

Uso da sulfadiazina de prata associada ao nitrato de cério em úlceras venosas: relato de dois casos*

*Silver sulphadiazine and cerium nitrate in venous ulcers: two case reports**

Simone Abdalla¹Paula Dadalti²

Resumo: Considerando a alta incidência de úlceras venosas, seu importante impacto econômico e grande controvérsia no que diz respeito aos tratamentos tópicos, os autores fazem uma revisão da literatura sobre o uso de creme de sulfadiazina de prata a 1% associada a nitrato de cério a 0,4% e relatam dois casos de pacientes com lesões ulceradas de longa evolução e que responderam de forma satisfatória à terapêutica em questão.

Palavras-chave: Sulfadiazina de Prata; Úlcera varicosa.

Summary: *Chronic leg ulcers have a major medical and economic impact worldwide. Besides the treatment of the underlying diseases, many drugs are available and some have been considered as topical alternatives. The authors report two cases of patients with chronic leg ulcers that have been treated with an association of 0.4% Cerium Nitrate and 1.0% Silver Sulfadiazine. The favorable results are discussed.*

Key words: *Silver Sulfadiazine; Varicose ulce.*

INTRODUÇÃO

As úlceras venosas são lesões crônicas associadas com hipertensão venosa dos membros inferiores e correspondem a percentual que varia aproximadamente de 80 a 90% das úlceras encontradas nesta localização.¹ Configuram problema mundialmente grave, sendo responsável por considerável impacto econômico.

Nos Estados Unidos, mais de 600.000 indivíduos são acometidos,² dados estes provavelmente subestimados levando-se em conta o aumento progressivo da população de idosos. Na Europa e Austrália a incidência relatada varia de 0,3% a 1%,³ enquanto a incidência mundial seja em torno de 2,7%.⁴

Além de fatores vasculares exemplificados por insuficiências arteriais e venosas, outros, de natureza sistêmica,

INTRODUCTION

Venous ulcers are chronic lesions associated with venous hypertension of the lower members and account for approximately 80 to 90% of the ulcers found in this location.¹ They are a grave problem throughout the world, causing considerable economic loss.

In the USA, the figure of over 600,000 affected individuals,² is probably underestimated if one takes into account the progressive increase in the elderly population. The reported incidence in Europe and Australia, varies from 0.3% to 1%,³ while the world frequency is in the region of 2.7%.⁴

Besides the vascular factors exemplified by arterial and venous insufficiency, other impairments, of a systemic

Recebido em 15.08.2001. / Received in August, 15th of 2001.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 26.07.2002. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in July, 26th of 2002.

* Trabalho realizado no Instituto Estadual de Dermatologia Sanitária com colaboração da Dra. Maria Aldora Cruz, Diretora Médica do Centro de Pesquisa e Recursos Humanos IEDS. / Work done at the State Institute of Sanitary Dermatology with the collaboration of Dr. Maria Aldora Cruz, Medical Director of the Research and Human Resources Center (IEDS).

¹ Médica do Serviço de Dermatologia do Instituto Estadual de Dermatologia Sanitária (Hospital de Curupaiti). Responsável pelo Setor de Tratamento de Úlceras. / M.D. at the Dermatology Service of the State Institute of Sanitary Dermatology (Hospital of Curupaiti). Responsible for the Ulcer Treatment Sector.

² Médica do Serviço de Dermatologia do Hospital Central Aristarcho Pessoa (Corpo de Bombeiros Militar do Estado do Rio de Janeiro), Mestre em Dermatologia/ UFRJ, Aluna do curso de Doutorado em Dermatologia/ UFRJ. / M.D. at the Dermatology Service of the Hospital Central Aristarcho Pessoa (Military Fire Brigade of the State of Rio de Janeiro), Masters degree in Dermatology/ UFRJ, Student of the Doctorate course in Dermatology/ UFRJ.

como deficiências nutricionais comuns em pacientes crônicos, doenças de base como diabetes *mellitus* e neuropatias de diferentes etiologias, podem retardar o processo fisiológico de reparação. A persistência de agentes agressores também pode levar à cicatrização prolongada, como ocorre na infecção bacteriana secundária.

Desde que Unna desenvolveu uma bandagem compressiva de óxido de zinco para o tratamento de úlceras venosas, a principal terapia para essas lesões tem sido a compressão do membro afetado.² Diversas drogas vêm sendo desenvolvidas e testadas no sentido de reduzir o tempo de reparação tecidual e de diminuir a morbimortalidade de pacientes com úlceras.

Diversos estudos demonstraram os benefícios da sulfadiazina de prata a 1% no tratamento tópico de lesões ulceradas de diversas etiologias, tais como úlceras venosas,⁵ até úlceras de decúbito,^{6,7} passando por penfigóide bolhoso e infecções do cordão umbilical,⁶ além de leitos doadores de enxertia.⁸ A associação da sulfadiazina de prata com o nitrato de cério em pacientes queimados já tem sua eficácia estabelecida na literatura médica.^{9,10,11,12}

Com o objetivo de traçar um paralelo entre o modelo de reparação pós-queimaduras com as úlceras de membros inferiores, os autores relatam dois casos de úlceras venosas tratadas com associação de sulfadiazina de prata e nitrato de cério.

RELATO DE CASO

Caso nº1

Paciente de 68 anos, do sexo feminino, branca, natural do Estado de Minas Gerais e residindo há 42 anos no Pavilhão Clementino Fraga Filho do Instituto Estadual de Dermatologia Sanitária - Iedes.

Paciente portadora de hanseníase virchowiana há cerca de 50 anos, tendo sido tratada, desde o diagnóstico, com promanide e sulfona, obtendo alta há 25 anos.

Há 20 anos apresenta úlceras localizadas nos MMIs, tendo sido submetida, desde então, a tratamentos tópicos com neomicina, colagenase e alguns cursos de antibiótico-terapia oral, sem obter cura das úlceras.

Ao exame físico, a paciente apresentava-se normotensa e com bom estado geral.

Ao exame dermatológico, observa-se no terço inferior das pernas e regiões maleolares úlceras de diferentes tamanhos, com bordas elevadas, esbranquiçadas e fundo anfractuoso coberto por secreção seropurulenta, em área de lipodermatoesclerose.

Exame laboratorial de rotina evidenciou anemia (3,16 milhões de hemácias/mm³; hemoglobina, 10,1g/dl; hematócrito, 30,5%). Instituídos sulfato ferroso e ácido fólico. O primeiro *swab* das úlceras evidenciou a presença de *Pseudomonas aeruginosa* sensível à ciprofloxacina, que foi utilizada na dose de 1g/dia por 10 dias. Cerca de 60 dias após o tratamento instituído, foi coletado novo *swab*, cuja cultura foi negativa. Foram iniciados curativos diários que

nature, such as common nutritional deficiencies in chronic patients, base diseases such as diabetes mellitus and neuropathies of different etiologies, can delay the physiologic healing process. The persistence of aggressive agents can also lead to lingering cicatrization, as occurs in secondary bacterial infection.

Since Unna developed a compress dressing containing zinc oxide for the treatment of venous ulcers, the main treatment for these lesions has been compression therapy of the affected member.² Several drugs have been developed and tested in the sense of reducing the time of tissular repair and to reduce the morbidity and mortality of patients with ulcers.

Various studies have demonstrated the benefits of 1% silver sulfadiazine in the topical treatment of ulcerated lesions of several etiologies, such as venous ulcers⁵ and even decubitus ulcers,^{6,7} as well as bullous pemphigoid and infections of the umbilical cord,⁶ besides graft donor sites.⁸ The effectiveness of an association of silver sulfadiazine with cerium nitrate in burns patients has already been established in the medical literature.^{9,10,11,12}

With the objective of drawing a parallel between the model of post-burn healing with ulcers of the inferior members, the authors report two cases of venous ulcers treated with an association of silver sulfadiazine and cerium nitrate.

CASE REPORT

Case 1

Patient 68 years old, female, white, natural of the State of Minas Gerais and resident for 42 years in the Clementino Fraga Filho Pavilion of the State Institute of Sanitary Dermatology-IEDS.

Patient with Virchow's leprosy for approximately 50 years, who has been treated ever since diagnosis with promanide and sulfone. She was discharged 25 years ago.

She presented localized ulcers in the lower members 20 years ago, having been submitted, ever since, to topical treatments with neomycin, collagenase and some courses of oral antibiotic therapy, but without cure of the ulcers.

At physical exam, the patient was normotensive and with a good general state.

Dermatological exam showed ulcers, in the inferior third of the legs and malleolar regions, these were of different sizes, with elevated whitish borders and anfractuose base covered by a seropurulent secretion, within an area of lipodermatosclerosis.

*Routine laboratorial exam detected anemia (3.16 million erythrocytes/mm³; hemoglobin, 10.1g/dl; and hematocrit, 30.5%). Ferrous sulfate and folic acid were instituted. The first swab of the ulcers revealed the presence of *Pseudomonas aeruginosa* sensitive to ciprofloxacin, which was used at a dose of 1g/day for 10 days. Approximately 60 days after the treatment was instituted, a further swab was taken, the culture of which was negative. Daily curatives*

consistiam em limpeza das úlceras com soro fisiológico, uso de creme com associação de nitrato de cério e sulfadiazina de prata (Dermacerium®), e cobertura com gaze e atadura de crepom.

Após quatro meses de tratamento observaram-se regressão significativa do tamanho das úlceras e completa cicatrização de algumas delas, conforme pode ser observado nas figuras 1 e 2.

Em relação à evolução a paciente não apresentou recorrência das úlceras até o 6º mês de avaliação.

Caso nº2

Paciente de 73 anos, do sexo feminino, branca, natural do RJ. Apresenta há cerca de 10 anos úlceras em ambas as pernas.

Refere ter sido submetida à enxertia de uma das úlceras (lesão do dorso do pé direito) há seis anos. Alega ter utilizado no local diversos medicamentos tópicos, tais como pomadas de antibióticos e curativos com carvão ativado, sem resolução das lesões.

No exame físico geral não foi evidenciada qualquer anormalidade.

O exame dermatológico revelou xerose em ambas as pernas. Apresentava úlceras na região maleolar interna e face lateral da perna direita, na face medial e maleolar externa da perna esquerda e no dorso de ambos os pés. Todas as lesões apresentavam bordas amareladas e fundo seropurulento.

Os exames laboratoriais de rotina encontravam-se dentro da normalidade.

Na cultura da secreção da úlcera foi isolada *Morganella morganii*, sensível à ciprofloxacina, que foi administrada na dose de 1g diário por 10 dias. Nova cultura no pós-tratamento foi negativa.

Foi solicitado parecer do serviço de angiologia, cujo diagnóstico foi de insuficiência venosa de grau médio em ambos os MMII.

were initiated that consisted of cleaning the ulcers with physiologic serum, use of cream containing an association of cerium nitrate and silver sulfadiazine (Dermacerium®), and covering with gauze and crepe bandage.

After four months of treatment a significant regression was observed in the size of the ulcers and some presented complete cicatrization, as can be observed in figures 1 and 2.

In relation to the clinical course, the patient had not presented any recurrence up until the sixth month of follow up.

Case 2

Patient 73 years old, female, white, born in Rio de Janeiro. She presented approximately 10 years previously the onset of ulcers in both legs.

She reported that she had been submitted to a graft for one of the ulcers (lesion in the back of the right foot) six years ago. She claimed to have used several topical medicines in this site, such as antibiotic ointments and curatives with activated charcoal, but without resolution of the lesions.

Physical exam showed no abnormality.

Dermatological exam revealed xerosis in both legs. She presented ulcers in the internal malleolar area and lateral face of the right leg, in the medial and malleolar face of the left leg and in the back of both feet. All of the lesions presented yellowish borders and seropurulent base.

Routine laboratory exams were within normal limits.

Culture of secretion from the ulcer isolated *Morganella morganii*, sensitive to ciprofloxacin, which was administered at a daily dose of 1g for 10 days. A further culture in the post-treatment was negative.

She was referred to the angiology service, whose diagnosis was venous insufficiency of medium level in both inferior members.

The treatment instituted consisted of daily clean -



Figura 1: Caso 1 antes do início do tratamento.
Figure 1: Case 1: before beginning the treatment.



Figura 2: Caso 1 após quatro meses de uso de sulfadiazina de prata a 1% e nitrato de cério a 0,4%. / Figure 2: Case 1: four months after use of 1% silver sulfadiazine and 0.4% cerium nitrate.

O tratamento instituído consistiu na limpeza diária das úlceras com soro fisiológico e o uso da associação da sulfadiazina de prata e nitrato de cério em creme (Dermacerium®), cobertura com gaze e atadura de crepom.

Após período de quatro meses foi observada sensível melhora das úlceras com redução do tamanho das mesmas e formação de tecido de granulação. Houve cicatrização completa da úlcera localizada na região maleolar externa da perna esquerda (Figuras 3 a 6).

Em relação a evolução, a paciente persiste com uma úlcera em cada perna, embora de pequenas dimensões, seis meses depois da última avaliação, sem recorrência da lesão cicatrizada.

DISCUSSÃO

A revisão da literatura mostra-se controversa em relação ao tratamento tópico de úlceras. A máxima *Primum non nocere* ("antes de mais nada não prejudicar") deve ser levada em conta sempre que se cogita um novo medicamento. O mesmo deve apresentar baixo potencial de desencadear hipersensibilidade, baixa absorção sistêmica, devendo estimular ou, pelo menos, não inibir a replicação celular. No caso dos antibióticos, devem ter mecanismos de ação pouco susceptíveis ao desenvolvimento de resistência bacteriana.

Os mecanismos de ação relacionados ao sucesso terapêutico da sulfadiazina de prata a 1% vão além de seus efeitos antimicrobianos,^{13,14} embora esses não devam ser menosprezados, já que, segundo Robson e Hegggers,¹⁵ a contagem bacteriana mínima para que ocorra fechamento favorável de úlceras seja de 10 UFC/cm² (Unidade Formadora de Colônias).⁵ Sua atividade bacteriostática tem sido amplamente investigada, tendo ação contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (MRSA), além de outras bactérias.^{13,16}

Em 1992, Bishop e cols.⁵ realizaram um estudo prospectivo cego em pacientes com úlceras venosas com níveis bacterianos semelhantes e demonstraram que a sulfadiazina

of the ulcers with physiologic serum and use of the association of silver sulfadiazine and cerium nitrate in cream (Dermacerium®), covering with gauze and crepe bandage.

After a period of four months, a significant improvement was observed in the ulcers with reduction in their size and formation of granulation tissue. There was complete cicatrization of the ulcer located in the external malleolar area of the left leg (Figures 3 to 6).

With regard to clinical course, the patient continues to present an ulcer in each leg, although of small dimension, six months after the last evaluation, without recurrence of the cicatrized lesion.

DISCUSSION

Revision of the literature showed controversy in relation to the topical treatment of ulcers. The *Primum non nocere* ("first and above all, to cause no harm") maxim should be taken into account whenever a new medication is considered. The same should present a low potential for provoking hypersensitivity, low systemic absorption and should stimulate, or at least, not inhibit cellular replication. In the case of antibiotics, they should have mechanisms of action which are little susceptible to the development of bacterial resistance.

The mechanisms of action related to the therapeutic success of 1% silver sulfadiazine extend beyond their antimicrobial effects,^{13,14} although these should not be underestimated, since, according to Robson and Hegggers,¹⁵ the minimum bacterial count favorable for the closing of ulcers is 10 CFU/cm² (colony-forming unit).⁵ Its bacteriostatic activity has been investigated thoroughly, and is effective against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* (MRSA), besides other bacteria.^{13,16}

In 1992, Bishop and cols.⁵ carried out a prospective blind study in patients presenting venous ulcers with similar bacterial levels and demonstrated that 1% silver sulfa-



Figura 3: Caso 2: úlcera do pé direito antes do tratamento.
Figure 3: Case 2: ulcer in the right foot before treatment.



Figura 4: Caso 2: úlcera do pé direito após quatro meses de tratamento / Figure 4: Case 2: ulcer in the right foot after four months of treatment

de prata a 1% reduziu de forma estatisticamente significativa a dimensão das úlceras. Tais autores associaram a eficácia dessa droga ao favorecimento da replicação de queratinócitos e às propriedades antiinflamatórias da substância. Seus achados são consistentes com os encontrados posteriormente por Lansdown e cols.,¹⁷ que evidenciaram cicatrização mais rápida em animais em que foi utilizada a sulfadiazina de prata. Neste estudo os autores também observaram aceleração na eliminação de crostas e debris e correlacionam seus achados à redução das fases inflamatória e de formação de tecido de granulação, além de aceleração na velocidade de reparação epidérmica.

Geronomous e cols.¹⁸ observaram num estudo com úlceras não infectadas que a sulfadiazina de prata a 1% aumentou em 28% a taxa de reepitelização das mesmas. Kjolseth e cols.¹⁹ compararam os efeitos *in vivo* de seis agentes tópicos freqüentemente utilizados em úlceras e demonstraram que a sulfadiazina de prata foi a responsável pela mais rápida taxa de reepitelização, além de ter sido um dos principais agentes promotores de neovascularização.

Mais recentemente, O'Meara e cols.²⁰ realizaram revisão de agentes antimicrobianos usados no tratamento de úlceras crônicas. Os autores incluíram no estudo 30 publicações, entre elas 25 estudos randomizados, e concluíram que não há dados que apoiem o uso rotineiro de antibióticos sistêmicos para úlceras de perna, exceto na presença de infecção aguda. Apenas algumas preparações tópicas foram consideradas úteis, como a sulfadiazina de prata no caso de úlceras venosas e a loção à base de peróxido de benzoíla no caso de úlceras mistas.

Devido a sua pequena absorção, a ação do creme de sulfadiazina de prata no tratamento local de infecções cutâneas resulta em baixíssima taxa de toxicidade sistêmica.⁶ Adicionalmente, problemas de intolerância local, na forma de dermatite de contato alérgica, foram raramente observados,²¹ sendo todos relacionados a componentes do excipiente e não ao ingrediente ativo.



Figura 5: Caso 2: úlcera do tornozelo esquerdo antes do tratamento. / **Figure 5:** Case 2: ulcer in the left ankle before the treatment.

diazine achieved a statistically significant reduction in the size of the ulcers. These authors associated the effectiveness of this drug to the favoring of the replication of keratinocytes and the anti-inflammatory properties of the substance. Their findings are consistent with those of Lansdown and cols.,¹⁷ who later demonstrated a faster cicatrization among animals in which silver sulfadiazine was used. In the present study, the authors also observed an acceleration in the elimination of crusts and debris and correlated their findings to a reduction in the inflammatory phases and formation of granulation tissue, besides an acceleration in the speed of epidermal repair.

Geronomous and cols.¹⁸ observed in a study on noninfected ulcers that 1% silver sulfadiazine increased the rate of re-epithelization by 28%. Kjolseth and cols.¹⁹ compared the effects in vivo of six topical agents frequently used in ulcers and demonstrated that silver sulfadiazine was responsible for the fastest re-epithelization rate, besides being one of the main agents for the promotion of neovascularization.

More recently, O'Meara and cols.²⁰ undertook a revision of the antimicrobial agents used in the treatment of chronic ulcers. The authors included 30 publications in the study, of which 25 were randomized studies, and concluded that there was no data to support the routine use of systemic antibiotics for leg ulcers, except in the presence of acute infection. Only some topical preparations were considered useful, namely silver sulfadiazine in the case of venous ulcers and lotion based on benzoyl peroxide in the case of mixed ulcers.

Due to its low absorption, the action of silver sulfadiazine cream in the local treatment of cutaneous infections results in a low rate of systemic toxicity.⁶ Additionally, problems of local intolerance, in the form of allergic contact dermatitis, were rarely observed,²¹ all of which were related to components of the excipient and not to the active ingredient.



Figura 6: Caso 2: úlcera do tornozelo esquerdo após quatro meses de tratamento. / **Figure 6:** Case 2: ulcer in the left ankle after four months of treatment.

Os benefícios da associação da sulfadiazina de prata a 1% com nitrato de cério a 0,4% em pacientes com queimaduras vêm sendo continuamente confirmados,^{10,11} desde os resultados favoráveis observados por Monafo e cols. em 1976.¹²

Boeckx e cols.⁹ ressaltam, em estudo realizado na Bélgica em 1992, os excelentes resultados clínicos, no que diz respeito à diminuição da taxa de infecções, morbidade e mortalidade da associação de sulfadiazina de prata a 1% ao nitrato de cério a 0,4%. Esses autores postulam que seus resultados favoráveis estejam relacionados à formação, poucos dias após o início do tratamento, de uma membrana, clinicamente amarelo-esverdeada e seca que aparece revestindo queimaduras dérmicas profundas. Tal membrana funcionaria como uma barreira física à contaminação bacteriana ambiental. Do ponto de vista bioquímico pode ser explicada pela ligação do cério com sais de pirofosfato (inibidores da calcificação), permitindo a precipitação de cálcio. Em relação a efeitos colaterais foi observado apenas um caso de meta-hemoglobinemia relacionado à absorção sistêmica de nitratos.

Sabe-se que a manipulação cirúrgica de queimaduras previne a liberação excessiva de citocinas. Foi demonstrado que o nitrato de cério é capaz de promover uma ação de "excisão" química comparável ao desbridamento cirúrgico de queimaduras em relação à modulação dos níveis de IL-6 e TNF- α .²² Tais autores demonstraram diminuição dos níveis de TNF- α , considerada a mais potente citocina inflamatória, no período inicial após queimaduras. Portanto, níveis baixos dessa substância podem limitar a extensão da reação inflamatória que se segue à agressão tecidual.

Nos casos relatados foi observada aceleração na velocidade de reparação tecidual, quando se levam em conta o tempo de evolução das úlceras, as doenças de base e as inúmeras terapêuticas anteriormente adotadas. Apesar disso, são necessários estudos comparativos entre a associação de sulfadiazina de prata com nitrato de cério e outros tratamentos tópicos durante a cicatrização tecidual no sentido de confirmar seus benefícios e elucidar seus mecanismos de ação, na medida em que parecem atuar em mais de uma etapa do processo de cicatrização de úlceras, seja acelerando a reepitelização e neovascularização, seja diminuindo a fase inflamatória ou mesmo por sua ação antimicrobiana. □

The benefits from the association of 1% silver sulfadiazine with 0.4% cerium nitrate in patients with burns have been continually confirmed,^{10,11} ever since the favorable results observed by Monafo and cols. in 1976.¹²

Boeckx and cols.⁹ (1992) in a study accomplished in Belgium, underscore the excellent clinical results, in terms of a decrease in the rate of infections, morbidity and mortality provided by the association of 1% silver sulfadiazine and 0.4% cerium nitrate. These authors postulate that their favorable results are related to the formation, a few days after beginning the treatment, of a membrane, clinically yellow-greenish and dry that appears covering the profound dermal burns. Such a membrane would function as a physical barrier against environmental bacterial contamination. From the biochemical perspective, it can be explained by the binding of cerium with pyrophosphate salts (inhibitors of calcification), thereby enabling the precipitation of calcium. In relation to side effects, only one case was observed of methemoglobinemia related to the systemic absorption of nitrates.

It is known that the surgical manipulation of burns prevents the excessive liberation of cytokines. It has been demonstrated that cerium nitrate is capable of promoting an action of chemical "excision" comparable to surgical débridement of burns in relation to the modulation of the levels of IL-6 and TNF- α .²² These authors demonstrated a decrease in the levels of TNF- α , considered the most potent inflammatory cytokine, in the initial period after burns. Therefore, low levels of this substance can limit the extension of the inflammatory reaction which follows the tissular aggression.

In the reported cases, an acceleration was observed in the rate of tissular repair, especially considering the time the ulcers had persisted, the base diseases and the countless therapeutics attempted. Nevertheless, comparative studies are necessary between the association of silver sulfadiazine with cerium nitrate and other topical treatments during the tissular cicatrization to confirm their benefits and to clarify their action mechanisms. Since they seem to act in more than one stage of the process of lesion cicatrization, whether by accelerating the re-epithelization and neovascularization, reducing the inflammatory phase or even due to their antimicrobial effect. □

AGRADECIMENTO

À Dra. Maria Aldora Cruz, Diretora Médica do Centro de Pesquisa de Recursos Humanos IEDS.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors extend their gratitude to Dr. Maria Aldora Cruz, M.D. Director of the Research and Human Resources Center (IEDS).

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Ollin JW, Benstein Km, Childs MB, Seavey C, Mc Hugh L, Griffiths RI: Medical costs of treating venous stasis ulcers: evidence from a retrospective cohort study. *Vasc. Med.* 1999;(1):1-7.
2. Falanga V: Venous Ulceration. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1993;19:764-71.
3. Nélzem O, Bergqvist D, Lindhagen A, Halböök T: Chronic leg ulcers: an underestimated problem in primary health care among elderly patients. *J. Epidemiol. Community Health.*, 1991;45:184-7.
4. Fischer H. Venenleiden. Eine repräsentative Untersuchung in der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (Tübinger Studie). München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1981.
5. Bishop JB e cols: A prospective randomized evaluator-blinded trial of two potential wound healing agents for the treatment of venous stasis ulcers. *J. Vasc. Surg.* 1992;(16):251-7.
6. Hindryckx PH, Cuyper C, Hendrickx B, Mullie A: The treatment of infected decubitus ulcers with 1% silver sulfadiazine cream. *Curr. Ther. Res.* 1990;(48)3:535-9.
7. Kucan JO, Robson MC, Hegggers JP, Ko F: Comparison of silver sulfadiazine, povidone-iodine and physiologic saline in the treatment of chronic pressure ulcers. *J. Am. Ger. Soc.* 1981;(29)5:232-5.
8. Loyde JR: Improvement of the management of skin grafts donor sites with silver sulfadiazine dressings. *Arch. Surg.*, 1974, 561-565.
9. Boeckx W, Blondeel N, Vandersteen K, Wolf-Peeters C, Schmitz A: Effect of cerium nitrate-silver sulphadiazine on deep dermal burns: a histological hypothesis. *Burns* 1992;(18)6:456-62.
10. Fox CL, Monafó WW, Ayvazian et al. Topical chemotherapy for burns using cerium salts and silver sulfadiazine. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1977;(144):668.
11. Hermans RP: Topical treatment of serious infections with special reference to the use of a mixture of silver sulphadiazine and cerium nitrate: two clinical studies. *Burns*, 1984;(11):59.
12. Monafó WW e cols: Cerium nitrate: a new topic antiseptic for extensive burns. *Surgery*, 1976;(80):465.
13. Melotte P, Hendrickx B, Melin P, e cols: Efficacy of 1% silver sulfadiazine cream in treating the bacteriological infection of leg ulcers. *Curr. Ther. Res.* 1985;(37):197-202.
14. Kucan JO, Robson MC, Hegggers JP, Ko F: Comparison of silver sulfadiazine, povidone-iodine and physiologic saline in the treatment of chronic pressure ulcers. *J. Am. Ger. Soc.* 1981;(29)5:232-5.
15. Robson MC, Hegggers JP: Delayed wound closers based on bacterial counts. *J. Surg. Oncol.* 1970;(2):379.
16. Degreef H, Michiels JL: Silver sulfadiazine cream as a treatment for infected leg ulcers. *Curr. Ther. Res.* 1984;(36):1190-4.
17. Landsdown ABG, Sampson B, Laupattarakasem P, Vuttivirojana A: Silver aids healing in the sterile skin wound: experimental studies in the laboratory rat. *Br. J. Dermatol.* 1997;(137):728-35.
18. Geronemus RG, Mertz PM et Eaglstein WH: Wound Healing - The Effects of Topical Antimicrobial Agents. *Arch Dermatol.* 1979;(115):1311-4.
19. Kjolseth D, Frank JM, Barker JH e cols: Comparison of the effects of commonly used wound agents on epithelialization and neovascularization. *Am. Coll. Surg.*, 1994;(179):305-12.
20. O'Meara SM, Cullum NA, Majid M e Sheldon TA: Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *British J Surg.*, 2001;88:4-21.
21. Degreef H, Dooms-Goossens A: Patch testing with silver sulphadiazine cream. *Contact Dermatitis* 1985;(12):33-7.
22. Deveci M, Eski M e cols: Effects of cerium nitrate bathing and prompt burn wound excision on Il-6 and TNF alpha levels in burned rats. *Burns*, 2000;(6):41-5.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Simone M. Abdalla Jacques
Av. Sernambetiba, 3300 Bl 8 / Apto 602
RIO DE JANEIRO RJ 22630-010
Tel/Fax: (21) 2491-2632
E-mail: simoneab@bmrrio.com.br