^{7,9,10} destacam-se:

Staphylococcus aureus, inclusive os resistentes a meticilina (MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus spp.*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Proteus mirabilis*, *Proteus spp* Indol-positivo, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Em pacientes com queimaduras, **Dermacerium®** está indicado na imunomodulação^{2,3,11-14} e na prevenção e/ou tratamento da infecção^{1,3,7,8}.

A ação cicatrizante do **Dermacerium®** foi relatada também em úlceras de estase venosas e mal perfurante plantar^{15,16}.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A terapia tópica deve ser iniciada o mais cedo possível a fim de fornecer proteção ao tecido lesado. O uso do **Dermacerium®** deve ser de caráter profilático e curativo em relação à contaminação e proliferação microbiana na lesão.

Em estudos clínicos, com o uso da associação da sulfadiazina de prata + cério, houve uma melhora acentuada na qualidade da escara que se apresentou mais seca, uniforme e facilmente removível, preparando melhor a área de enxertia em pacientes queimados^{17,18}.

A terapia antimicrobiana adequada, instalada o mais precocemente possível, traduz-se em melhora acentuada da velocidade e qualidade da cicatrização. Um ambiente livre de bactérias e do produto do metabolismo destas (substâncias tóxicas), propiciará condições para que a fisiologia do processo cicatricial ocorra de maneira mais equilibrada e próxima da normalidade.

De acordo com Mellote e colaboradores¹⁹, a sulfadiazina de prata 1%, usada no tratamento de úlceras de perna, mostrou-se efetiva na cura da infecção e adjuvante na cicatrização. No caso particular das infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, a erradicação foi de 85% dos pacientes estudados. O produto foi muito bem tolerado e não induziu qualquer efeito adverso que impedisse o seu uso.

Bishop e colaboradores²⁰ conduziram um estudo prospectivo, de alocação aleatória, e cego por parte do observador, de dois agentes potencialmente cicatrizantes para úlceras de estase venosas e demonstraram que a sulfadiazina de prata a

1% reduziu de forma estatisticamente significativa o tamanho das úlceras (44% em relação a 22,5% dos que utilizaram placebo). Tais autores associaram a eficácia desta droga a um favorecimento da replicação de queratinócitos e a propriedades anti-inflamatórias da substância.

Desidério e colaboradores¹⁵ avaliaram pacientes com lesões ulceradas crônicas de membros inferiores que foram tratados com sulfadiazina de prata com nitrato de cério e evoluíram com reparação das úlceras. Tais autores documentaram o tempo até a cicatrização destas lesões e observaram que 85,7% dos pacientes com úlceras venosas e 80% dos pacientes com mal perfurante plantar cicatrizaram num período inferior a dois meses.

Em 1976, Monafo e colaboradores avaliaram 60 pacientes vítimas de queimaduras e que foram tratados com nitrato de cério e observaram uma redução próxima a 50% da taxa de mortalidade prevista para estes pacientes²¹.

Estudos clínicos demonstraram que a terapêutica com a associação do cério + sulfadiazina de prata resultou na melhora dos quadros imunológicos dos pacientes tratados^{2,3,12-14,22}.

Wasserman e colaboradores²³ compararam as taxas de mortalidade de pacientes vítimas de queimaduras extensas que utilizaram a sulfadiazina de prata e nitrato de cério e encontraram taxas de mortalidade de 27%, em comparação com 66% dos pacientes do grupo controle ($p < 0,02$). Tais autores ressaltaram que os grupos analisados foram considerados comparáveis em relação à idade, embora a média da área de superfície queimada tenha sido maior no grupo que recebeu sulfadiazina de prata com nitrato de cério ($p < 0,05$), tornando estes resultados ainda mais dramáticos.

Num estudo comparativo entre a aplicação de sulfadiazina de prata isolada e sulfadiazina de prata com nitrato de cério no tratamento de pacientes com queimaduras moderadas e graves, De Gracia⁴ demonstrou que a taxa de re-epitelização foi oito dias mais rápida no grupo que utilizou sulfadiazina de prata com nitrato de cério. Este autor relatou ainda que a utilização de sulfadiazina de prata com nitrato de cério resultou numa menor estada hospitalar em comparação com o grupo que recebeu apenas sulfadiazina de prata (23,3 x 30,7 dias, $p = 0,03$).

Vehmeier-Heeman e colaboradores¹⁸ avaliaram pacientes vítimas de queimaduras com extensões comparáveis e comprovaram que o tratamento tópico com sulfadiazina de prata e nitrato de cério permitiu um adiamento da cirurgia (escarectomia).

Devido à ação profilática do cério sobre os efeitos deletérios do complexo lipoproteico - LPC (Lipoprotein Complex), Sparkes²² relata a importância de que a terapia tópica das feridas do paciente queimado com a associação do nitrato de cério + sulfadiazina de prata seja introduzida o mais precocemente possível. Não apenas devido às propriedades antimicrobianas do produto, mas devido ao fato de que o cério penetra na escara e tem grande afinidade pelo material tóxico formado pela energia térmica na pele, o qual desregula a resposta imunológica do paciente¹¹.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Dermacerium® possui em sua composição sulfadiazina de prata micronizada a 1% e o nitrato de cério a 0,4%.

Ação antimicrobiana

A sulfadiazina de prata tem atividade *in vitro* contra uma ampla gama de patógenos (como *Staphylococcus aureus* (inclusive cepas multirresistentes¹⁰), *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Proteus sp* e *Pseudomonas aeruginosa*^{3,5,9,24}).

O mecanismo de ação da sulfadiazina de prata está relacionado ao deslocamento dos íons hidrogênio e das pontes nitrogênio-hidrogênio da hélice do DNA bacteriano. O hidrogênio é substituído pela prata, que tem uma maior afinidade de ligação molecular com o nitrogênio das bases pirimidínicas, estabelecendo um padrão de ligação incompatível com a replicação celular bacteriana²⁵.

Também há evidências de que a sulfadiazina de prata provoque um enfraquecimento da parede e da membrana celulares bacterianas⁵ com consequente rompimento da célula por efeito da pressão osmótica permitindo a sua ligação ao DNA bacteriano.

Não há nenhuma correlação entre a sensibilidade microbiana às sulfonamidas em comparação àquela da sulfadiazina de prata.

Muitas espécies bacterianas resistentes as sulfonamidas são sensíveis à sulfadiazina de prata⁹. O mecanismo de ação destes compostos é absolutamente diferente, bem como as substâncias que porventura interfiram na ação de ambos.

A principal vantagem da combinação da prata com a sulfadiazina é a formação de um complexo de dissociação lenta, que mantém um reservatório de prata disponível nas lesões⁵.

Apesar de longo tempo de uso deste composto (superior a 20 anos) a sua continuidade de eficácia na prevenção e tratamento de lesões infectadas por bactérias multirresistentes permanece evidente²⁶.

O lantanídeo cério tem ação antimicrobiana potente e baixa toxicidade às células de mamíferos¹. Burkes e McCleskey⁶

demonstraram que sais de cério são tóxicos para bactérias e fungos in vitro. Em 39 espécies bacterianas estudadas o nitrato de cério inibiu o crescimento em concentrações da ordem de 0,0004M⁶. Foi descrito que os lantanídeos provocam uma alteração na carga negativa na parede celular bacteriana, levando a floculação e aglutinação de micro-organismos²¹.

Foi demonstrado que queimaduras humanas expostas por semanas aos sais de cério foram pouco frequentemente colonizadas por bactérias Gram negativas¹.

Mais recentemente Schuenk e colaboradores¹⁰ demonstraram que a sulfadiazina de prata e o nitrato de cério apresentam atividade anti-estafilocócica mesmo em baixas concentrações, além de apresentarem atividade contra cepas resistentes a mupirocina.

Dentre os micro-organismos sensíveis ao **Dermacerium®**^{7,9,10} destacam-se:

Staphylococcus aureus, inclusive os resistentes a metilina (MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus spp.*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus spp* Indol-positivo, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*.

O DNA DAS CÉLULAS DO PACIENTE EM USO DO DERMACERIUM®

Existem, aproximadamente, 100 vezes mais DNA nas células dos mamíferos do que nas células dos micro-organismos. Desta forma, a proporção de conversão da molécula de sulfadiazina de prata / DNA bacteriano é alta o bastante para prevenir o crescimento bacteriano, mas não para interferir na regeneração epitelial (cicatrização), a qual é facilitada pela ausência de bactérias na área lesada²⁷.

A MICRONIZAÇÃO DA SULFADIAZINA DE PRATA

Para que a prata possa atingir o seu sítio de ação (ligação hidrogênio-nitrogênio) na estrutura helicoidal do DNA, esta molécula tem que ultrapassar as barreiras químicas relacionadas aos inúmeros grupamentos fosfato presentes nesta região.

Consequentemente, o tamanho da partícula tem relação direta com as propriedades antimicrobianas dos medicamentos à base de sulfadiazina de prata^{5,14}. A Silvestre Labs desenvolveu uma técnica singular de obtenção de partículas micronizadas de sulfadiazina de prata e isto concorre para os efeitos positivos do **Dermacerium®**.

Nenhuma outra sulfonamida, ou o acetato de mafenide, apresentam o mecanismo de ação acima descrito, nem tão pouco a estabilidade da sulfadiazina de prata 1% micronizada.

Ação Imunomoduladora

O metal cério apresenta propriedades imunomoduladoras^{3,11,13,14,22}.

O trauma térmico extenso resulta em alterações importantes na função imunológica destes pacientes^{11,13,14,22}. Estas alterações estão relacionadas à redução quantitativa de linfócitos T helper, aumento da atividade das células de linhagem supressora, dos fatores supressores humorais da resposta imune e alterações na síntese de citocinas^{13,14,22}.

Estudos cientificamente controlados^{3,11,13,14,22} demonstraram que um grupo de substâncias, genericamente denominadas pela sigla LPC (Lipoprotein Complex), formadas pela ação da energia térmica sobre a pele, seriam responsáveis pela desorganização da resposta imune do paciente queimado.

O LPC é responsável por diversas alterações no sistema imunológico, por exemplo, eleva os níveis de citocinas inflamatórias e inibe a ativação dos sistemas dependentes de IL-2. A interleucina 2 é uma das citocinas mais estudadas e mais fortemente implicadas na resposta a injúria térmica. Esta citocina é um regulador central da resposta imune e age como marcador da imunidade mediada por células, estando constantemente elevada em amostras de soro obtidas de pacientes queimados². A ação sobre a interleucina 2, assim como diversos outros mecanismos estão envolvidos na imunossupressão relacionada ao LPC²⁶.

Segundo Gomes e colaboradores²⁶, tudo o que estiver ao alcance deve ser feito o mais precocemente possível para evitar que o LPC da escara ganhe acesso a circulação de interface. O metal cério exerce um efeito protetor contra a imunossupressão pós-queimadura induzida pelo LPC^{11,22}. O cério liga-se ao LPC tornando a toxina incapaz de ser absorvida e exercer o seu efeito deletério¹³. Esta “propriedade profilática” foi inicialmente observada em cobaias^{28,29} sendo confirmada em seres humanos nos estudos de Monafó⁵, Scheidegger e colaboradores¹¹ e Sparkes^{12,22}, dentre outros autores.

O Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) é a mais potente citocina inflamatória, e sabe-se que a liberação excessiva destas citocinas tem ação deletéria para a função imunológica. Deveci e colaboradores³⁰ demonstraram que o tratamento de

lesões com nitrato de cério resultou em aumento de interleucina-6 e redução de TNF- α , limitando a extensão da reação inflamatória. Postula-se, portanto, que a ação imunomoduladora deste metal seja também útil no tratamento de lesões ulceradas crônicas, pela presença desorganizada de mediadores da resposta inflamatória, como interleucinas e TNF- α nestes casos.

Ação Cicatrizante

A ação cicatrizante do **Dermacerium®** é decorrente de outros fatores além da sua atividade antimicrobiana, embora esta não deva ser menosprezada, já que a redução da colonização bacteriana e o controle de processos infecciosos são importantes para que ocorra a cicatrização destas lesões^{15,16,19}.

Lansdown e colaboradores³¹ demonstraram que feridas estéreis tratadas com sulfadiazina de prata cicatrizaram mais rapidamente que controles, com uma exteriorização mais rápida das suturas e perda precoce das crostas e debris. Tais autores atribuíram este efeito à redução das fases inflamatória e de formação do tecido de granulação e a um aumento do reparo epidérmico. Estas observações confirmaram o experimento de Geronemus e colaboradores³² que descreveram um aumento na taxa de reepitelização em feridas limpas nas quais foi aplicada sulfadiazina de prata.

Outro fator que concorre para a ação cicatrizante do **Dermacerium®** é a formação de uma camada de calcificação superficial do tecido conjuntivo após a aplicação, com a formação de um verdadeiro curativo biológico². A formação desta camada constitui uma barreira física que protege da contaminação bacteriana o colágeno agredido, reduzindo a infecção^{2,17,33}.

Farmacocinética

Resultados experimentais indicam que a absorção sistêmica da sulfadiazina de prata em pele normal e através de lesões superficiais e profundas é pequena⁵.

Em torno de 10% da sulfadiazina pode ser absorvida, resultando em concentrações sanguíneas descritas entre 10 a 20 microgramas/mL, embora concentrações maiores possam ser encontradas após tratamento de grandes áreas da superfície corporal³⁴. Gomes e colaboradores¹⁴ relatam que embora os níveis de sulfadiazina nos fluidos corpóreos tendam a ser maiores nos casos de pacientes com queimaduras extensas, estes níveis geralmente estão muito abaixo dos considerados tóxicos. Tais autores relatam que embora a concentração de prata sanguínea seja superior em pacientes queimados do que em voluntários normais, apenas uma pequena quantidade de prata é absorvida, em níveis muito abaixo de qualquer nível que promova toxicidade.

Os níveis de cério em amostras de sangue e urina de 24 horas em pacientes com queimaduras com extensão superior a 40% da área de superfície corporal foram determinados por análise de ativação de nêutrons após 2-4 horas de tratamento. Cério não foi detectado em nenhuma das amostras, indicando que o metal é minimamente absorvido nos tecidos humanos^{1,3,13}.

Allgöwer e colaboradores¹³ determinaram as concentrações séricas de cério em pacientes com área total de superfície queimada superior a 80% após a administração por três semanas. As concentrações de cério descritas por tais autores não foram superiores a 0,8 µg/100 mL, níveis considerados dentro de margens de segurança.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à sulfadiazina de prata, ao nitrato de cério e aos demais componentes da formulação.

Devido à possibilidade de *kernicterus* (potencializado pelas sulfonamidas) seu uso não é recomendado, em caso de: gravidez a termo, crianças prematuras⁵ e recém-natos até o segundo mês de vida³⁵. Por existirem poucos dados sobre a sua passagem pelo leite materno, também não é recomendado em mulheres que estejam amamentando.

Este medicamento é contraindicado para pacientes alérgicos às Sulfas e demais componentes da formulação.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças prematuras. Este medicamento é contraindicado para menores de 2 meses de idade.

Este medicamento é contraindicado para mulheres grávidas nos últimos três meses de gestação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando do uso em áreas muito extensas de superfície corporal, a monitoração dos níveis séricos da sulfa e da função

renal tornam-se relevantes, apesar da baixa absorção do produto.

Foi descrita uma sensação de desconforto ou “queimação” logo após a aplicação de creme contendo sulfadiazina de prata com nitrato de cério⁴. Este sintoma geralmente é transitório e não há necessidade de suspensão da terapia.

Pacientes sensíveis a outras sulfonamidas podem apresentar sensibilidade a este medicamento.

Qualquer medicamento deve ser interrompido, caso ocorram, com o seu uso, sinais de hipersensibilidade local ou sistêmica.

Devido à possibilidade aumentada de *kernicterus* pelo uso de sulfonamidas, atenção especial deve ser dada nos seguintes casos: gravidez a termo, crianças prematuras⁵ e recém-natos até o segundo mês de vida³⁵.

Não deve ser aplicado na região dos olhos.

Não deve ser ingerido.

Deve ser utilizado apenas por via tópica.

Medicamentos para uso tópico devem ser manipulados de forma cuidadosa de modo a não haver contaminação do produto com partículas provenientes da lesão a ser tratada.

Pacientes idosos

Não foram encontrados relatos específicos na literatura médica acerca do uso em pacientes idosos, contudo estes pacientes só devem fazer uso do medicamento sob orientação médica. Observar as precauções, contraindicações, advertências e só administrar a posologia prescrita pelo médico.

Gravidez

Não foram realizados estudos cientificamente controlados em pacientes grávidas. No entanto, as sulfonamidas, quando absorvidas, podem representar um risco de *kernicterus* no neonato⁵. Deve ser evitado para uso por gestantes no final da gestação.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado em mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com sulfadiazina de prata e até 15 dias (conforme a quantidade aplicada) após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Na forma de apresentação do produto, não são conhecidas interações com outros medicamentos. Contudo é relatado na literatura médica, um risco aumentado de leucopenia em pacientes em uso de cimetidina³⁶, concomitante ao uso tópico de sulfadiazina de prata. É descrita também a inativação pela sulfadiazina de prata de agentes desbridantes enzimáticos³⁴.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C - 30°C). Proteger da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 (vinte e quatro meses) a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O produto apresenta-se como um creme branco, sem odor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Pode haver escurecimento do produto devido à oxidação dos sais de prata quando expostos à luz, não comprometendo a segurança do produto.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Após a limpeza da área afetada, aplicar uma camada do medicamento sobre a lesão. Um curativo do tipo contensivo é recomendado. Caso após a aplicação o produto fique exposto à luz, alterações na coloração do mesmo podem ocorrer. A terapia tópica deve ser iniciada o mais precocemente possível.

Aplicar uma camada do creme **Dermacerium®** uma vez ao dia. Caso a lesão seja muito exsudativa, reaplicar o creme uma segunda vez. Quando necessário, o produto deve ser reaplicado na área da qual ele tenha sido removido. Utilize **Dermacerium®** até a cicatrização da ferida. Não deve ser aplicado na região dos olhos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A maioria das pessoas que fazem uso de **Dermacerium®** não apresenta problemas relacionados a ele. Porém, como acontece com todos os medicamentos, alguns pacientes podem ter reações indesejáveis.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Reação de argiria, descoloração da pele ou de mucosas secundária à deposição do metal prata, após utilização tópica de creme de sulfadiazina de prata por longos períodos³⁹⁻⁴².

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Anemia hemolítica em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase após uso de sulfadiazina de prata^{5,37}.
- Aumento da sensibilidade à luz solar ou “rash cutâneo”³.
- Leucopenia transitória em pacientes recebendo terapia com sulfadiazina de prata. Em geral ocorrendo entre 3 a 4 dias do início do tratamento, com retorno aos níveis normais de 5 a 7 dias, mesmo com a manutenção da terapia^{1,5}.
- Metahemoglobinemia com regressão 24 horas após a suspensão do nitrato de cério^{1,21,44}.
- Foram relatados dois casos de cloremia após a utilização tópica de creme de sulfadiazina de prata e nitrato de cério^{45, 46}.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% que utilizam este medicamento):

- Hiperosmolaridade, devido à presença de propilenoglicol na formulação do veículo cremoso, foi relatada em crianças utilizando cremes de sulfadiazina de prata³⁸.
- Neuropatia sensorial e motora relacionado à aplicação de sulfadiazina de prata em úlceras de perna por longo período, embora tal quadro tenha sido descrito como raro e reversível⁴⁰.
- Reação cutânea granulomatosa ao cério, caracterizada pelo aparecimento de lesões pápulo-nodulares acometendo as áreas onde havia sido aplicado o produto⁴³.
- Relato único de caso de acidose láctica após o uso de sulfadiazina de prata e propilenoglicol, com regressão 72 horas após a interrupção do uso⁴⁷.
- Dermatite alérgica à prata caracterizada pelo aparecimento de eritema perilesional e bolhas com regressão total após suspensão do produto⁴⁸.
- Foi relatado caso único de metahemoglobinemia neonatal após uso tópico de sulfadiazina de prata⁴⁹.

Pacientes que utilizam o produto por longos períodos e/ou em grandes áreas do corpo devem ser acompanhados por médico que avaliará a necessidade de acompanhamento laboratorial, principalmente em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

Se uma reação alérgica ou disfunção renal ou hepática ocorrer, a descontinuidade da terapia deve ser considerada, até que a causa seja definida.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Eventualmente, a utilização em grandes superfícies corpóreas pode ocasionar um aumento da concentração sérica da sulfadiazina e da prata. Nesses casos, o uso do produto deve ser interrompido.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Monafo, L., The use of topical cerium nitrate-silver sulfadiazine in major burn injuries. *Pan Med.* 1983; 25:151-154.
2. Garner JP & Hepell PSJ. Cerium nitrate in the management of burns. *Burns* 2005; 31: 539-547.
3. Monafo WW, West MA. Current Treatment Recommendations Topical Burn Therapy. *Drugs* 1990; 40, 3: 364-373.
4. De Gracia CG. An open study comparing topical silver sulfadiazine and topical silver sulfadiazine- cerium nitrate in the treatment of moderate and severe burns. *Burns* 2001; 27: 67-74.
5. Nangia AK, Hung CT, and Lim JKC. Silver Sulfadiazine in the management of burns - an update. *Drugs of today* 1987; 23: 21-30.
6. Burkes S., McCleskey C.S. The Bacteriostatic Activity of Cerium, Lanthanum and Thallium. *J. Bacteriol.*, 1947; 54:417.
7. Herruzo-Cabrera, R. et al. Evaluation of the penetration strength, bactericidal efficacy and spectrum of action of several antimicrobial creams against isolated microorganisms in a burn centre. *Burns* 1992; 1 (18):34-44.
8. Fox CL, Monafo WW, Ayvazian VH, Skinner AM, Modak S, Stanford J, Condict C. Topical chemotherapy for burns using cerium salts and silver sulphadiazine. *Surg. Gynecol & Obstetr.* 1977. 144: 668-72.
9. Hamilton Miller JMT, Shah S. and Smith C. Silver Sulphadiazine: A Comprehensive in vitro Reassessment. *Chemotherapy* 1993; 39: 405-409.
10. Shuenck R.P., Dadalti P., Silva MG., Fonseca L.S., Santos., K.R.N. Oxacillin and Mupirocin- Resistant *Staphylococcus Aureus*: In Vitro Activity of Silver Sulphadiazine and Cerium Nitrate in Hospital Strains. *Journal of Chemotherapy* 2004; 16(5): 453-458.
11. Scheidegger, D., et al. Survival in major burns injuries treated by one bathing in cerium nitrate. *Burns* 1992; 4 (18):296-300.
12. Sparkes, B G, Immunological responses to thermal injury, *Burns* 1997; 2(23):106-113.
13. Allgöwer M. et al. Burning the largest immune organ. *Burns* 1995; 21 (Suppl.1): S7-S47.
14. Gomes DR, Serra MC, Macieira Jr. Moderna terapia tópica. *Condutas Atuais em Queimaduras*. Editora Revinter, RJ, 2001.
15. Desidério VL, Aguirre Lopes RG, Dadalti P: Estudo evolutivo de úlceras venosas e mal perfurante plantar após tratamento tópico da associação de Sulfadiazina de Prata e Nitrato de Cério. *Rev Angiol Cir Vasc*, 2001; 4: 131-136.
16. Abdalla S, Dadalti P. Uso de Sulfadiazina de Prata associada ao Nitrato de Cério em úlceras venosas: relato de dois casos. *An Bras Dermatol* 2003; 78:227-33.
17. Ross D.A., Phipps A.J., Clarke J. A., The use of cerium nitrate-silver sulfadiazine as a topical burns dressing, *British Journal of Plastic Surgery* 1993; 582-584.
18. Vehmeyer- Heeman M, Tondou T, Kerckhove Vd, Boeckx W. Application of cerium nitrate-silver sulphadiazine allows for postponement of excision and grafting. *Burns* 2006; 32: 60-3.
19. Mellote P., Hendrickx B. & Cols: Efficacy of Silver Sulfadiazine Cream in Treating the Bacteriological Infection of Leg Ulcers. *Current Therapeutic Research*. 1985; 37(2):197-202.
20. Bishop JB et al. A prospective randomized evaluator-blinded trial of two potential wound healing agents for the treatment of venous stasis ulcers. *Journal Vascular Surgery* 1992; 16(2): 251-257.
21. Monafo WW, Tandon SN, Tuchschildt J, Skinner AM, Deitz F. Cerium Nitrate: a new topical antiseptic for extensive burns. *Surgery* 1976; 80(4): 465-73.
22. Sparkes, B. G. Treating mass burn in warfare, disaster or terrorist strikes, *Burns* 1997; 3(23):238- 247.
23. Wasserman D, Schlotterer M, Lebreton F, Levy J, Guelfi MC. Use of topically applied silver sulphadiazine plus

cerium nitrate in major burns. Burns 1989; 15(4): 257-60.

24. Carr H, Wlodkowski TJ and Rosenkranz HS. Silver Sulfadiazine: In Vitro Antibacterial Activity. Antimicrobial Agents & Chemoter 1973; 585-587.
25. Fox, C.L. Rappole B.W. & Stanford W. Control of Pseudomonas Infection in Burns by Silver Sulphadiazine. Surg. Gynecol. Obstet.1969; 128:1021-26.
26. Marone P, Monzillo V et al. Comparative in vitro Activity of Silver Sulfadiazine, Alone and in Combination with Cerium Nitrate, Against Staphylococci and Gram-negative Bacteria. J. Chemother 1998;10(1): 17-21.
27. Fox C.L. et al: Topical Therapy and the Development of Silver Sulfadiazine. Surg. Gynecol. Obstet. 1983; 157:348-353.
28. Hansbrough JF et al: preservation of immunity in burned mice with topical cerium nitrate. Presented at the 24th Interscience Conference on Antimicrobial agents and Chemotherapy and infectious diseases society meeting. 8-10 October 1984, Washington, D.C.
29. Peterson, V., Topical Cerium Nitrate prevents postburn immunosuppression. The Journal of Trauma 1985;11(25):1039-1045.
30. Deveci M, Eski M, Sengezer M, Kisa U. Effects of Cerium Nitrate Bathing and Prompt Burn Wound Excision on IL-6 and TNF α Levels in Burned Rats. Burns 2000; 26:41-5.
31. Lansdown ABG, et al. Silver aids healing in the sterile skin wound: experimental studies in the laboratory rat. British Journal of Dermatology 1997; 137:728-735.
32. Geronemus RG, Mertz PM, Eaglestein WH. Wound Healing: the effects of topical antimicrobial agents. Arch Dermatol 1979; 115: 1311-1314.
33. Boeckx W et al. Effect of cerium nitrate-silver sulphadiazine on deep dermal burns: a histological hypothesis. Burns 1992; 18(6): 456-462.
34. Martindale. The Complete Drug Reference. Thirty-fourth edition. Pharmaceutical Press. P. 259.
35. Heather F. Silvadene Toxicity. Plastic and Reconstructive Surgery. 1991; 88(4):735.
36. Caffee HH, Bingham HG. Leukopenia and silver sulfadiazine. J Trauma. 1982 Jul;22(7):586-7.
37. Eldad A., Neuman A., Weinsberg A., Benmeier P., Rotem M., Wexler MR. Silver-sulphadiazine – induced haemolytic anaemia in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficiente burn patient.
38. Fliener CL, Jack R, Twiggs GA, Raisys VA. Hyperosmolality induced by propylene glycol. A complication of silver sulphadiazine therapy. JAMA 1985; 253(11): 1606-9.
39. Fisher NM, Marsh E, Lazova R. Scar-localized argyria secondary to silver sulfadiazine cream. J Am Acad Dermatol 2003; 49(4): 730-732.
40. Griffiths MR, Milne JT, Porter WM. Penile argyria. Br. J. Dermatol. 2006; 154: 1074-1108.
41. Thomas K, Sproston ARM, Kingsland CR. A case of vaginal argyrosis: all that glistens isn't gold. BJOG 2001; 108: 890-91.
42. Payne CMER et al. Argyria from excessive use of topical silver sulphadiazine. Lancet. 1992; 340: 126.
43. Boye T et al. Granulomatose cutanée au cérium. Ann. Dermatol Venereol 2006; 133: 50-2.
44. Kath, MA et. al. Incidence of methemoglobinemia in patients receiving cerium nitrate and silver sulfadiazine for the treatment of burn wounds: a burn center's experience. Wound Repair Regen. 2011 Mar-Apr;19(2):201-4.
45. Chianéa, D et al. Apparent high chloraemia in persons with deep third-degree burns: interference linked to topical treatment. Burns. 2010 Sep;36(6):945-7.
46. Leah Y Ha et al. Falsely raised whole blood chloride caused by systemic absorption of cerium nitrate cream for burns. Annals of Clinical Biochemistry. 52(2) 288–292, 2015.
47. Willis, MS et al. Persistent lactic acidosis after chronic topical application of silver sulfadiazine in a pediatric burn patient: a review of the literature. Int J Burns Trauma. 2013;3(1):1-8.
48. A.A. García et al. Allergic contact dermatitis to silver in a patient treated with silver sulphadiazine after a burn. Letters. JEADV, 30: 320–386, 2016.
49. Hasmukh Chapsi Gala and Amol Madave. An Unusual Case of Neonatal Methemoglobinemia. Correspondence. Indian Pediatrics. 54, 163. 2017.

III –DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0298.0560

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Modolo – CRF-SP N.º 10.446

Registrado e Produzido por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.



R_0560_01-2

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
06/10/2025	----	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções III – Dizeres legais	VP/VPS	Dermacerium – Creme: Embalagens com 60 bisnagas plásticas com 30 g ou 50 g Embalagem com 1 pote com 400 g
26/05/2025	0709343/25-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	APRESENTAÇÕES: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? III –DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Dermacerium – Creme: Embalagens com 60 bisnagas plásticas com 30 g ou 50 g Embalagem com 1 pote com 400 g
21/01/2022	0277558/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/01/2022	0243869/22-1	11020 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	19/01/2022	Bula paciente e Bula Profissional: Identificação do Medicamento (Apresentações) Dizeres Legais	VP/VPS	Dermacerium – Creme: Embalagens com 60 bisnagas plásticas com 30 g ou 50 g Embalagem com 1 pote com 400 g
02/09/2021	3466721/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/03/2021	0868453/21-7	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	17/05/2021	III – Dizeres legais (transferência de titularidade)	VP/VPS	Dermacerium – Creme 0,4%+1%: BG 15, 30, 50, 120G PT 400G 2,2%+1%: BG 15, 30, 50, 120G PT 400G

									Dermacerium-HS Gel 0,4%+1%: BG 5, 8, 10, 15, 30, 50G
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

Dermacerium HS Gel®
(Sulfadiazina de Prata 1% + Nitrato de Cério 0,4%)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Gel

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DERMACERIUM HS GEL®

(sulfadiazina de prata + nitrato de cério)

APRESENTAÇÕES:

Gel contendo sulfadiazina de prata 1% + nitrato de cério 0,4% em bisnaga plástica com 5 g, 8 g, 10 g, 15 g, 30 g ou 50 g.

USO EXTERNO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 02 MESES

COMPOSIÇÃO:

Cada 1 g de Dermacerium HS Gel® contém:

Sulfadiazina de prata micronizada10,00 mg

Nitrato de cério hexahidratado4,00 mg

Excipientes: propilenoglicol, metilparabeno, propilparabeno, mistura de álcool cetosteárilico + álcool cetosteárilico etoxilado 20 moles (10 - 25%), carbômero 980, aminometil propanol e água purificada.

II – INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Antimicrobiano, antiviral e cicatrizante tópico indicado no tratamento de lesões da pele e das mucosas, causadas por infecções pelo vírus herpes simples tipo 1 (HSV 1), vírus simples tipo 2 (HSV 2) e vírus da varicela zoster (VZV) em casos de herpes zoster.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O Vírus Herpes Simples (HSV) tem sido implicado em infecções humanas desde as descrições de lesões cutâneas disseminadas na Grécia Antiga. Hoje, chega a acometer mais de 80% da população adulta, sendo comum mesmo entre populações indígenas isoladas e esquimós, tornando-se um importante problema de saúde pública mundial¹.

Em 1968, foram demonstradas diferenças antigênicas e biológicas bem definidas entre o Herpes Vírus do tipo 1 (HSV-1), e o Herpes Vírus do tipo 2 (HSV-2); sendo o primeiro mais frequentemente associado a infecções extragenitais, principalmente orolabial, e o segundo à infecções genitais, embora o HSV-2 possa ser o responsável pelo Herpes Labial, e o HSV-1 pelo Herpes Genital¹.

São vírus DNA de grandes dimensões, pertencentes à família Herpesviridae, subfamília Alphaherpesvirinae, que têm como principal característica biológica a sua capacidade de permanecer latente no tecido nervoso, persistindo em um estado aparentemente inativo por períodos de tempo variáveis, sendo reativados por diversos fatores; transformando o portador de HSV em um potencial propagador de infecção, mesmo nos períodos de remissão clínica¹.

Sua transmissão ocorre através do contato íntimo entre a pessoa infectada e um hospedeiro suscetível, havendo inoculação do vírus através da pele ou mucosa. O HSV, então, se replica nas células epiteliais, havendo lise celular e inflamação no local, resultando no aspecto característico de vesículas sobre base eritematosa. Com a lise da célula, forma-se um líquido vesicular entre a derme e epiderme que contém grande quantidade de vírus. À medida que o processo de cura progride, o líquido vesicular se torna purulento devido à confluência de células inflamatórias. A pústula então forma uma crosta¹.

Em todos os hospedeiros, o vírus geralmente ascende pelos nervos sensoriais periféricos para alcançar os gânglios das raízes nervosas dorsais. A replicação do HSV no tecido nervoso é seguida por disseminação do vírus para outras superfícies mucosas e cutâneas, através dos nervos sensoriais periféricos. Novas replicações virais podem ocorrer nas células epiteliais, reproduzindo as lesões da infecção inicial, até que a infecção seja contida pelo sistema imunológico do hospedeiro¹.

Já é de aceitação universal o emprego da sulfadiazina de prata como tratamento tópico antimicrobiano nas lesões de pele de pacientes queimados, e têm-se demonstrado a ação antifúngica e antitreponêmica desta substância².

Em 1992, Bishop e colaboradores³ realizaram um estudo prospectivo em pacientes com úlceras venosas com níveis bacterianos comparáveis e demonstraram que a sulfadiazina de prata a 1% reduziu de forma estatisticamente significativa o tamanho das úlceras (44% em relação a 22,5% dos que utilizaram placebo). Tais autores associaram a eficácia desta droga a um favorecimento da replicação de queratinócitos e a propriedades anti-inflamatórias da substância. Posteriormente, Lansdown e colaboradores⁴ observaram cicatrização acelerada e liberação mais rápida de crostas e debris em animais em que foi utilizada a sulfadiazina de prata. Estes autores correlacionam seus achados a uma redução das fases inflamatória e de formação de tecido de granulação, além de maior velocidade de reparação epidérmica. Kjolseth e colaboradores⁵ compararam os efeitos in vivo de seis agentes tópicos frequentemente utilizados em úlceras e demonstraram que a sulfadiazina de prata foi responsável pela taxa de reepitelização mais rápida, além de ter sido um dos principais agentes promotores de neovascularização. Numa revisão sistemática sobre agentes antimicrobianos utilizados no tratamento de feridas crônicas, a sulfadiazina de prata foi uma das poucas substâncias citadas como comprovadamente úteis no tratamento de lesões ulceradas de difícil resolução⁶.

Chang e colaboradores⁷ demonstraram ação anti *Herpesvirus hominis* utilizando cultura de células de âmnio humano infectadas, tratadas com sulfadiazina de prata a 10 mg/mL durante 30 minutos. Concluíram ser o efeito da droga relacionado com a concentração, o tempo de exposição e a presença do metal prata (sulfadiazina isolada não apresentou atividade antiviral). Chang e Weinstein⁸ também demonstraram a baixa toxicidade desta substância ao utilizá-la na mucosa ocular de coelhos, para prevenção da ceratoconjuntivite herpética.

Outra aplicação desta substância é na infecção por Herpes zoster, como demonstrado no estudo de Montes e colaboradores⁹. Tais autores utilizaram a sulfadiazina de prata a 1% sobre as lesões, 4 (quatro) vezes ao dia, e observaram ressecamento das mesmas, redução da inflamação e dos sintomas em 24 - 72 horas, sem sinais de toxicidade.

Mallett e Staughton¹⁰ compararam a sulfadiazina de prata com tratamento placebo no tratamento de lesões de herpes zoster e, embora não tenham encontrado diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à neuralgia pós-herpética, relataram que o grupo que recebeu sulfadiazina de prata necessitou de níveis bem menores de analgesia que o grupo placebo nas duas primeiras semanas de estudo, dados estatisticamente significativos ($p < 0,003$).

O Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) é a mais potente citocina inflamatória, e sabe-se que a liberação excessiva de citocinas tem ação deletéria para a função imunológica. Deveci e colaboradores¹¹ demonstraram que o tratamento de feridas com nitrato de cério resultou em aumento de interleucina-6 e redução de TNF- α , limitando a extensão da reação inflamatória. Há então evidências de que este metal seja útil no tratamento de lesões crônicas, pela presença desorganizada de mediadores da resposta inflamatória, como interleucinas e TNF. O cério também precipita o cálcio no exsudato formando fina película, que impede a entrada de micro-organismos e auxilia na reepitelização da ferida¹².

A associação da sulfadiazina de prata a 1% com o metal cério a 0,4% mostrou-se eficaz na recuperação de lesões de difícil resolução e na melhora clínica do paciente^{13,14}.

Dadalti e colaboradores¹⁵, em estudo duplo cego e de alocação aleatória de avaliação da sulfadiazina de prata com nitrato de cério sobre as lesões de herpes simples labial, demonstraram que este tratamento apresentou respostas superiores em relação à sintomatologia e manifestações clínicas quando comparado com o grupo que fez uso de aciclovir tópico. Alguns parâmetros avaliados obtiveram resultados equivalentes e nenhum dos grupos apresentou casos de complicações.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A sulfadiazina de prata possui uma atividade antimicrobiana bastante ampla. É bactericida para uma grande variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, bem como algumas espécies de fungos, além de ação

antiviral^{2,7,8,16-20,31}.

A atividade antimicrobiana da sulfadiazina de prata é mediada pela reação do íon prata com o DNA microbiano, o que impede a replicação bacteriana^{2,18,21}. Além disto, age sobre a membrana e parede celulares, promovendo o enfraquecimento destas, com consequente rompimento da célula por efeito da pressão osmótica^{2,22}.

Chang e colaboradores⁷ demonstraram que a sulfadiazina de prata numa concentração de 10 µg/mL inativa completamente a infectividade do *Herpesvirus hominis*. Pelo fato de o vírus herpes possuir um envelope de dupla ou tripla camada, derivado da membrana nuclear, é possível que o rompimento do envelope seja o responsável pela atividade antiviral da sulfadiazina de prata.

Os estudos avaliando a ação do metal cério realizados por Burkes e McCleskey²³ demonstraram inibição do crescimento de 39 espécies bacterianas utilizando este metal. Shearer²⁴ observou que os lantanídeos trivalentes alteraram a carga negativa da parede celular bacteriana, impedindo a migração nodal num campo elétrico e levando à floculação e aglutinação de micro-organismos.

Estudos científicos demonstraram que a associação da sulfadiazina de prata com nitrato de cério é eficaz contra cepas resistentes de *Staphylococcus* (MARSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Candida albicans*, HSV-1, HSV-2 e *Varicella zoster*^{2,7,8,16,23,25}.

Estudos de farmacocinética demonstram que os níveis séricos de Prata e de Sulfadiazina estão relacionados com a extensão e espessura da ferida, e a quantidade de material aplicado, sendo que estes níveis se encontram muito abaixo dos considerados tóxicos^{2,18,21,26}.

Trabalhos experimentais indicam que a absorção da sulfadiazina de prata na pele normal ou com lesões de queimaduras superficiais ou profundas é ínfima. Bult e Plug²⁷ destacam que na aplicação tópica de sulfadiazina de prata, a prata é liberada lentamente ao redor da ferida, sendo que mais de 99% dos íons prata permanecem nesta região.

A sulfadiazina de prata parece estar presente somente na porção superficial da ferida e em torno de alguns apêndices epidérmicos, com muito pouco nas camadas mais profundas. Tais observações têm sido atribuídas à formação de um albuminato de prata a partir da albumina presente na área queimada ou pela formação de complexos de prata com grupos sulfidril das fibras elásticas abundantes na área cicatricial^{2,28}.

Como a absorção através do tecido queimado é muito baixa, a distribuição tecidual foi mensurada após injeção subcutânea de suspensão de sulfadiazina de prata, observando-se maior concentração no fígado e baço e níveis relativamente baixos no cérebro. Como sugerido pelo padrão de distribuição da sulfadiazina de prata, o componente Prata é excretado pela via hepatobiliar e a sulfadiazina por eliminação renal. Isto tem sido confirmado por estudos em ratos que receberam doses subcutâneas de suspensão de sulfadiazina de prata. A prata é excretada principalmente nas fezes e a sulfadiazina predominantemente na urina, sendo que a eliminação da prata acontece numa taxa bem mais lenta do que a do componente sulfadiazina^{2,29}.

Estudos em pacientes com área de superfície corporal queimada acima de 80% e tratamento tópico com nitrato de cério continuamente por três semanas demonstraram que os níveis de nitrato de cério no sangue e urina não excederam 0,8 Mg/100 mL. Correlacionando tais níveis com os estudos realizados a partir de injeções endovenosas em ratos, a exposição do nitrato de cério tópico pode ser considerada segura com margens de segurança amplas³⁰.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à sulfadiazina de prata, ao nitrato de cério e aos demais componentes da formulação.

Devido à possibilidade de *kernicterus* (potencializado pelas sulfonamidas), seu uso não é recomendado em caso de: gravidez a termo, crianças prematuras² e recém-natos até o segundo mês de vida³¹. Por existirem poucos dados sobre a sua passagem pelo leite materno, também não é recomendado em mulheres que estejam amamentando.

Este medicamento é contraindicado para pacientes alérgicos às Sulfas e demais componentes da formulação.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças prematuras.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 meses de idade.

Este medicamento é contraindicado para mulheres grávidas nos últimos três meses de gestação.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado em mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Devido à possibilidade aumentada de Kernicterus relacionado ao uso de Sulfonamidas, atenção especial deve ser dada nos seguintes casos: gravidez a termo, crianças prematuras e recém-natos até o segundo mês de vida³¹.

Estudos cientificamente controlados em pacientes grávidas não foram realizados. No entanto, as sulfonamidas, quando absorvidas, podem representar um risco de Kernicterus ao neonato². Pacientes sensíveis a outras sulfonamidas podem apresentar sensibilidade a este medicamento.

Dermacerium HS Gel® deve ser evitado para uso por gestantes no final da gestação, em crianças prematuras e recém-natos nos dois primeiros meses de vida.

Não foram encontrados relatos específicos na literatura médica acerca do uso em pacientes idosos, contudo estes pacientes só devem fazer uso do medicamento sob orientação médica. Observar as precauções, contraindicações, advertências e só administrar a posologia prescrita pelo médico.

Não deve ser aplicado na região dos olhos.

Não deve ser ingerido.

Deve ser utilizado apenas por via tópica.

Medicamentos para uso tópico devem ser manipulados de forma cuidadosa de modo a não haver contaminação do produto com partículas provenientes da lesão a ser tratada.

Siga a orientação de seu médico na manipulação correta do produto.

Qualquer medicação deve ser interrompida caso ocorram, com o seu uso, sinais de hipersensibilidade local ou sistêmica. Caso isto ocorra, procure um médico levando o produto.

Este medicamento é contraindicado para mulheres grávidas nos últimos três meses de gestação.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado em mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Na forma de apresentação do produto, não são conhecidas interações com outros medicamentos. Contudo é relatado na literatura médica, um risco aumentado de leucopenia em pacientes em uso de cimetidina³², concomitante ao uso tópico de sulfadiazina de prata. É descrita também a inativação pela sulfadiazina de prata de agentes desbridantes enzimáticos³³.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C - 30°C). Proteger da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 (vinte e quatro meses) a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O produto apresenta-se como um gel branco, sem odor.

Pode haver escurecimento do gel devido à oxidação dos sais de prata quando expostos à luz, não comprometendo a segurança do produto.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Aplicar uma camada do medicamento sobre as lesões três vezes ao dia até que estejam completamente cicatrizadas.

Utilizar Dermacerium HS Gel® até a cicatrização da lesão. Não deve ser aplicado na região dos olhos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A maioria das pessoas que fazem uso de Dermacerium HS Gel® não apresenta problemas relacionados a ele. Porém, como acontece com todos os medicamentos, alguns pacientes podem ter reações indesejáveis.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Há relatos de alterações na cor da pele ou mucosas causadas pela deposição do metal prata após utilização tópica de creme de sulfadiazina de prata por longos períodos³⁸⁻⁴¹.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Aumento da sensibilidade à luz solar ou “rash cutâneo”³⁷.

Leucopenia transitória foi relatada em pacientes recebendo terapia com sulfadiazina de prata. Em geral ocorrendo entre 3 a 4 dias do início do tratamento, com retorno aos níveis normais de 5 a 7 dias, mesmo com a manutenção da terapia^{2,34}.

Metahemoglobinemia com regressão 24 horas após a suspensão do nitrato de cério^{35,36}.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% que utilizam este medicamento):

Hiperosmolaridade, devido à presença de propilenoglicol na formulação do veículo cremoso, foi relatada em crianças utilizando cremes de sulfadiazina de prata³⁶.

Reação cutânea granulomatosa ao cério, caracterizada pelo aparecimento de lesões pápulo-nodulares acometendo as áreas onde havia sido aplicado o produto⁴².

Foi relatado caso único de metahemoglobinemia neonatal após uso tópico de sulfadiazina de prata⁴³.

Se uma reação alérgica ou disfunção renal ou hepática ocorrer, a descontinuidade da terapia deve ser considerada, até que a causa seja definida.

Pacientes que utilizam o produto por longos períodos e/ou em grandes áreas do corpo devem ser acompanhados por médico que avaliará a necessidade de acompanhamento laboratorial, principalmente em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

É pouco provável que ocorra uma superdosagem com o uso do Dermacerium HS Gel®. Eventualmente, a utilização em

grandes superfícies corpóreas pode ocasionar um aumento da concentração sérica da sulfadiazina e da prata. Nesses casos, o uso do produto deve ser interrompido.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Lupi ORS, Silva AG, Pereira Júnior AC. Herpes – Clínica, Diagnóstico e Tratamento. 1a Ed, Medsi, 2000.
2. Nangia AK, Hung CT, and Lim JKC. Silver Sulfadiazine in the management of burns - an update. *Drugs of today* 1987; 23: 21-30.
3. Bishop JB et al. A prospective randomized evaluator-blinded trial of two potential wound healing agents for the treatment of venous stasis ulcers. *Journal Vascular Surgery* 1992; 16; 2: 251-257.
4. Lansdown ABG, et al. Silver aids healing in the sterile skin wound: experimental studies in the laboratory rat. *British Journal of Dermatology* 1997; 137:728-735.
5. Kjolseth D et al. Comparison of the effects of commonly used wound agents on epithelialization and neovascularization. *Journal of the American College of Surgeons* 1994; 179: 305-12.
6. O'Meara SM, Cullum NA, Majid M and Sheldon TA Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br. J. Surg.* 2001; 88: 4-21.
7. Chang T.W., Weinstein L. In Vitro Activity of Silver Sulfadiazine against Herpesvirus Hominis. *The Journal of Infectious Diseases.* v. 132, n. 1, p. 79-81, 1975.
8. Chang T.W., Weinstein L. Prevention of Ceratoconjunctivitis in Rabbits by Silver Sulphadiazine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* v. 8, p. 677-78, 1975.
9. Montes LF, Mucnik G, Fox Jr CL Response of Varicella Zoster Virus and Herpes Zoster to Silver Sulfadiazine. *Cutis*, Vol 38, December 1986.
10. Mallett RB, Staughton RCD. The Treatment of Herpes Zoster With Flamazine - a Double-Blind Placebo-Controlled Trial.
11. Deveci M, Eski M, Sengezer M, Kisa U. Effects of Cerium Nitrate Bathing and Prompt Burn Wound Excision on IL-6 and TNF- α Levels in Burned Rats. *Burns* 2000; 26:41-5.
12. Boeckx W et al. Effect of cerium nitrate-silver sulphadiazine on deep dermal burns: a histological hypothesis. *Burns* (1992) 18,(6), 456-462.
13. Desidério VL, Aguirre Lopes RG, Dadalti P: Estudo evolutivo de úlceras venosas e mal perfurante plantar após tratamento tópico da associação de Sulfadiazina de Prata e Nitrato de Cério. *Rev Angiol Cir Vasc*, 2001; 4, 131-136.
14. Abdalla S, Dadalti P. Uso de Sulfadiazina de prata associada ao nitrato de cério em úlceras venosas: relato de dois casos. *An Bras Dermatol* 2003; 78:227-33.
15. Dadalti P. et al. Estudo comparativo entre a aplicação tópica de sulfadiazina de prata e nitrato de cério e aciclovir no tratamento do herpes labial. *Rev. Bras. Med.*, 61,8, 2004.
16. Carr H, Wlodkowski TJ and Rosenkranz HS. Silver Sulfadiazine: In Vitro Antibacterial Activity. *Antimicrobial Agents & Chemother* 1973; 585-587.
17. Fox, CL. Silver Sulfadiazine – A New Topical Therapy of Pseudomonas Infection. *ARCH SURG.* v. 96, p. 184-188, Feb. 1968.
18. Fox, CL. Rappole B.W. & Stanford W. Control of Pseudomonas Infection in Burns by Silver Sulphadiazine. *Surg. Gynecol. Obstet.* v. 128, p. 1021-26, 1969.
19. Hamilton Miller JMT, Shah S. and Smith C. Silver Sulphadiazine: A Comprehensive in vitro Reassessment. *Chemotherapy* 1993; 39: 405-409.
20. Chang TW. Antiherpesviral activity of silver sulfadiazine. *J Cut Pathol* 2, 320-321, 1975.
21. Fox CL. & Cols: Topical Therapy and the Development of Silver Sulfadiazine. *Surg. Gynecol. Obstet.* v. 157, p. 348-353, Jul. 1983.
22. Coward JE, Carr HS et al. Silver Sulfadiazine: Effect on the Growth and Ultrastructure of Staphylococci. *Chemotherapy* 1973; 19: 348-353.
23. Burkes S, McCleskey CS. The Bacteriostatic Activity of Cerium, Lanthanum and Thallium. *J. Bacteriol.*, 54:417, 1947.
24. Shearer C. Studies on the action of electrolytes on bacteria, *J Hyg.* 21: 77, 1922.

25. Marone P, Monzillo V et al. Comparative in vitro Activity of Silver Sulfadiazine, Alone and in Combination with Cerium Nitrate, Against Staphylococci and Gram-negative Bacteria. J. Chemother 1998;10,1, 17-21.
26. Klasen HJ. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver. Burns 2000; 26; 2: 131-138.
27. Bult A. and Plug CM. Silver sulfadiazine: Analytical Profile of drug substances. K. Florey (Ed.) Academic: New York 1984; 13:553.
28. Wang XW et al. Tissue deposition of silver following topical use of silver sulfadiazine in extensive burns. Burns 1985; 11:197.
29. Sano F et al. Absorption, excretion and tissue distribution of silver sulfadiazine. Burns 1982; 8:278.
30. Allgöwer M. et al. Burning the largest immune organ. Burns V.21 Suppl.1, 1995.
31. Heather F. Silvadene Toxicity. Plastic and Reconstructive Surgery. 1991; 88(4):735.
32. Caffee HH, Bingham HG. Leukopenia and silver sulfadiazine. J Trauma. 1982 Jul;22(7):586-7.
33. Martindale. The Complete Drug Reference. Thirty-fourth edition. Pharmaceutical Press. P. 259.
34. Monafó, L., The use of topical cerium nitrate-silver sulfadiazine in major burn injuries. Pan Med. 1983; 25:151-154.
35. Monafó WW, Tandon SN, Tuchschildt J, Skinner AM, Deitz F. Cerium Nitrate: a new topical antiseptic for extensive burns. Surgery 1976; 80(4): 465-73.
36. Fligner CL, Jack R, Twigg GA, Raisys VA. Hyperosmolality induced by propylene glycol. A complication of silver sulphadiazine therapy. JAMA 1985; 253(11): 1606-9.
37. Monafó WW, West MA. Current Treatment Recommendations Topical Burn Therapy. Drugs 1990; 40, 3: 364-373.
38. Fisher NM, Marsh E, Lazova R. Scar-localized argyria secondary to silver sulfadiazine cream. J Am Acad Dermatol 2003; 49(4): 730-732.
39. Griffiths MR, Milne JT, Porter WM. Penile argyria. Br. J. Dermatol. 2006; 154: 1074-1108.
40. Thomas K, Sproston ARM, Kingsland CR. A case of vaginal argyrosis: all that glistens isn't gold. BJOG 2001; 108: 890-91.
41. Payne CMER et al. Argyria from excessive use of topical silver sulphadiazine. Lancet. 1992; 340: 126.
42. Boye T et al. Granulomatose cutanée au cérium. Ann. Dermatol Venereol 2006; 133:50-2.
43. Hasmukh Chapsi Gala and Amol Madave. An Unusual Case of Neonatal Methemoglobinemia. Correspondence. Indian Pediatrics. 54, 163. 2017.

III –DIZERES LEGAIS

MS n.º 1.0298.0560

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Modolo – CRF-SP N.º 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

SILVESTRE LABS QUÍMICA & FARMACÊUTICA LTDA.

Av. Carlos Chagas Filho, 791 – Rio de Janeiro – RJ – Brasil

CNPJ: 33.019.548/0001-32 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.



R_0560_00

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
15/09/2025	1226768/25-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Adequações para atendimento a RDC 768/22	VP/VPS	Dermacerium HS Gel 0,4%+1%: BG 15G
02/09/2021	3466721/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/03/2021	0868453/21-7	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	17/05/2021	III – Dizeres legais (transferência de titularidade)	VP/VPS	Dermacerium – Creme 0,4%+1%: BG 15, 30, 50, 120G PT 400G 2,2%+1%: BG 15, 30, 50, 120G PT 400G Dermacerium-HS Gel 0,4%+1%: BG 5, 8, 10, 15, 30, 50G

