

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

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.
Gel

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DERMACERIUM HS GEL[®] **(sulfadiazina de prata + nitrato de cério)**

APRESENTAÇÕES:

Embalagem contendo bisnaga plástica com 15 g.

USO TÓPICO

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 cetosteárico + álcool cetosteárico 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 µg/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 ceratoconjutivite 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

nitrate de cérium 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 disso, 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 cérium 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 nitrate de cérium 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 sulfidríla 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 µg/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 local.

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 de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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. 1^a 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. Silver 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

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

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 MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

