FIBRINASE COM CLORANFENICOL
desoxirribonuclease, fibrinolisina e cloranfenicol

666 U/G + 1 U/G + 0,01 G/G

pomada dermatológica

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
FIBRINASE COM CLORANFENICOL
fibrinolisina, desoxirribonuclease e cloranfenicol

APRESENTAÇÕES
Embalagem com 1 bisnaga de 10 g e 30 g.

USO TÓPICO (no local da lesão).

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada 1 g da pomada dermatológica contém:
desoxirribonuclease.....666U
fibrinolisina.....1U
cloranfenicol.....0,01 g
excipiente q.s.p.....1,0 g
(excipiente: gel de petrolato e polietileno)

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) pomada é indicada no tratamento de lesões infectadas, tais como queimaduras, úlceras e feridas onde a dupla ação como agente debridante e antibiótico tópico é requerida. Esta ação dupla é especialmente benéfica no tratamento de infecções causadas por organismos que utilizam um processo de deposição de fibrina como meio de proteção (como, por exemplo, coagulase e estafilococos).
Devem ser tomadas medidas apropriadas para determinar a suscetibilidade do patógeno ao cloranfenicol.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
As enzimas proteolíticas são substâncias que catalisam a hidrólise proteica1. São agentes extensamente utilizados no tratamento de lesões ulceradas ou queimaduras de pele.
A associação com antibiótico, já bastante investigada no passado ocupa lugar bem definido e cativo nesta modalidade de tratamento, com bons resultados de eficácia e segurança estabelecida.

Úlceras venosas
As úlceras venosas apresentam potencial de infecção alto como qualquer ferida aberta, mas também estão sob condições estruturais locais ruins e a presença de debris celulares. A proliferação bacteriana interfere no processo cicatricial, perpetuando a lesão.
A associação de fibrinolisina, desoxirribonuclease e cloranfenicol teve sua eficácia e segurança avaliadas por Iusem *et cols*, em estudo com 114 pacientes portadores de úlceras venosas.
Os resultados foram bastante positivos, tendo ocorrido aumento da granulação da lesão em 93,83%.
O desaparecimento do processo inflamatório ocorreu em 91,96% em 4 semanas. Neste mesmo intervalo de tempo, houve limpeza da lesão em 91,07%. Em 75,8% dos casos, as úlceras de 2 a 4 cm cicatrizaram em 3 semanas. No mesmo período, as úlceras maiores de 4 cm, cicatrizaram 30,8%.
A dor, que se fez presente em 28 pacientes desapareceu quase que completamente no 28º dia. A tolerabilidade foi referida como muito boa, visto que os poucos eventos que se apresentaram - ardor e prurido - foram de leve intensidade e não requereram tratamento ou alteração do esquema prescrito 2.
No intuito de testar a hipótese de maior efetividade da colagenase no desbridamento de úlceras de pressão necróticas, foi feito estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, em 2002, envolvendo 135 pacientes idosos, tratados até o desbridamento total da ferida ou por um máximo de 4 semanas em um regime de duas aplicações diárias de colagenase 1,2U/g ou fibrinolisina 1UI/g/ desoxirribonuclease 666UI / g. Não houve diferenças estatisticamente significante no *endpoint* primário do estudo, que era a alteração da área necrótica da lesão. Não houve relato de eventos adversos sérios relacionados à medicação do estudo 3.

Queimaduras

Pacientes vítimas de queimaduras apresentam alterações sistêmicas determinadas pela agressão física primária ao tegumento, que é o foco do tratamento. Quanto mais efetiva e precoce a ação, mais rápida a enxertia de pele e melhor o resultado estético.

O desbridamento com desoxirribonuclease, fibrinolisina e cloranfenicol foi avaliado quanto à eficácia no tratamento de escaras de queimaduras profundas, em trabalho realizado por Sucena *et cols*. Foram analisados 37 casos de pacientes apresentando queimaduras de 2º e 3º graus, de até 20% de superfície corporal queimada. O tratamento foi realizado seguindo os passos: limpeza com água destilada; desbridamento cirúrgico das escaras soltas; aplicação de camada de 1 a 2 mm com espátula; cobertura da área com gaze umedecida em soro fisiológico (NaCl 0,9%), oclusão com ataduras elásticas de crepe e procedimento de troca de curativo a cada 8, 12 ou 24 horas. Os parâmetros evolutivos analisados foram: características do exsudato; desenvolvimento de tecido de granulação; reepitelização; cicatrização e sintomatologia. Estes foram qualificados como BOM, REGULAR e INSUFICIENTE, de acordo com o tempo de formação do tecido de granulação. Os pacientes foram distribuídos em cinco grupos, segundo a aplicação do produto.

Não houve, aparentemente, interferência do sexo e idade dos participantes no resultado, a não ser a dificuldade no manejo das lesões em crianças menores.

Os exames laboratoriais não apresentaram diferença durante o período.

A dor foi referida durante a aplicação do produto em 18 pacientes, sendo em 4 destes leve, em 11 moderada e em 3, intensa. Ao longo das trocas de curativos, a dor, quando presente, foi diminuindo até a referência de que a aplicação foi considerada indolor. Houve redução considerável da área com processo inflamatório. A eliminação da escara através do produto ocorreu sem sangramento, tendo sido completada entre o 4º e o 17º dia.

O resultado foi considerado bom e regular em 81,09% dos casos. Os pesquisadores concluíram que a associação mostrou-se eficaz, pela possibilidade de eliminação precoce das escaras sem promover sangramentos, inflamação ou efeitos colaterais. A enxertia de pele foi possível, possibilitando a restauração do tegumento 4.

Referências Bibliográficas:

1. Miller RR, Young DVD, Paxinos J.Enzymes for trauma Postgrad Med J. 1970 March; 46(533): 154 -156.
2. Iusem M, Pace F, Mendes AG. Tratamento tópico das úlceras nervosas com uma associação de fibrinolisina, desoxirribonuclease e cloranfenicol. RevBrasCir 1982 Ago; 72(3): 181-6.
3. Püllen R, Popp R, Volkers P, Füsgen I.Prospective randomized double-blind study of the wounddebriding effects of collagenase and fibrinolysin/deoxyribonuclease in pressure ulcers. Age Ageing. 2002 Mar; 31(2): 126-30.
4. Sucena RC, Scavuzzo R, Neto GK. Uso de uma agente fibrinolítico (desoxirribonuclease + fibrinolisina) com cloranfenicol em queimados. Folha Méd. 1982; 84(4): 207-14

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Fibrinase com cloranfenicol (desoxirribuneclease, fibrinolisina e cloranfenicol) contém enzimas líticas em forma de pomada suave e emoliente, contendo também 1% de cloranfenicol.

A fibrinolisina hidrolisa moléculas de fibrina que ocorrem no exsudato, por exemplo, em feridas superficiais e queimaduras, não ataca enzimaticamente o tecido saudável e não irrita a granulação do tecido, pois sua ação está direcionada principalmente contra proteínas desnaturadas enquanto que os elementos proteicos de células vivas permanecem relativamente inalterados.

A desoxirribonuclease é uma enzima que hidrolisa especificamente as moléculas de ácido desoxirribonucleico (DNA) e desoxirribonucleoproteínas. Estas substâncias são os principais componentes dos exsudatos purulentos e por isso, a quebra em polinucleotídeos mais simples ajuda a liquefação no processo de necrose do exsudato purulento e facilita sua remoção dos ferimentos.

A combinação das duas enzimas tem um efeito sinérgico sobre o tecido necrosado, mas não em tecido vivo, devido à composição do exsudato purulento que consiste, em grande parte, de material fibrinoso e nucleoproteína. Essas enzimas trabalham simultaneamente em substratos distintos proporcionando limpeza da ferida e aceleração do processo de cicatrização.

Ambas as enzimas são marginalmente reabsorvidas na circulação sistêmica devido à sua elevada massa molecular e a sua estrutura macromolecular.

A atividade de ambas as enzimas é quase completamente esgotada depois de 24 horas.

O cloranfenicol é um antibiótico tópico de largo espectro, é principalmente bacteriostático e atua por inibição da síntese de proteínas, interferindo com a transferência de aminoácidos ativados a partir do RNA solúvel em ribossomos. O

desenvolvimento de resistência ao cloranfenicol pode ser considerado mínimo para estafilococos e muitas outras espécies de bactérias.
Apesar de a absorção tópica ser baixa, uma vez que o cloranfenicol atinge a corrente sanguínea, ele é largamente distribuído por todos os fluídos e tecido do corpo; mistura-se ao fluído cérebro espinhal chegando a concentrações equivalentes a 50% das encontradas no sangue mesmo na ausência de inflamação meníngea, se difunde através da placenta para a circulação sanguínea do feto, no leite materno e no humor aquoso e vítreo dos olhos. Quando é aplicado topicamente nos olhos penetra também no humor aquoso. Cerca de 60% ou mais no sangue circulante está ligado a proteínas do plasma. A meia - vida do cloranfenicol varia na faixa de 1,5 a 4 horas, e é prolongada em pacientes com severa disfunção hepática e muito maior também em neonatos. Disfunção renal tem relativamente pouco efeito sobre a meia-vida da droga ativa devido ao seu extenso metabolismo, mas pode levar ao acúmulo de metabolitos inativos. O cloranfenicol é excretado principalmente através da urina, mas uma ínfima porção é excretada através da bile e das fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Fibrinase com cloranfenicol (desoxirribuneclease, fibrinolisina e cloranfenicol) é contraindicada a pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O uso prolongado de antibióticos pode resultar ocasionalmente em crescimento de organismos não suscetíveis ao tratamento, particularmente fungos. Esse crescimento pode levar a uma infecção secundária.
Se ocorrerem superinfecções, o medicamento deverá ser descontinuado e medidas adequadas devem ser tomadas.
Com exceção dos casos de infecções superficiais, o uso de cloranfenicol deve ser suplementado por medicação sistêmica apropriada.
As precauções usuais contra reações alérgicas devem ser observadas, particularmente nos pacientes com história de sensibilidade aos produtos de origem bovina.

Uso durante a Gravidez
Cloranfenicol demonstrou ser embriogênico e teratogênico em embriões/ feto de ratos, camundongos, coelhos e galinhas. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) deve ser usada durante a gravidez somente se o potencial benefício justificar o risco potencial para o feto.

Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação
Devido ao potencial do cloranfenicol para reações adversas sérias em lactentes, deve-se ou descontinuar a amamentação ou o tratamento com Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol), levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

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.

Este medicamento contém petrolato que pode reduzir a eficácia de métodos contraceptivos de barreira à base de látex (por exemplo, preservativos ou camisinhas e diafragmas). Informe ao paciente sobre o risco de infecção por doenças sexualmente transmissíveis e sobre a necessidade de uso de outros métodos contraceptivos durante o tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não existem evidências suficientes que confirmem a ocorrência de interações clinicamente significativas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Características do produto: pomada macia, isenta de grumos e partículas estranhas.
Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC). Conservar a embalagem do produto fechada.
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.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) é indicada somente para uso tópico (sobre a pele lesionada). Considerando-se a grande variação da intensidade dos casos nos quais se indica o uso de Fibrinolisina (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol), o médico deverá ajustar devidamente as aplicações para cada caso.

Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) não deve ser utilizada nos olhos ou nas áreas próximas aos olhos.
Considerando-se a grande variação da intensidade dos casos nos quais se indica o uso de Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol), o médico deverá ajustar devidamente as aplicações para cada caso.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

INSTRUÇÕES PARA USO
Para o sucesso do uso de debridamento enzimático, vários fatores devem ser considerados.

- Remova cirurgicamente qualquer escara seca e compacta antes do debridamento enzimático ser realizado;
- A enzima deve estar em contato constante com o substrato;
- Debris necróticos acumulados devem ser removidos periodicamente;
- A enzima deve ser aplicada no mínimo uma vez ao dia; sendo que a aplicação a cada 6 ou 8 horas proporciona um melhor resultado do tratamento.
- Após ter sido obtido o debridamento ótimo, assim que possível, é necessário empregar a cicatrização secundária ou enxerto de pele. É primordial que a técnica de curativo seja realizada em condições assépticas e que sejam administrados concomitantemente antibióticos de ação sistêmica adequada se, na opinião do médico, forem indicados.

A aplicação local deve ser repetida em intervalos regulares durante o período que é desejado a ação enzimática do produto.
Após a aplicação, a atividade de Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) diminui rápida e progressivamente e se extingue provavelmente no fim de 24 horas.

Recomendações para a aplicação de Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol)
Para sua segurança esta bisnaga está hermeticamente lacrada. Esta embalagem não requer o uso de objetos cortantes.

1. Retire a tampa da bisnaga.
2. Perfure o lacre da bisnaga, introduzindo o bico perfurante da tampa.
3. Lime a ferida com água, sabão ou soro fisiológico e seque a área cuidadosamente. Se esta escara seca compacta estiver presente, esta deve ser removida cirurgicamente antes da aplicação da Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol)**.**
4. Aplique uma fina camada de Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol).
5. Cubra com gaze ou outro tipo de curativo não aderente.
6. Troque o curativo no mínimo uma vez ao dia, de preferência duas ou três vezes ao dia. A frequência de aplicação mais importante que a quantidade de Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) utilizada.

7. Remova os debris necrótico e exudato fibrinoso com soro fisiológico ou água morna para que Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol seja aplicada novamente em contato direto com o substrato.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram relatados casos de hipoplasia da medula óssea, incluindo anemia aplástica e morte, após a aplicação local de cloranfenicol.

Não foram relatados efeitos colaterais com o uso de Fibrinase (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) nas doses e indicações recomendadas. Mesmo em altas concentrações, apenas reações adversas muito leves foram observadas, consistindo apenas em hiperemia local.

Podem ocorrer reações de sensibilidade idênticas a outras preparações tópicas.

Se os ferimentos piorarem, ou houver desenvolvimento de *rash* ou irritação da pele, o médico deve ser informado.

As discrasias sanguíneas foram associadas ao uso de cloranfenicol.

Coceira ou ardência, edema angioneurótico, urticária, dermatite vesicular e maculopapular ocorreram em pacientes hipersensíveis ao cloranfenicol. Caso essas reações ocorram, o tratamento com Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) deve ser descontinuado.

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

10. SUPERDOSE

Não há relato de superdosagem com Fibrinase (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol).

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001.

III- DIZERES LEGAIS

Registro 1.0298.0017

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Registrado e Produzido por:

CRISTÁLIA- Prod. Quím. Farm. Ltda.

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

CNPJ nº 44.734.671/0001-51

Comercializado por:

SUPERA RX MEDICAMENTOS LTDA.

Pouso Alegre - MG

SAC 0800-708-1818

supera.atende@superarx.com.br

AR_0017_01

FIBRINASE COM CLORANFENICOL

desoxirribonuclease, fibrinolisina e cloranfenicol

666 U/G + 1 U/G + 0,01 G/G

pomada dermatológica

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

- **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- **Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- **Unidade IV -** Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- **Unidade Montes Claros**– Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
- **Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
- **Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
- **Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
- **Unidade Norte-Sul -** Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
FIBRINASE COM CLORANFENICOL
fibrinolisina, desoxirribonuclease e cloranfenicol

APRESENTAÇÕES
Embalagem com 10 bisnagas de 10 g e 30 g.
USO TÓPICO (no local da lesão).

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada 1 g da pomada dermatológica contém:
desoxirribonuclease.....666U
fibrinolisina.....1U
cloranfenicol.....0,01 g
excipiente q.s.p.....1,0 g
(excipiente: gel de petrolato e polietileno)

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) pomada é indicada no tratamento de lesões infectadas, tais como queimaduras, úlceras e feridas onde a dupla ação como agente debridante e antibiótico tópico é requerida. Esta ação dupla é especialmente benéfica no tratamento de infecções causadas por organismos que utilizam um processo de deposição de fibrina como meio de proteção (como, por exemplo, coagulase e estafilococos).
Devem ser tomadas medidas apropriadas para determinar a suscetibilidade do patógeno ao cloranfenicol.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
As enzimas proteolíticas são substâncias que catalisam a hidrólise proteica1. São agentes extensamente utilizados no tratamento de lesões ulceradas ou queimaduras de pele.
A associação com antibiótico, já bastante investigada no passado ocupa lugar bem definido e cativo nesta modalidade de tratamento, com bons resultados de eficácia e segurança estabelecida.

Úlceras venosas
As úlceras venosas apresentam potencial de infecção alto como qualquer ferida aberta, mas também estão sob condições estruturais locais ruins e a presença de debris celulares. A proliferação bacteriana interfere no processo cicatricial, perpetuando a lesão.
A associação de fibrinolisina, desoxirribonuclease e cloranfenicol teve sua eficácia e segurança avaliadas por Iusem *et cols*, em estudo com 114 pacientes portadores de úlceras venosas.
Os resultados foram bastante positivos, tendo ocorrido aumento da granulação da lesão em 93,83%.
O desaparecimento do processo inflamatório ocorreu em 91,96% em 4 semanas. Neste mesmo intervalo de tempo, houve limpeza da lesão em 91,07%. Em 75,8% dos casos, as úlceras de 2 a 4 cm cicatrizaram em 3 semanas. No mesmo período, as úlceras maiores de 4 cm, cicatrizaram 30,8%.
A dor, que se fez presente em 28 pacientes desapareceu quase que completamente no 28º dia. A tolerabilidade foi referida como muito boa, visto que os poucos eventos que se apresentaram - ardor e prurido - foram de leve intensidade e não requereram tratamento ou alteração do esquema prescrito 2.
No intuito de testar a hipótese de maior efetividade da colagenase no desbridamento de úlceras de pressão necróticas, foi feito estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, em 2002, envolvendo 135 pacientes idosos, tratados até o desbridamento total da ferida ou por um máximo de 4 semanas em um regime de duas aplicações diárias de colagenase 1,2U/g ou fibrinolisina 1UI/g/ desoxirribonuclease 666UI / g. Não houve diferenças estatisticamente

significante no *endpoint* primário do estudo, que era a alteração da área necrótica da lesão. Não houve relato de eventos adversos sérios relacionados à medicação do estudo 3.

Queimaduras

Pacientes vítimas de queimaduras apresentam alterações sistêmicas determinadas pela agressão física primária ao tegumento, que é o foco do tratamento. Quanto mais efetiva e precoce a ação, mais rápida a enxertia de pele e melhor o resultado estético.

O desbridamento com desoxirribonuclease, fibrinolisina e cloranfenicol foi avaliado quanto à eficácia no tratamento de escaras de queimaduras profundas, em trabalho realizado por Sucena *et cols*. Foram analisados 37 casos de pacientes apresentando queimaduras de 2º e 3º graus, de até 20% de superfície corporal queimada. O tratamento foi realizado seguindo os passos: limpeza com água destilada; desbridamento cirúrgico das escaras soltas; aplicação de camada de 1 a 2 mm com espátula; cobertura da área com gaze umedecida em soro fisiológico (NaCl 0,9%), oclusão com ataduras elásticas de crepe e procedimento de troca de curativo a cada 8, 12 ou 24 horas. Os parâmetros evolutivos analisados foram: características do exsudato; desenvolvimento de tecido de granulação; reepitelização; cicatrização e sintomatologia. Estes foram qualificados como BOM, REGULAR e INSUFICIENTE, de acordo com o tempo de formação do tecido de granulação. Os pacientes foram distribuídos em cinco grupos, segundo a aplicação do produto.

Não houve, aparentemente, interferência do sexo e idade dos participantes no resultado, a não ser a dificuldade no manejo das lesões em crianças menores.

Os exames laboratoriais não apresentaram diferença durante o período.

A dor foi referida durante a aplicação do produto em 18 pacientes, sendo em 4 destes leve, em 11 moderada e em 3, intensa. Ao longo das trocas de curativos, a dor, quando presente, foi diminuindo até a referência de que a aplicação foi considerada indolor. Houve redução considerável da área com processo inflamatório. A eliminação da escara através do produto ocorreu sem sangramento, tendo sido completada entre o 4º e o 17º dia.

O resultado foi considerado bom e regular em 81,09% dos casos. Os pesquisadores concluíram que a associação mostrou-se eficaz, pela possibilidade de eliminação precoce das escaras sem promover sangramentos, inflamação ou efeitos colaterais. A enxertia de pele foi possível, possibilitando a restauração do tegumento 4.

Referências Bibliográficas:

1. Miller RR, Young DVD, Paxinos J.Enzymes for trauma Postgrad Med J. 1970 March; 46(533): 154 -156.
2. Iusem M, Pace F, Mendes AG. Tratamento tópico das úlceras nervosas com uma associação de fibrinolisina, desoxirribonuclease e cloranfenicol. RevBrasCir 1982 Ago; 72(3): 181-6.
3. Püllen R, Popp R, Volkers P, Füsgen I.Prospective randomized double-blind study of the wounddebriding effects of collagenase and fibrinolysin/deoxyribonuclease in pressure ulcers. Age Ageing. 2002 Mar; 31(2): 126-30.
4. Sucena RC, Scavuzzo R, Neto GK. Uso de uma agente fibrinolítico (desoxirribonuclease + fibrinolisina) com cloranfenicol em queimados. Folha Méd. 1982; 84(4): 207-14

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Fibrinase com cloranfenicol (desoxirribuneclease, fibrinolisina e cloranfenicol) contém enzimas líticas em forma de pomada suave e emoliente, contendo também 1% de cloranfenicol.

A fibrinolisina hidrolisa moléculas de fibrina que ocorrem no exsudato, por exemplo, em feridas superficiais e queimaduras, não ataca enzimaticamente o tecido saudável e não irrita a granulação do tecido, pois sua ação está direcionada principalmente contra proteínas desnaturadas enquanto que os elementos proteicos de células vivas permanecem relativamente inalterados.

A desoxirribonuclease é uma enzima que hidrolisa especificamente as moléculas de ácido desoxirribonucleico (DNA) e desoxirribonucleoproteínas. Estas substâncias são os principais componentes dos exsudatos purulentos e por isso, a quebra em polinucleotídeos mais simples ajuda a liquefação no processo de necrose do exsudato purulento e facilita sua remoção dos ferimentos.

A combinação das duas enzimas tem um efeito sinérgico sobre o tecido necrosado, mas não em tecido vivo, devido à composição do exsudato purulento que consiste, em grande parte, de material fibrinoso e nucleoproteína. Essas

enzimas trabalham simultaneamente em substratos distintos proporcionando limpeza da ferida e aceleração do processo de cicatrização.
Ambas as enzimas são marginalmente reabsorvidas na circulação sistêmica devido à sua elevada massa molecular e a sua estrutura macromolecular.
A atividade de ambas as enzimas é quase completamente esgotada depois de 24 horas.
O cloranfenicol é um antibiótico tópico de largo espectro, é principalmente bacteriostático e atua por inibição da síntese de proteínas, interferindo com a transferência de aminoácidos ativados a partir do RNA solúvel em ribossomos. O desenvolvimento de resistência ao cloranfenicol pode ser considerado mínimo para estafilococos e muitas outras espécies de bactérias.
Apesar de a absorção tópica ser baixa, uma vez que o cloranfenicol atinge a corrente sanguínea, ele é largamente distribuído por todos os fluídos e tecido do corpo; mistura-se ao fluído cérebro espinhal chegando a concentrações equivalentes a 50% das encontradas no sangue mesmo na ausência de inflamação meníngea, se difunde através da placenta para a circulação sanguínea do feto, no leite materno e no humor aquoso e vítreo dos olhos. Quando é aplicado topicamente nos olhos penetra também no humor aquoso. Cerca de 60% ou mais no sangue circulante está ligado a proteínas do plasma. A meia - vida do cloranfenicol varia na faixa de 1,5 a 4 horas, e é prolongada em pacientes com severa disfunção hepática e muito maior também em neonatos. Disfunção renal tem relativamente pouco efeito sobre a meia-vida da droga ativa devido ao seu extenso metabolismo, mas pode levar ao acúmulo de metabolitos inativos. O cloranfenicol é excretado principalmente através da urina, mas uma ínfima porção é excretada através da bile e das fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Fibrinase com cloranfenicol (desoxirribuneclease, fibrinolisina e cloranfenicol) é contraindicada a pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O uso prolongado de antibióticos pode resultar ocasionalmente em crescimento de organismos não suscetíveis ao tratamento, particularmente fungos. Esse crescimento pode levar a uma infecção secundária.
Se ocorrerem superinfecções, o medicamento deverá ser descontinuado e medidas adequadas devem ser tomadas.
Com exceção dos casos de infecções superficiais, o uso de cloranfenicol deve ser suplementado por medicação sistêmica apropriada.
As precauções usuais contra reações alérgicas devem ser observadas, particularmente nos pacientes com história de sensibilidade aos produtos de origem bovina.

Uso durante a Gravidez
Cloranfenicol demonstrou ser embriogênico e teratogênico em embriões/ feto de ratos, camundongos, coelhos e galinhas. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) deve ser usada durante a gravidez somente se o potencial benefício justificar o risco potencial para o feto.

Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação
Devido ao potencial do cloranfenicol para reações adversas sérias em lactentes, deve-se ou descontinuar a amamentação ou o tratamento com Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol), levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

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.

Este medicamento contém petrolato que pode reduzir a eficácia de métodos contraceptivos de barreira à base de látex (por exemplo, preservativos ou camisinhas e diafragmas). Informe ao paciente sobre o risco de infecção por doenças sexualmente transmissíveis e sobre a necessidade de uso de outros métodos contraceptivos durante o tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não existem evidências suficientes que confirmem a ocorrência de interações clinicamente significativas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Características do produto: pomada macia, isenta de grumos e partículas estranhas.
Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC). Conservar a embalagem do produto fechada.

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.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) é indicada somente para uso tópico (sobre a pele lesionada). Considerando-se a grande variação da intensidade dos casos nos quais se indica o uso de Fibrinolisina (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol), o médico deverá ajustar devidamente as aplicações para cada caso.

Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) não deve ser utilizada nos olhos ou nas áreas próximas aos olhos.
Considerando-se a grande variação da intensidade dos casos nos quais se indica o uso de Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol), o médico deverá ajustar devidamente as aplicações para cada caso.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

INSTRUÇÕES PARA USO

Para o sucesso do uso de debridamento enzimático, vários fatores devem ser considerados.

- Remova cirurgicamente qualquer escara seca e compacta antes do debridamento enzimático ser realizado;
- A enzima deve estar em contato constante com o substrato;
- Debris necróticos acumulados devem ser removidos periodicamente;
- A enzima deve ser aplicada no mínimo uma vez ao dia; sendo que a aplicação a cada 6 ou 8 horas proporciona um melhor resultado do tratamento.
- Após ter sido obtido o debridamento ótimo, assim que possível, é necessário empregar a cicatrização secundária ou enxerto de pele. É primordial que a técnica de curativo seja realizada em condições assépticas e que sejam administrados concomitantemente antibióticos de ação sistêmica adequada se, na opinião do médico, forem indicados.

A aplicação local deve ser repetida em intervalos regulares durante o período que é desejado a ação enzimática do produto.

Após a aplicação, a atividade de Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) diminui rápida e progressivamente e se extingue provavelmente no fim de 24 horas.

Recomendações para a aplicação de Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol)

Para sua segurança esta bisnaga está hermeticamente lacrada. Esta embalagem não requer o uso de objetos cortantes.

1. Retire a tampa da bisnaga.
2. Perfure o lacre da bisnaga, introduzindo o bico perfurante da tampa.
3. Lime a ferida com água, sabão ou soro fisiológico e seque a área cuidadosamente. Se esta escara seca compacta estiver presente, esta deve ser removida cirurgicamente antes da aplicação da Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol)**.**
4. Aplique uma fina camada de Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol).
5. Cubra com gaze ou outro tipo de curativo não aderente.
6. Troque o curativo no mínimo uma vez ao dia, de preferência duas ou três vezes ao dia. A frequência de aplicação mais importante que a quantidade de Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) utilizada.
7. Remova os debris necrótico e exudato fibrinoso com soro fisiológico ou água morna para que Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol seja aplicada novamente em contato direto com o substrato.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram relatados casos de hipoplasia da medula óssea, incluindo anemia aplástica e morte, após a aplicação local de cloranfenicol.

Não foram relatados efeitos colaterais com o uso de Fibrinase (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) nas doses e indicações recomendadas. Mesmo em altas concentrações, apenas reações adversas muito leves foram observadas, consistindo apenas em hiperemia local.

Podem ocorrer reações de sensibilidade idênticas a outras preparações tópicas.

Se os ferimentos piorarem, ou houver desenvolvimento de *rash* ou irritação da pele, o médico deve ser informado.

As discrasias sanguíneas foram associadas ao uso de cloranfenicol.

Coceira ou ardência, edema angioneurótico, urticária, dermatite vesicular e maculopapular ocorreram em pacientes hipersensíveis ao cloranfenicol. Caso essas reações ocorram, o tratamento com Fibrinase com cloranfenicol (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol) deve ser descontinuado.

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

10. SUPERDOSE

Não há relato de superdosagem com Fibrinase (fibrinolisina, desoxirribonuclease, cloranfenicol).

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001.

III- DIZERES LEGAIS

Registro 1.0298.0017

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

Registrado e Produzido por:
CRISTÁLIA- Prod. Quím. Farm. Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51
SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

USO SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA

AR_0017_01

☐ **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ **Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ **Unidade IV -** Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
☐ **Unidade Montes Claros**– Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
☐ **Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
☐ **Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
☐ **Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
☐ **Unidade Norte-Sul -** Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111