

Relato de caso: eritema nodoso associado ao uso de anticoncepcional oral

Case report: erythema nodosum associated with the use of oral contraceptives

Recebido: 11/11/2022 | Revisado: 19/11/2022 | Aceitado: 20/11/2022 | Publicado: 23/11/2022

Izanara Karla Ventura Tensol

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3695-9331>
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: izanararc@hotmail.com

Lana Francischetto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0971-8444>
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: la.francischetto@gmail.com

Isis Micaelly De Oliveira Morais

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3016-8774>
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: isismorais97@gmail.com

Victor Hugo Meneses Milagres

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8309-6882>
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: victormilagrestrovao@gmail.com

Leticia Lopes Valladão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2719-1375>
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: leticiagaleguinhah@gmail.com

Leticia Neves Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6561-2532>
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: leticia.neves.martins@gmail.com

Kemile Albuquerque Leão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5772-4275>
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: kemyalbuquerque@yahoo.com.br

Resumo

O eritema nodoso (EN) caracteriza-se clinicamente pelo surgimento agudo de nódulos cutâneos eritematosos e dolorosos principalmente na região pré-tibial. Possui diversas etiologias inclusive medicamentos como os anticoncepcionais, dado o fato do estrogênio e da progesterona associarem-se a reações de hipersensibilidade tardia e formação de imunocomplexos. O diagnóstico dessa rara condição baseia-se na anamnese e exame físico minuciosos. Todavia, em casos de dúvida ou apresentações atípicas, deve-se realizar a biópsia incisional profunda com amostra completa da hipoderme para diagnóstico definitivo da paniculite septal. O presente artigo foi elaborado em formato de estudo de caso e utilizou dados qualitativos coletados a partir de eventos reais, após aprovação pelo comitê de ética em pesquisa. O objetivo deste trabalho foi contribuir com a disseminação científica dos achados, visto que a relação entre o uso de anticoncepcionais orais e o surgimento de eritema nodoso é um assunto pouco explorado nas bases de dados científicas. Utilizou-se como ponto de partida o prontuário da paciente fornecido pela médica após assinatura do consentimento por escrito da própria paciente. O presente relato aborda os aspectos clínicos do EN, o manejo da investigação etiológica e o tratamento.

Palavras-chave: Eritema nodoso; Anticoncepcionais; Contraceptivos.

Abstract

Erythema nodosum (EN) is clinically characterized by the acute appearance of erythematous and painful cutaneous nodules, mainly in the pre-tibial region. It has several etiologies, including medications such as contraceptives, given the fact that estrogen and progesterone are associated with delayed hypersensitivity reactions and formation of immune complexes. The diagnosis of this rare condition is based on a thorough history and physical examination. However, in cases of doubt or atypical presentations, a deep incisional biopsy should be performed with a complete sample of the hypodermis for a definitive diagnosis of septal panniculitis. This article was prepared in a case study format and used qualitative data collected from real events, after approval by the research ethics committee. The objective of this work was to contribute to the scientific dissemination of the findings, since the relationship between the use of oral contraceptives and the appearance of erythema nodosum is a subject little explored in scientific databases. The patient's medical record provided by the physician after signing the patient's own written consent was

used as a starting point. The present report approaches the clinical aspects of the NE, the management of the etiological investigation and the treatment.

Keywords: Erythema nodosum; Contraceptives; Contraceptives.

1. Introdução

O eritema nodoso (EN) é uma reação de hipersensibilidade tardia que se apresenta clinicamente como nódulos eritematosos e dolorosos na pele. Possui diversas etiologias, como infecções (*Streptococcus sp* principalmente, tuberculose, hanseníase), gravidez, malignidades, doenças autoimunes ou fármacos. A etiologia idiopática corresponde a cerca de 55% dos casos. Na avaliação histológica da lesão observa-se paniculite septal sem sinais de vasculite (Rivitti, 2014).

A condição é rara, acometendo de 1-5 pessoas a cada 100.000 anualmente, sendo que em crianças a proporção é igual entre os sexos e em adultos é mais comum nas mulheres. Possui pico de incidência na faixa etária de 20-40 anos (Carrillo & Carvajal, 2020).

Os principais fármacos associados ao aparecimento do EN são: sulfonamidas, amoxicilina e os contraceptivos orais (Moraes, et al., 2018). O EN relacionado ao uso anticoncepcional oral reduziu significativamente desde 1980 em razão do início da terapia em baixa dose, entretanto, esta medicação continua sendo a principal causa entre os fármacos (Acosta et al., 2013; Jeon, et al., 2011). A remissão dos sintomas ocorre após a retirada do anticoncepcional (Volpato et al., 2007).

Com relação ao quadro clínico, os nódulos surgem de forma aguda ao longo de uma a três semanas e podem ser acompanhados de fadiga, febre, mal-estar, artralgia ou artrite. Tipicamente resolvem-se espontaneamente após tratamento/retirada do fator causal.

O diagnóstico baseia-se na história clínica e exame físico. Todavia, em casos de dúvida ou apresentações clínicas atípicas, deve-se realizar biópsia da lesão (Volpato et al., 2007).

Este relato de caso tem como objetivo apresentar a evolução clínica e o manejo de uma paciente com eritema nodoso associado ao uso de contraceptivos orais.

2. Metodologia

O método empregado foi o estudo de caso. Este método, segundo Yin (2009), utiliza geralmente dados qualitativos coletados a partir de eventos reais, com o objetivo de explicar, explorar ou descrever determinados fenômenos. A elaboração do relato de caso foi inicialmente apresentada como proposta por um grupo de acadêmicos do curso de Medicina. A escolha do tema se deu a partir do acompanhamento de paciente que relatou o surgimento de uma síndrome de hipersensibilidade tardia. Tal reação foi correlacionada com o uso de contraceptivos orais pela profissional que a acompanhava. Os acadêmicos, a médica responsável pela paciente e a professora orientadora formaram então um grupo de estudos com o objetivo de entender o caso clínico. A seguir, o grupo pediu que a médica conversasse com a paciente e averiguasse se ela estaria de acordo com a escrita e publicação do relato de caso. Nesta conversa, além de esclarecer todas as dúvidas da paciente, foi apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O documento foi lido pela médica juntamente com a paciente e entregue para que ela pudesse ler e tomar a decisão de assinar ou não.

Utilizou-se como ponto de partida o prontuário da paciente fornecido pela médica após a coleta do consentimento por escrito da própria paciente. O prontuário continha informações da anamnese e resultados de exames anexados. Este material embasou o diagnóstico e o estudo do caso.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, de acordo com o que é estabelecido pela Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, sob o registro e parecer de nº: 5.629.440.

3. Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 35 anos, casada, estudante, procurou serviço de saúde privado do município de Ponte Nova-MG em agosto de 2021 devido à início agudo (evolução de 5 dias) de nódulos eritematosos e dolorosos em membros inferiores (principalmente em região anterior das tíbias), associado a artrite em joelho e tornozelo direitos, artralgia em joelho e tornozelo esquerdos, astenia e mal-estar (Figuras 1 e 2). Relato de infecção de vias aéreas superiores há 2 meses (sem necessidade de uso de antibióticos) e abscesso dentário há 4 meses. Nega febre, sudorese noturna, perda de peso, linfonodomegalia, diarreia, úlceras orais ou genitais. Nega contato com pessoas com tuberculose.

Figuras 1 e 2 - Lesões de eritema nodoso observadas na primeira consulta reumatológica.



Fonte: Fotografias cedidas pela paciente.

As fotografias 1 e 2 evidenciam múltiplos nódulos arredondados não ulcerados, subcutâneos de coloração violácea, em áreas típicas: região anterior da perna, joelhos e tornozelos bilateralmente. A paciente apresenta Síndrome de Ovários Policísticos, Enxaqueca, Ansiedade e Rinite Alérgica. Faz uso de venlafaxina (150 mg/ dia) há 2 anos e contraceptivo oral (etinilestradiol 0,035mg e acetato de ciproterona 2 mg) desde 15 anos de idade. Fez amigdalectomia há 15 anos. Nega alergias medicamentosas, transfusão sanguínea, vícios. História Ginecológica: GOP0A0.

Baseando-se na anamnese e exame físico formulou-se a hipótese de Eritema Nodoso, cuja etiologia poderia ser: infecção estreptocócica (infecção de vias aéreas superiores e abscesso dentário prévios) ou uso de contraceptivo oral. Procedeu-se à interrupção do contraceptivo oral, biópsia incisional da lesão e prescrição de Naproxeno 500mg/dia e corticoterapia intramuscular (em dose única após realização dos exames laboratoriais e da biópsia).

Evolução: Paciente retorna após 1 mês para apresentação de exames e apresentou resolução parcial das lesões (figura 3) e do quadro articular, mantendo uso de Naproxeno 500 mg/dia.

Figura 3 - Lesões de eritema nodoso em regressão parcial após 1 mês de suspensão do contraceptivo oral, Naproxeno 500 mg/dia e uma dose de corticoide intramuscular.



Fonte: Fotografia cedida pela paciente.

Esta imagem evidencia múltiplos nódulos arredondados não ulcerados, subcutâneos de coloração avermelhada, em regressão, em áreas típicas: região anterior da perna, joelhos e tornozelos bilateralmente. Observa-se, área de sutura em joelho direito, local onde coletou-se amostra para biópsia.

Revisão Laboratorial: Hemograma com discreta anemia normocítica e normocrômica (hemoglobina 11,9); aumento da proteína C reativa (PCR) (39) e da velocidade de hemossedimentação (VHS) (55); eletroforese de proteínas normal; fator antinuclear (FAN), fator reumatoide, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e antiestreptolisina O negativos; complemento C3, C4 e CH50 normais; sorologias virais negativas (sífilis, HIV, hepatites B e C); investigação de sarcoidose negativa (dosagem do cálcio e da enzima conversora de angiotensina dentro da normalidade); função renal e hepáticas normais.

O resultado da biópsia cutânea foi inconclusivo devido à superficialidade da biópsia: dermatite linfocítica superficial e profunda. Ausência de vasculite e de infiltrado inflamatório na exígua representação de hipoderme.

Dois meses após o início dos sintomas, a paciente continuava assintomática e estava usando Naproxeno 500 mg/dia sob demanda. Foi realizado novo VHS e PCR, cujos resultados estavam normais (12 e 2, respectivamente). Aos 3 meses já não necessitava usar Naproxeno e continuava com provas inflamatórias dentro da normalidade (VHS = 8 / PCR= 1). Com 6 meses paciente manteve-se assintomática e com regressão total de lesões (Figura 4).

Figura 4 - Lesões de eritema nodoso em regressão total após 6 meses.



Fonte: Fotografia cedida pela paciente.

Esta imagem evidencia remissão completa dos nódulos subcutâneos na região anterior da perna, sem cicatrizes. A melhora do quadro ocorreu após interrupção do contraceptivo hormonal. Devido à regressão completa do quadro após a suspensão do contraceptivo oral e à excelente resposta ao Naproxeno 500 mg/dia e uma dose de corticoterapia intramuscular, considerou-se o contraceptivo oral como etiologia do EN.

4. Discussão

Existem várias teorias sobre o mecanismo fisiopatogênico do EN. Uma delas é a ocorrência de uma reação em resposta à antígenos, levando a uma paniculite neutrofílica com depósitos de imunocomplexos ao redor das vênulas septais do tecido adiposo subcutâneo. A migração dos neutrófilos provoca a liberação de espécies reativas de oxigênio e de fator de necrose tumoral. (Min et al., 2016; Leung et al., 2018). Outra teoria apoia-se na expressão de citocinas como interferon-gama e interleucina 2, secretadas por linfócitos Th1, tanto nas lesões cutâneas quanto na corrente sanguínea (resposta de hipersensibilidade tardia) (Gouveia, 2020).

Observa-se maior prevalência de doenças autoimunes no sexo feminino, pois os hormônios sexuais femininos (estrogênio e progesterona) atuam como um possível gatilho ao modularem a resposta imune inata e adaptativa. Em um estudo prospectivo de 132 pacientes no período entre 1984-1990 com diagnóstico de EN, os fatores hormonais durante a gravidez (6%) e o uso de anticoncepcionais orais (3,8%) corresponderam a 10% dos casos. Constata-se também que, após a puberdade, o EN segue uma predominância feminina, mas antes da puberdade, a incidência entre os sexos é semelhante. Além disso, há casos de EN durante a terapia de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa (Psychos, et al., 2000; Jeon, et al., 2011).

O diagnóstico do EN é predominantemente clínico. Inicialmente, o paciente pode cursar com pródromos de mal-estar, fadiga, febre, sintomas de infecção de vias aéreas superiores e artralgia/artrite no período de 1 a 3 semanas antes do surgimento da lesão cutânea (como foi o caso da paciente relatada). Em seguida, surgem os nódulos cutâneos inflamatórios, quentes ao toque, dolorosos, eritematosos, não ulcerados e simétricos, predominantemente localizados em região pré-tibial bilateralmente. Na evolução, os nódulos podem adquirir cor azulada e amarelo-esverdeada à medida que regridem. As lesões são autolimitadas, não deixam cicatrizes, podendo durar de 4 a 8 semanas; entretanto, lesões azuladas residuais podem persistir por meses (Volpato et al., 2007; Moraes et al., 2018).

Adicionalmente aos achados clínicos, os exames laboratoriais devem ser solicitados para definição da etiologia. Em alguns casos, a biópsia pode ser essencial para diagnóstico definitivo. É importante que a biópsia incisional seja profunda até o limite superior da fáscia para assim conter uma amostra completa da hipoderme (Kroshinsky, 2020). No caso relatado, a biópsia mostrou-se inconclusiva por ter sido feita superficialmente.

São escassas as pesquisas relacionando o EN ao contraceptivo oral. A literatura inicialmente associa este quadro a doses mais elevadas, apesar de não haver consenso. No geral, estrogênio e progesterona podem estar associados ao quadro de hipersensibilidade tardia e formação de imunocomplexos (Min et al., 2016).

Em 1968, uma mulher de 20 anos, desenvolveu EN durante a gestação, que desapareceu espontaneamente. Logo após o parto, iniciou o uso do anticoncepcional oral contendo noretidrona 1mg e mestranol 0,08mg e em três semanas o EN reapareceu. Daí a terapia foi descontinuada e as lesões desapareceram. A paciente em questão, não manifestou mais o quadro, até engravidar do segundo filho, momento no qual, as lesões reapareceram. No entanto, após o nascimento do segundo filho, fez uso de anticoncepcional oral de baixo teor de estrogênio contendo norgestrel (0,5mg) e etinilestradiol (0,05mg) sem incidentes (Salvatore & Lynch, 1980).

Em 1997, Bombardieri, et al. descreveram o caso de uma mulher de 33 anos, múltipara com história de EN durante as gestações e associado à combinação de norgestrel 0,25 mg e etinilestradiol 0,05 mg. A medicação foi suspensa e o quadro regrediu após um mês de corticoterapia oral. Jeon, et al. (2011), relataram o caso de uma mulher grávida que desenvolveu EN durante o uso de 50 mg de progesterona injetável diariamente por 4 semanas, cujo objetivo era a preparação endometrial na terapia de reprodução assistida. A resolução das lesões ocorreu com a interrupção da droga.

Silva, Carreira e Serra (2021), relataram o caso de uma mulher, 33 anos, com quadro de poliatralgia e EN. A paciente fazia uso do contraceptivo desogestrel, tendo-se observado evidente melhora das queixas álgicas e das lesões após oito dias de suspensão do fármaco e com o uso de prednisolona 5mg/dia e paracetamol 1g. Após nove meses do início do quadro, a paciente manteve-se assintomática, com completa resolução do EN, sendo que o contraceptivo oral não foi reintroduzido.

O curso do EN é habitualmente autolimitado. Em casos leves, o tratamento muitas vezes não é necessário. A remoção do fator desencadeante deve resultar em resolução do quadro (tratamento da causa base ou retirada de fármacos). Os medicamentos de primeira escolha utilizados para alívio de sintomas são os anti-inflamatórios não esteroides (AINES). A segunda linha de terapia são os corticoides sistêmicos, sendo indicados para aqueles pacientes que não respondem aos AINES ou que cursam com sintomas moderados a graves. (Kroshinsky, 2020).

No presente relato, a paciente fazia uso do anticoncepcional oral combinado de etinilestradiol 0,035mg e acetato de ciproterona 2mg e evoluiu com achados típicos de EN. Feito tratamento com AINE (Naproxeno), uma dose de corticoterapia intramuscular e suspensão do contraceptivo, com regressão completa das lesões cutâneas e do quadro articular, compatível à descrição na literatura.

5. Considerações Finais

De acordo com as publicações levantadas neste estudo, o contraceptivo oral, medicamento amplamente utilizado, é a principal causa medicamentosa do EN. O diagnóstico dessa condição é iminentemente clínico e o profissional da saúde deve estar preparado para lidar com o manejo complexo da investigação etiológica e o seu tratamento. Em alguns casos, a biópsia pode ser necessária para diagnóstico definitivo, sendo importante salientar que esta deve conter uma amostra completa da hipoderme.

O caso relatado traz à luz a discussão acerca da relação entre o eritema nodoso e o uso de contraceptivos orais. Ao investigar os fatores que podem ocasionar o eritema nodoso percebeu-se que a literatura ainda é escassa. Com a publicação

deste relato de caso sugere-se a realização de mais pesquisas evidenciando a relação entre o surgimento do eritema nodoso com o uso dos contraceptivos orais.

Referências

- ACosta, A. K., Haver, M. C., & Brent K. (2013). Etiology and Therapeutic Management of Erythema Nodosum During Pregnancy: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 14(3), 215-222.
- Bombardieri, S. (1977). Erythema nodosum associated with pregnancy and oral contraceptives. *British Medical Journal.* 1, 1509-1510.
- Carrillo, V. P., & Carvajal, J. R. (2020). Enfoque general del paciente con eritema nudoso. 34(1), 53-63.
- Estrela, C. (2018). *Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa*. Editora Artes Médicas.
- Gouveia, L. F. N. (2020) *Eritema Nodoso: Aspectos clínicos*. 2020. 37f. Dissertação (mestrado integrado em medicina). Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra, Portugal.
- Jeon, H. C., et al. (2011). A Case of Assisted Reproductive Therapy-induced Erythema Nodosum. *Ann Dermatol.* 23(3), 362-364.
- Kroshinsky, D. (2020). Erythema nodosum.
- Leung, A. K.C., Leong, K. F., & Lam, J. M. (2018). Erythema Nodosum. *World Journal of Pediatrics.* 14(6), 548-554.
- Ludke, M. & Andre, M. E. D. A. (2013). *Pesquisas em educação: uma abordagem qualitativa*. E.P.U.
- Min, M. S., Fischer, R., & Fournier J. B. (2016). Unilateral Erythema Nodosum following norethindrone acetate, ethinyl estradiol, and ferrous fumarate combination therapy. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*.
- Moraes, L. S. de., Cordeiro, I. de A. P., Marcolino, T. F., & Tavares, J. P. P. (2018). Eritema nodoso por contraceptivo injetável em Pediatria. *Residência Pediátrica.* 9(2), 148-150.
- Pereira A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. UFSM.
- Psychos, D. N. et al. (2000). Erythema nodosum: the underlying conditions. *Clin Rheumatol.* 19(3), 212-216.
- Rivitti, E. A. (2014) *Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti*. Ed. Artes Médicas.
- Salvatore, M. A., & Lynch, P. J. (1980). Erythema Nodosum, estrogens and pregnancy. *Arch Dermatol.* 116(5), 557-558.
- Severino, A. J. (2018). *Metodologia do trabalho científico*. Ed. Cortez.
- Silva, F. S., Carreira, P., & Serra, S. (2021). Um caso exuberante de eritema nodoso associado a desogestrel. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar.* 37, 243-247.
- Volpato, S. E., Magnago, R. F., & Rockenbach, R. (2007). Eritema nodoso induzido por anticoncepcional oral: Relato de caso. *Arquivos catarinenses de medicina.* 36 (4), 63-65.
- Yin, R.K. (2015). *O estudo de caso*. Bookman.