

Artigo Original

Avaliação da toxicidade sistêmica do fenol em peelings faciais

Autores:

Bogdana Victoria Kadunc¹
Adriana Amorim Vanti²

¹Doutora em Dermatologia pela FMUSP
Chefe da Clínica Dermatológica do
Hospital do Servidor Público Municipal
de São Paulo

²Mestre em Dermatologia pela
FMUSP

Assistente da Clínica Dermatológica
do Hospital do Servidor Público
Municipal de São Paulo

Correspondência para:

Bogdana Victoria Kadunc
Rua Gaivotas, 91/ap. 71
Moema São Paulo - SP
CEP: 04522-030
Tel(fax): (11)5053-4812
E-mail: bog@uol.com.br

RESUMO

Introdução: O fenol tem sido utilizado na medicina há várias décadas, mas muitos aspectos da sua toxicidade sistêmica ainda não são suficientemente conhecidos.

Objetivo: Avaliar a toxicidade renal e cardíaca do fenol absorvido percutaneamente em peelings faciais.

Material e métodos: Realizou-se estudo prospectivo, comparativo e randomizado em quatro grupos de 15 pacientes, com quatro diferentes modalidades de peelings faciais: a 50 e 88%, em álcool com aplicações contínuas, e a 88% em álcool e associado na Fórmula de Baker em aplicações com intervalos de tempo programados. Avaliaram-se os níveis urinários dessa substância por meio da cromatografia gasosa e as alterações cardíacas através do eletrocardiograma contínuo de 24 horas (Holter).

Resultados: A cromatografia gasosa mostrou rápida eliminação do fenol através da urina, com vida média em torno de seis a oito horas. As alterações cardíacas encontradas no Holter foram observadas em todos os grupos, cessando rapidamente sem intervenção médica.

Conclusões: Usado em peelings faciais, o fenol não afeta a função renal, mas pode provocar arritmias em indivíduos suscetíveis, sem relação com a concentração ou técnica de aplicação utilizada.

Palavras-chave: fenol, abrasão química, toxicidade

ABSTRACT

Introduction: Phenol has been used in medicine for several decades, but many aspects of its systemic toxicity are not completely known.

Objective: To evaluate the renal and cardiac toxicities of phenol absorbed percutaneously in facial peelings.

Material and methods: A prospective, comparative, randomized study was undertaken with four groups of 15 patients each, with four different types of facial peelings; pure, at 50 and 88% in continuous applications, pure at 88%, and associated with Baker's Formula with applications at specific time intervals. Urinary levels of this substance were determined by Gas Chromatography, and cardiac changes by a continuous electrocardiogram for 24 hours (Holter).

Results: Gas Chromatography showed fast phenol elimination in the urine, with a mean life of six to eight hours. Cardiac changes seen on the Holter were observed in all groups, which stopped immediately without medical intervention.

Conclusions: Phenol, used in facial peelings, does not affect renal function, but it can cause arrhythmias in susceptible individuals, which is not related with the concentration or technique used.

Keywords: phenol, chemexfoliation, toxicity

INTRODUÇÃO

O ácido carbólico ou fenol é um composto orgânico da série aromática, derivado do benzeno, utilizado na medicina há muitas décadas.¹

Usado topicamente, tem ação cáustica imediata, com capacidade de promover a desnaturação e coagulação das proteínas da queratina epidérmica, fenômeno traduzido clinicamente por intenso branqueamento uniforme de rápida instalação.

Recebido em (Received on) 19/02/2009.
Aprovado em (Approved on)
25/02/2009. Declaramos a inexistência
de conflitos de interesse (We declare no
conflict of interest).

Tem indicações diversas na terapêutica dermatológica, entre eles os *peelings* faciais médios ou profundos indicados para o tratamento do fotoenvelhecimento ou das cicatrizes de acne.²

Os *peelings* químicos profundos realizados com fenol, quando bem indicados e apropriadamente conduzidos, produzem resultados incomparáveis a qualquer outro método esfoliativo químico, mecânico ou a laser, porém, ele é reconhecidamente um fármaco altamente tóxico.

Se for ingerido por via oral, provoca a morte com doses relatadas entre 5 e 40g.³

No caso de aplicações sobre a pele, ocorre absorção rápida (70% do volume utilizado em 30 minutos).⁴ Após a absorção, 25% desse volume é metabolizado a CO₂ e água, e os 75% remanescentes seguem uma das vias de detoxificação no fígado, antes de serem excretados pelo rim: conjugação com os ácidos sulfúrico ou glicurônico ou oxidação. Uma parte da substância é excretada na forma inalterada.⁵

O fenol pode exercer toxicidade direta sobre o miocárdio, causando arritmias cardíacas, e sobre os vasos sanguíneos, causando hipotensão.⁶

Em 1985, Warner relatou o caso de um paciente de 10 anos que foi submetido, sob anestesia geral, ao tratamento de nevo melanocítico gigante de 12 x 17cm, com uma solução tópica contendo fenol a 40% e óleo de cróton a 0,8%. O paciente apresentou taquicardia ventricular prematura multifocal, que foi revertida com lidocaína 50mg EV.⁷

Assim, recomenda-se que seu uso seja acompanhado de cuidados especiais: monitorização cardíaca, infusão endovenosa de altos volumes para forçar a diurese, bem como aplicações lentas e espaçadas, para que se evitem lesões renais e cardíacas.

Nos relatos da literatura, as concentrações de fenol utilizadas para *peelings* oscilam entre 30 e 90%² geralmente associadas a diferentes substâncias: óleo de cróton ou de oliva, cresol, salicilato de sódio, cânfora, glicerina, sabões e etanol, entre outros. O volume total de fenol, os métodos de aplicação e os tipos de curativo não são padronizados, sendo a fórmula de Baker-Gordon, na qual a concentração final de fenol é de 50% a mais referida nas publicações.

Levando-se em conta que essa substância é largamente utilizada para o rejuvenescimento, muitas vezes fazendo parte de fórmulas patenteadas nas quais não se conhece sua concentração final, conclui-se que existe na literatura uma lacuna quanto ao conhecimento da sua toxicidade como substância química isolada.

O objetivo deste estudo foi avaliar a toxicidade renal e cardíaca do fenol absorvido percutaneamente.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi prospectivo, comparativo e randomizado, realizado em pacientes que procuraram tratamento contra en-

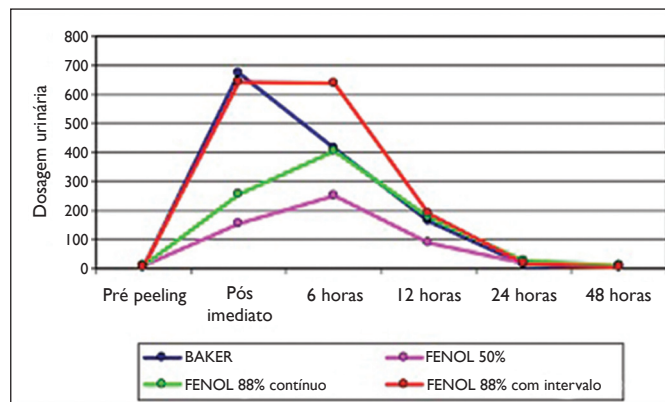


Gráfico 1: Representação da dosagem urinária de fenol através da cromatografia gasosa.

velhecimento facial no ambulatório de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

Este estudo foi realizado sob aprovação prévia de um Comitê de Ética em pesquisa e desenvolvido de acordo com as normas de boas práticas clínicas. Todas as pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de participar das avaliações.

Foram incluídas 60 pacientes, com fototipos II-III segundo a classificação de Fitzpatrick e portadoras de fotoenvelhecimento graus III-IV de acordo com a escala de Glogau. As pacientes receberam quatro tipos diferentes de *peelings* com fenol em toda a face e tiveram avaliadas a função renal e as condições cardíacas nos períodos prévio, durante e posterior ao procedimento.

Foram excluídas do estudo pacientes com história prévia de alterações cardíacas – inclusive arritmias –, renais e hepáticas, diabetes, grávidas, bem como mulheres que não faziam uso de métodos seguros de anticoncepção, estivessem amamentando ou tivessem tendência a quadros depressivos. Excluímos também pacientes que haviam sido submetidas a qualquer procedimento estético na face no ano anterior. Entre as pacientes incluídas, 18 eram portadoras de hipertensão leve e moderada controlada.

As 60 voluntárias foram randomicamente direcionadas a um dos quatro grupos propostos, recebendo num envelope fechado e opaco as instruções que indicavam seu procedimento.

- G1: fenol 50% em álcool com aplicação contínua;
- G2: fenol 88% em álcool com aplicação contínua;
- G3: fenol 88% em álcool aplicado com intervalos de 15 minutos entre seis unidades estéticas da face (fronte, malar D, malar E, perioral, nariz e periocular);
- G4: fórmula de Baker contendo: fenol 88%–3ml (concentração final 50%), água destilada–2 ml, óleo de Cróton–3 gotas (concentração final 2,1%), septisol–8 gotas, com intervalo de 15 minutos entre as seis unidades e oclusão da face por 48h.

Após a seleção, foram submetidas à avaliação clínica e a exames laboratoriais (hemograma, glicemia, ureia, creatinina, TGO, TGP, GGT, fosfatase alcalina, densidade urinária e eletrocardiograma), que foram analisados por um clínico geral e um cardiologista.

Os registros fotográficos, padronizados em distância e iluminação, foram feitos em posição frontal e em ângulos de 45° e 90° para as hemifaces esquerda e direita.

A profilaxia para herpes simples foi iniciada dois dias antes do *peeling* para todas as pacientes utilizando-se 2.400mg de aciclovir via oral (VO) por dia, sendo mantida por 10 dias.

O procedimento foi realizado no ambulatório do hospital, em sala com ventilação adequada para dispersar o odor e vapores do fenol. Foram utilizados: oximetria de pulso, esfigmomanômetro, tamponamento nasal para evitar a absorção inalatória do fenol e monitorização cardíaca para observar arritmias. Foi instalado acesso venoso periférico para a infusão de soro fisiológico (SF) e intervenção medicamentosa em caso de possíveis intercorrências. O esquema de sedação e analgesia introduzido foi:

uma hora antes do início do procedimento ⇒ lorazepan 2mg + associação paracetamol-500mg/codeína-30mg VO: durante o procedimento ⇒ 2g de dipirona endovenosa no SF da infusão venosa por 24 horas ⇒ alternância, a cada quatro horas, de cloridrato de tramadol-100mg e da mesma associação paracetamol/codeína VO

A face foi desengordurada meticulosamente com gases embebidas em acetona; em seguida, foram realizados bloqueios na linha médio-pupilar de lidocaína 2%, seguindo-se a aplicação de fenol com aplicadores de algodão. Foram utilizados seis aplicadores por paciente, um para cada unidade estética da face. Quando se utilizou a fórmula de Baker, foi realizada a oclusão com esparadrapo impermeável por 48 horas.

Após o término dos procedimentos, as pacientes permaneceram em observação por seis horas, com monitor cardíaco e oxímetro de pulso.

Para a avaliação da toxicidade renal, foram feitas seis dosagens urinárias de fenol por meio de Cromatografia Gasosa Urinária (CGU): antes e imediatamente, seis, 12, 24 e 48 horas após o procedimento.

Para a avaliação da toxicidade cardíaca, utilizou-se o Holter, instalado nas pacientes duas horas antes do início do procedimento e retirado após 24 horas. Avaliaram-se: frequência cardíaca mínima e máxima, ritmo cardíaco basal, presença de taquicardia ventricular sustentada, extrassístoles atriais e ventriculares, bem como distúrbios de condução do impulso cardíaco e do segmento ST.

Os exames laboratoriais iniciais foram repetidos sete e trinta dias após o procedimento.

Exames dermatológico e clínico e registros fotográficos padronizados ocorreram nos 2°, 7°, 21° dias e 1, 3, 6 e 12 meses após o procedimento.

Os quatro grupos foram comparados utilizando-se a análise de variância. O nível de significância adotado foi de 0,05.

RESULTADOS

Finalizaram o estudo 44 pacientes do sexo feminino, com idades entre 40 e 66 anos: 11 pertenciam ao G1, 13 ao G2, 10 ao G3 e 10 ao G4. Não foram incluídas 16 pacientes por motivos variados: irregularidades na coleta de urina, falhas técnicas na leitura do Holter e não comparecimento às consultas de retorno.

Não houve diferenças significativas entre os testes laboratoriais prévios e posteriores ao procedimento.

A CGU mostrou rápida eliminação do fenol através da urina, com vida média em torno de seis a oito horas. Não houve alteração da função renal, avaliada por exames laboratoriais até o 30° dia pós-*peeling* e sinais clínicos, até um ano. De acordo com a CGU, quando se utiliza a fórmula de Baker, o fenol é absorvido mais rapidamente do que nas outras formas (gráfico 1), apresentando um pico mais alto do que nos demais tipos de *peelings* estudados. Após 48 horas, as dosagens urinárias de fenol em todos os grupos retornaram aos valores basais pré-*peeling* (20,0mg/g).

No Holter, pudemos observar que não ocorreram alterações do ritmo cardíaco, do segmento ST ou distúrbios de condução do impulso. Todas as pacientes mantiveram ritmo sinusal durante e após o *peeling*.

Houve um aumento da frequência cardíaca, mais importante nos G2, G3 e G4. A alteração cardíaca considerada mais importante foi a taquicardia ventricular sustentada, presente em uma paciente do G1, uma do G3 e duas do G4 que cessou rapidamente sem intervenção médica. Quanto às extrassístoles atriais e ventriculares, estiveram presentes em todos os grupos, sempre assintomáticas e de curta duração.

Quando foram analisadas as variáveis idade, frequência cardíaca mínima, média e máxima, presença de taquicardia ventricular sustentada, extrassístoles supraventriculares e ventriculares, obteve-se um valor de $p > 0,05$, demonstrando que não houve diferença estatística entre os 4 grupos analisados.

DISCUSSÃO

A polêmica em torno do uso do fenol para *peelings* faciais é antiga. Desde a década de 1940⁵ até os dias de hoje,¹ encontramos publicações que abordam as duas características antagônicas da substância: os excelentes efeitos das aplicações cutâneas e os sérios riscos resultantes da absorção e toxicidade sistêmicas.

Os trabalhos de investigação a respeito da toxicidade são antigos, e nossa proposta foi a de realizar um estudo que atualizasse os conceitos sobre a substância. É fato reconhecido

que a absorção de fenol para a corrente sanguínea após aplicações tópicas é intensa e rápida, totalizando 70% do volume aplicado em 30 minutos, ocorrendo a metabolização hepática e eliminação pela urina de $\frac{3}{4}$ desse volume. Já em 1953, Ruedemann e Deichmann,⁸ ao pesquisarem os níveis séricos do fármaco após aplicações de loções tópicas com concentrações de 2%, 4,75% e 10,86% de fenol, confirmaram a rápida penetração e eliminação na pele humana. Piotrowski, em seu trabalho de 1971 utilizando soluções com fenol a 5%, 10% e 25%, avaliou a absorção dos seus vapores através dos pulmões e da pele e sua excreção urinária, concluindo que havia eliminação total em 24 horas.⁹



Figura 1. A. Aspecto prévio ao *peeling*.
B. 1 ano após o tratamento.

Um dos objetivos do presente trabalho foi estudar o metabolismo urinário da substância por um período maior do que 48 horas após o *peeling*, através da CGU, um método colorimétrico que determina os níveis urinários de fenol com alta especificidade e sensibilidade.¹⁰ Nas pacientes avaliadas, a CGU mostrou rápida eliminação do fenol sérico pela urina, com vida média entre seis e oito horas, apresentando valores normais das dosagens em todos os grupos após 24 e 48 horas. É importante ressaltar que o fenol é um elemento presente normalmente na urina humana e que seus níveis basais correspondem a 20,0g/ml.

Outra constatação das nossas observações foi que no G4, onde se utilizou a Fórmula de Baker, os níveis urinários de fenol apresentaram picos mais altos de absorção quando comparados aos outros grupos. Até o ano 2000, vários autores^{1,11,12} acreditavam que a penetração do fenol na pele humana fosse inversamente proporcional à sua concentração, contrariando todos os princípios da química. Assim, alegava-se que o fenol em concentrações superiores a 80% teria efeito queratocoagulante, precipitando as proteínas da epiderme e constituindo

uma barreira que preveniria a penetração na derme profunda; entretanto, se diluído para 50%, tornava-se queratolítico aumentando a penetração.¹⁹ Após os estudos de Hetter,^{13,14} passou-se a compreender que o óleo de cróton da Fórmula de Baker aprofunda o *peeling*, permitindo a absorção de fenol para a corrente sanguínea através do plexo vascular da derme profunda. Nossos achados corroboram esses conceitos, desde que observamos nas nossas pacientes, comparando-se a CGU no G1 e G4, que o fenol na Fórmula de Baker (G4) teve uma absorção maior que no G1, embora em ambos tivessem concentração de 50%.

Juntando-se a esse achado, o fato de que as enzimas hepáticas não sofreram alterações nas nossas pacientes, conclui-se que não foi observada neste estudo a toxicidade hepática ou renal pelo fenol.¹⁰

Entretanto, é conhecido que o fenol absorvido pode produzir irritabilidade miocárdica,^{6,15} tornando-se este o fator mais preocupante no contexto da toxicidade sistêmica gerada por tal fármaco.

Os sintomas mais frequentes da cardiotoxicidade por fenol relatados na literatura são: taquicardia, bigeminismo e contrações prematuras, que podem progredir até a taquicardia ventricular e fibrilação atrial.^{6,16} Segundo Truppmann & Ellenby, a toxicidade cardíaca se manifestaria nos pacientes sensíveis, inicialmente por taquicardia e contrações prematuras, progredindo para a fibrilação atrial nos casos severos.¹⁶

Em 1981, numa pesquisa com 587 dermatologistas e cirurgiões plásticos que faziam *peelings* com fenol 50% e óleo de cróton 0,8%, Litton constatou que 87% dos médicos relataram que seus pacientes não apresentaram complicações sistêmicas, enquanto 13% notaram taquicardia (6%), arritmia (1%) e/ou aumento dos níveis pressóricos (0,3%).¹⁷

Nesses estudos, os pacientes foram sempre avaliados através de registros eletrocardiográficos limitados aos períodos intra e pós-operatório imediato. Com o uso do Holter em nosso estudo, os registros puderam ser estendidos por até 24 horas. Esse método é comumente utilizado para a pesquisa de distúrbios do ritmo cardíaco em pacientes com sintomas sugestivos de arritmia, ou para a documentação da eficácia de terapêutica antiarrítmica. Nas nossas pacientes, observamos um aumento da frequência cardíaca, extrassístoles atriais e ventriculares assintomáticas em todos os grupos e taquicardia ventricular sustentada presente em quatro pacientes dos G1, G3 e G4, mas que reverteu sem necessidade de tratamento, coincidindo com os achados de Stagnone.¹⁸ Considerando todas as variáveis examinadas, não houve diferença estatística entre os quatro grupos analisados, o que leva à conclusão de que as variações de concentração do fenol, técnica de aplicação ou profundidade alcançada pelo *peeling* não influenciam os sintomas cardíacos. O que ocorre provavelmente é uma suscetibilidade

individual imprevisível. Tal achado condiz com a opinião de Gross, que estudou 43 pacientes e demonstrou não haver relação aparente entre o nível sérico de fenol e o aparecimento de arritmias cardíacas nos pacientes.¹⁹

Vários autores concordam^{1,4,5,6,15} que a absorção e a toxicidade são primariamente influenciadas pela extensão de pele exposta em um determinado tempo – e não pela concentração da solução de fenol – e recomendam como medidas de segurança monitorização cardíaca, aplicações lentas e espaçadas com a face dividida em áreas e diurese forçada. Porém, ressaltamos que em nosso estudo todos os grupos apresentaram as alterações cardíacas descritas previamente, mesmo com aplicações lentas.

O intervalo de tempo utilizado nas aplicações de fenol, apesar de não alterar as variáveis analisadas no Holter, é considerado importante para melhorar o conforto dos pacientes, a tranquilidade da equipe médica e proporcionar maior segurança no controle de arritmias.⁷

Em 1998, Stone fez referências aos mitos que cercam o fenol, fato que revela que ainda restam preocupações com esse fármaco²⁰, embora publicação recente reforce suas qualidades²¹.

CONCLUSÃO

O cirurgião dermatológico necessita ter em mente que o fenol, apesar de muito útil, exige precauções quando utilizado: é um composto tóxico absorvido pela pele e que entra na corrente sanguínea, sendo potencialmente capaz de produzir complicações cardíacas imprevisíveis independentemente da concentração, do modo de aplicação e da profundidade atingida na pele. **scd**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matarasso SL. Phenol chemical peels. In: WHEELAND, RG. Cutaneous surgery. 1st ed. United States of America: Saunders. 1994;39:491-508.
2. Drake LA et al. Guidelines of care for chemical peeling. J Am Acad Dermatol. 1995;33:497-503.
3. Stajduhar-Caric Z. Acute phenol poisoning singular findings in a lethal case. Journal of Forensic Medicine. 1968;15:41-2.
4. Wexler MR et al. The prevention of cardiac arrhythmias produced in an animal model by the topical application of a phenol preparation in common use for face peeling. Plast Reconstr Surg. 1984;73(4):595-8.
5. Deichmann WB. The distribution, detoxification, and excretion of phenol in the mammalian body. Phenol Studies. 1943;V:345-55.
6. Botta SA et al. Cardiac arrhythmias in phenol peeling: a suggested protocol for prevention. Aesthetic Plast Surg. 1998;12(2):115-7.
7. Warner MA, Harper JV. Cardiac dysrhythmias associates with chemical peeling with phenol. Anesthesiology. 1985;62:366-7.
8. Deichmann WB, Ruedemann R. Blood phenol level after topical application of phenol-containing preparations. J Am Med Assoc. 1953;152:506.
9. Piotrowski JK. Evaluation of exposure to phenol: absorption of phenol vapour in the lungs and through the skin and excretion of phenol in urine. Brit J Industr Med. 1971;28:172-8.
10. Bari EA. Determinação de fenol urinário por cromatografia gás-líquido no controle da exposição ao benzeno [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 1984.
11. Stuzin MJ. Phenol peeling and the history of phenol peeling. Clinics in Plastic Surgery. 1998;25(1):1-19.
12. Glogau RG, Matarasso SL. Chemical peels trichloroacetic acid and phenol. Dermatol Clinics. 1995;13(2):263-76.
13. Hetter GP. An examination of the phenol-croton oil peel: part I. Dissecting the formula. Plast Reconstr Surg. 2000;105(1):227-39.
14. Hetter GP. An examination of the phenol-croton oil peel: part IV. Face peel results with different concentrations of phenol and croton oil. Plast Reconstr Surg. 2000;105(3):1081-3.
15. Litton, C. Observations after chemosurgery of the face. Plastic Reconstr Surg. 1963;32(5):554-6.
16. Truppmann ES, Ellenby JD. Major electrocardiographic changes during chemical face peeling. Plastic Reconstr Surg. 1979;63(1):44-8.
17. Litton C, Trinidad G. Complications of chemical face peeling as evaluated by a questionnaire. Plast Reconstr Surg. 1981;67(6):738-43.
18. Stagnone GJ, Orgel MG, Satagnone JJ. Cardiovascular effects of topical 50 % trichloroacetic acid and Baker's phenol solution. J Dermatol Surg Oncol. 1987;13(9):99-1002.
19. Gross BG. Cardiac arrhythmias during phenol face peeling. Plast Reconstr Surg. 1984;73(4):590-4.
20. Stone PA. The used of modified phenol for chemical face peeling. Clinics in Plastic Surgery. 1998;25(1):21-44.
21. Landau M. Advances in deep chemical peels. Dermatology nursing 2005;17:438-41.