

# ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS E DERMATOSSES ESPECÍFICAS DA GRAVIDEZ

Susana Brás<sup>1</sup>, Pedro Mendes-Bastos<sup>1</sup>, André Oliveira<sup>2</sup>, Cristina Amaro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interna(o) do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

**RESUMO** – Na gravidez existem alterações marcadas do metabolismo e da imunidade na mulher. Algumas destas alterações têm repercussões na pele. A maioria é tão comum e inócua que fazem parte do espectro fisiológico da gravidez. Por outro lado existem dermatoses que são específicas da gravidez e que devem ser reconhecidas pois podem ter implicações no prognóstico materno e fetal. Neste artigo faz-se uma revisão das alterações fisiológicas com repercussão cutânea e das dermatoses específicas da gravidez.

**PALAVRAS-CHAVE** – Complicações na Gravidez/fisiopatologia; Doenças da Pele/fisiopatologia; Fenómenos Fisiológicos da Pele.

## PHYSIOLOGIC CHANGES AND SPECIFIC DERMATOSES OF PREGNANCY

**ABSTRACT** – Pregnancy brings changes in metabolism and immunity in women. Some of these changes have an impact on the skin. Most of these events are so common and benign that constitutes a physiological spectrum. On the other hand there are skin diseases that are specific of pregnancy and should be recognized as they can have implications for maternal and fetal prognosis.

This article reviews the physiological changes with cutaneous impact and also the specific dermatoses of pregnancy.

**KEY-WORDS** – Pregnancy Complications/physiopathology; Skin Diseases/physiopathology; Skin Physiological Phenomena.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. *No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. *No sponsorship or scholarship granted.*

**Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

**Recebido/Received - Julho/July 2015; Aceite/Accepted – Agosto/August 2015**

### Correspondência:

Dr.ª Susana Brás

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Sto. António dos Capuchos – Centro Hospitalar de Lisboa Central

Alameda de Santo António dos Capuchos

1169-050 Lisboa, Portugal

Email: bras.susana@gmail.com

### 1. ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DA GRAVIDEZ

A maioria das grávidas tem alterações cutâneas durante a gravidez. Estas são a consequência de variações hormonais, metabólicas e imunológicas que levam a manifestações como a hiperpigmentação, alterações dos vasos e da hemostase,

alterações do tecido conjuntivo e dos anexos.

Apesar de benignas, estas alterações cutâneas são por vezes motivo de preocupação e de procura médica. Na maioria dos casos não é necessário tratamento pois revertem após o parto.

# Educação Médica Contínua

## 1.1 Alterações da pigmentação

Cerca de 90% das grávidas tem alterações cutâneas caracterizadas por hiperpigmentação.<sup>1</sup> Estas podem ser em pequenas áreas ou em padrões mais específicos.<sup>2</sup>

Apesar de não estar completamente esclarecida a sua etiologia, esta pode ser devida ao estímulo hormonal do estrogénio, da progesterona e de outras hormonas que estimulam os melanócitos a produzir melanina.<sup>2</sup> Outros factores implicados incluem um aumento da densidade dos melanócitos e uma maior estimulação da tirosinase (fundamental na síntese da melanina) pelos lípidos produzidos pela placenta.<sup>2</sup>

A hiperpigmentação diminui ao longo do tempo e regride na maioria das vezes no primeiro ano após o parto.<sup>2,3</sup>

Um das alterações mais comuns é o escurecimento da *linea alba*, formando uma mancha vertical do apêndice xifóide até à sínfise púbica, passando a designar-se de *linea nigra*. Ocorre em cerca de 35% dos casos e desaparece após o parto.<sup>1,4</sup>

Outra dermatose frequente na gravidez é o agravamento do melasma. Durante a gravidez denomina-se de cloasma e afecta cerca de 46 a 75% das mulheres. Caracteriza-se pelo aparecimento de manchas escuras, de distribuição simétrica na face, sobretudo na região malar, frontal, supralabial, nariz e região mentoniana.<sup>1,4</sup> Nestes casos, a hiperpigmentação pode não desaparecer completamente após a gravidez.<sup>2,4</sup> É aconselhada a evicção da exposição solar e o uso de protector solar com índice elevado de factor protector para UVB.<sup>2</sup>

Outras áreas anatómicas onde se pode observar um aumento da pigmentação são: as axilas, em volta do mamilo e da aréola mamilar formando uma aréola secundária, na região inguinal, no períneo, na face interna das coxas e na região cervical. As cicatrizes recentes podem ficar mais escuras. Lentigos e efélides também acentuam a sua coloração nesta fase.<sup>1,2</sup> Também pode ocorrer melanoníquia longitudinal, com regressão após o parto.<sup>5</sup>

## 1.2 Nevos

Durante a gravidez pode-se verificar um aumento da pigmentação dos nevos.<sup>3,5</sup> Estudos de observação de nevos por dermatoscopia descrevem uma intensificação da rede pigmentar e aumento do número de glóbulos castanhos e pretos. Estas alterações regredem parcialmente até 12 meses após o parto.<sup>3,6,7</sup> No entanto nevos que tenham modificado o seu padrão, aumentado de tamanho ou que apresentem outras características atípicas devem ser excisados para avaliação histopatológica.<sup>2,8,9</sup>

## 1.3 Prurido

O prurido é um sintoma que afecta cerca de 20% das grávidas.<sup>10</sup> Pode resultar de alterações fisiológicas ou de dermatoses específicas.

O prurido fisiológico ocorre por volta do terceiro trimestre e afecta sobretudo a região umbilical onde existe uma maior distensão da pele, mas também ocorre noutras áreas como o couro cabeludo, a área vulvar e a região perianal. As queixas podem ser minoradas pela aplicação de emolientes ou de corticóides tópicos.<sup>2</sup>

## 1.4 Alterações do tecido conjuntivo

As estrias (*striae gravidarum*) afectam 50 a 90% das grávidas.<sup>1,11,12</sup> Estas surgem como placas lineares rosadas ou violáceas no início do terceiro trimestre e podem tornar-se atroficas com a evolução da gravidez. A sua localização é sobretudo abdominal, nas coxas e nas mamas mas também podem ser observadas nos braços, na região lombar e nas nádegas.<sup>2,12</sup>

As causas não estão completamente esclarecidas mas factores físicos e hormonais influem para o seu aparecimento. A rápida distensão abdominal associada ao aumento de hormonas, como a relaxina, o estrogénio e os corticosteróides endógenos levam à diminuição da espessura das fibras elásticas e das fibrilinas na derme e à alteração da orientação das fibras de vertical para horizontal, paralelas à junção dermo-epidérmica.<sup>2,12</sup>

Os factores de risco identificados para o seu aparecimento são: história familiar, história pessoal de estrias e ganho de peso em excesso durante a gravidez.<sup>12</sup>

As estrias podem esbater após a gravidez mas não desaparecem. As medidas preventivas compreendem sobretudo a aplicação de emolientes.<sup>5</sup>

O agravamento da lipodistrofia (celulite), sobretudo nas ancas, também está descrito devido ao aumento dos estrogénios durante a gravidez.<sup>2</sup>

O aumento da incidência de fibromas pêndulo (antes denominado de *molluscum fibrosum gravidarum*), durante o segundo e terceiro trimestres, pode ocorrer na face, região cervical, axilas, regiões inframamária e inguinal. Estas lesões podem regredir parcialmente após o parto. Também está descrito o crescimento ou surgimento de leiomiomas, dermatofibromas e neurofibromas.<sup>2,5</sup>

## 1.5 Alterações vasculares e hematológicas

Durante a gravidez as alterações hormonais, sobretudo os níveis elevados de estrogénio, vão estimular a dilatação e a proliferação vascular, sendo comum o aparecimento de lesões do tipo telangiectasias em cerca de 11 a 67% das mulheres, com maior incidência nas caucasianas.<sup>4,13</sup>

As lesões surgem a partir do segundo mês de gestação na região periorbitária, pescoço, decote, braços e mãos e regredem em cerca de três meses após o parto.<sup>2</sup>

O eritema palmar é observado em cerca de 2/3 das grávidas. Surge por volta do primeiro trimestre e desaparece na primeira semana pós-parto.<sup>2</sup> É devido à dilatação venosa local.

## Educação Médica Contínua

No entanto, devem ser excluídas outras causas como hipotireoidismo, toma de salbutamol ou doença hepática. Podem ser observados dois padrões: um padrão difuso de toda a área palmar ou um padrão de eritema restrito às eminências tenar e hipotenar e às articulações metacarpofalângicas.<sup>14</sup>

O aumento do volume vascular decorrente do aumento da retenção de sódio e água associados também ao aumento da permeabilidade vascular levam a edema da face e das extremidades. Estes factores, associados ao aumento da pressão hidrostática, podem resultar no aparecimento de lesões petequiais.<sup>2</sup>

O edema da face é sobretudo matutino e ocorre sobretudo no final do terceiro trimestre. Quando persiste ao longo do dia deve ser despistada a pré-eclâmpsia.

Pode ocorrer trombocitopenia transitória que normalmente resolve no final do terceiro trimestre. Durante o terceiro trimestre verifica-se um aumento dos factores de coagulação VII, VIII, IX e X em circulação associados a um risco aumentado de eventos cardiovasculares.<sup>5</sup>

O aparecimento de varizes secundárias ao aumento de volume sanguíneo e da pressão venosas nos membros inferiores e regiões perineal, anal (hemorróidas) e vaginal é também um acontecimento frequente na gravidez. Medidas de elevação dos membros inferiores, dormir em decúbito lateral, uso de meias elásticas, realização de exercício físico adaptado e evitar períodos prolongados de ortostatismo podem ajudar no alívio da pressão venosa e das queixas associadas. As varizes regridem, na sua maioria, após o parto.<sup>2</sup>

Alterações vasomotoras resultam em eritema da face, palidez, sensações de frio ou calor ou aparecimento de *cutis marmorata* nas pernas em ambiente frios.<sup>2</sup>

O aumento do afluxo sanguíneo causa uma coloração azul-púrpura da vagina e cérvix conhecida com sinais de *Chadwick* e de *Goodell*, respectivamente. A hiperemia gengival ocorre em 80% das grávidas.<sup>5</sup> As papilas da mucosa oral podem aumentar e tornarem-se friáveis com hemorragia para pequenos traumatismos. A hiperemia da mucosa nasal com conseqüente congestão nasal também está descrita.<sup>2</sup> As alterações regridem após o parto.<sup>4</sup>

Os tumores vasculares podem aparecer ou aumentar de tamanho durante a gravidez. Granulomas piogénicos podem formar-se sobretudo nos dedos ou na mucosa oral. Hemangioendoteliomas e glomangiomas também estão descritos na gravidez. A maioria das lesões deve-se a alterações hormonais da gravidez e regridem após o parto. As lesões persistentes devem ser excisadas se houver dúvidas no diagnóstico.<sup>2</sup>

### 1.6 Alterações dos anexos

Durante a gravidez existe uma diminuição da actividade das glândulas apócrinas e uma estimulação das glândulas

écrinas e sebáceas, sobretudo no terceiro trimestre. O aumento da actividade écrina (excepto nas palmas) pode levar à formação de miliária e hiperhidrose.<sup>4</sup> A actividade das glândulas sebáceas pode levar ao aparecimento de acne e à formação de tubérculos de Montgomery nas aréolas mamárias. As alterações regridem após o parto.<sup>2</sup>

Existe uma lentificação do ciclo capilar na passagem da fase anagénica para a telogénica durante a gravidez o que leva que haja uma maior densidade capilar. Depois do parto verifica-se uma queda capilar marcada (eflúvio telogénico da gravidez) que normaliza em cerca de 15 meses após o parto. A maioria das mulheres readquire a densidade capilar prévia à gravidez.<sup>2,4</sup> Nas fases tardias da gravidez pode verificar-se uma ligeira alopecia androgénica que regride após o parto.

Um aumento exagerado da pilosidade (hirsutismo) pode ocorrer na face, região suprapúbica, braços, pernas e dorso. Pensa-se que este aumento da pilosidade resulte da produção de androgénios pelo ovário e pela placenta. A maioria dos pêlos regridem em 6 meses após o parto.<sup>2,5</sup>

As unhas têm um crescimento acelerado mas tornam-se mais finas, por vezes com formação de linhas de Beau, distrofia e onicólise distal.<sup>2</sup>

## 2. DERMATOSES ESPECÍFICAS DA GRAVIDEZ

As dermatoses específicas da gravidez (Tabela 1) caracterizam-se por um grupo heterogéneo de dermatoses pruriginosas que ocorrem neste período e correspondem a 48,8% das dermatoses das grávidas observadas em consulta de dermatologia.<sup>15</sup>

Em 1982 *Holmes e Black*<sup>16</sup> propuseram a primeira classificação que compreendia três entidades nosológicas: penfigóide gestacional, erupção polimorfa da gravidez e prurigo da gravidez. Em 1998 *Shornick*<sup>17</sup> actualizou a classificação defendendo que a foliculite pruriginosa da gravidez fazia parte do prurigo da gravidez e acrescentou a colestase da gravidez. Mais recentemente *Ambros-Rudolph*<sup>18</sup> agrupou o prurigo da gravidez, o eczema da gravidez e a foliculite pruriginosa da gravidez numa entidade designada de erupção atópica da gravidez. De acordo com esta recente classificação as dermatoses da gravidez são todas pruriginosas e dividem-se em: erupção atópica da gravidez, erupção polimorfa da gravidez, penfigóide gestacional e a colestase intra-hepática da gravidez.

Outras dermatoses podem ocorrer durante o período da gravidez e também causar sintomas semelhantes (Fig 1).

### 2.1 Penfigóide gestacional (sinónimo: herpes gestationes)

#### 2.1.1 Epidemiologia

A incidência estima-se em 1 em cada 1700 a 50000 grávidas e está relacionada com a prevalência de haplotipos HLA-DR3 (61 a 80%) e DR4 (52 a 53%).<sup>19</sup> Em 50% dos casos

## Educação Médica Contínua

Tabela 1 - Dermatoses específicas da gravidez.

DERMATOSE	CLÍNICA	INÍCIO (tri-mestre)	ALTERAÇÕES NOS EXAMES COMPLEMENTARES	RISCO FETAL	DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO	RECORRÊNCIA	
<b>Colestase intra-hepática da gravidez</b>	Prurido generalizado, sem lesões cutâneas primárias, icterícia.	III	Aumento da bilirrubina conjugada e da AST.	Parto prematuro, stress e morte fetal.	Aumento da bilirrubina 3 a 100 vezes, sem outra causa associada.	Ácido ursodesoxicólico, indução do parto às 36 semanas (nos casos graves) ou às 38 semanas (casos ligeiros).	Pode recorrer na próxima gravidez ou durante a toma de anti-conceptivos.	
<b>Penfigóide gestacional</b>	Pápulas e placas urticariformes pruriginosas, com início na região umbilical com rápida formação de vesículas e bolhas que generalizam de forma centrífuga	II/III	Aumento dos anticorpos anti-BP180 séricos. Histologia mostra bolha subepidérmica. Na IDF observa-se um depósito linear de C3 ( $\pm$ IgG) na junção dermoepidérmica.	Prematuridade e baixo-peso ao nascer	Clínica e IFD	Corticóide sistémico (prednisolona).	Pode recorrer na próxima gravidez, na fase menstrual ou durante a toma de anti-conceptivos.	
<b>Erupção polimorfa da gravidez</b>	Erupção polimorfa, na maioria constituída por pápulas e placas urticariformes que surgem sobre as estrias abdominais e generalizam para as coxas, tronco e membros	III	Histologia não é específica. IFD é negativa.	Mínimo ou inexistente.	Clínico	Corticóides tópicos ou orais, anti-histamínicos.	Raro	
<b>Erupção atópica da gravidez</b>	<b>Eczema da gravidez</b>	Lesões eczematiformes pruriginosas sobretudo nas pregas.	I/II	Aumento da IgE.	Mínimo ou inexistente.	Clínico	Corticóides tópicos.	Pode recorrer na próxima gravidez.
	<b>Prurigo da gravidez</b>	Pápulas e nódulos escoriados no tronco e superfície extensora dos membros.	II/III	Histologia não é específica.	Mínimo ou inexistente.	Clínico	Corticóides tópicos, anti-histamínicos.	Pode recorrer na próxima gravidez.
	<b>Foliculite pruriginosa da gravidez</b>	Pápulas e pústulas foliculares estéreis, pruriginosas, sobretudo no tronco.	II	Histologia mostra perifoliculite	Mínimo ou inexistente	Clínico, excluir infecção.	Corticóides tópicos, emolientes com peróxido de benzoílo a 10%, fototerapia UVB.	Pode recorrer na próxima gravidez.

Adaptado de: Geraghty LN, Pomeranz MK. Physiologic changes and dermatoses of pregnancy. *Int. J. Dermatol.* 2011;50(7):771-782. IFD: *Imunofluorescência directa.*

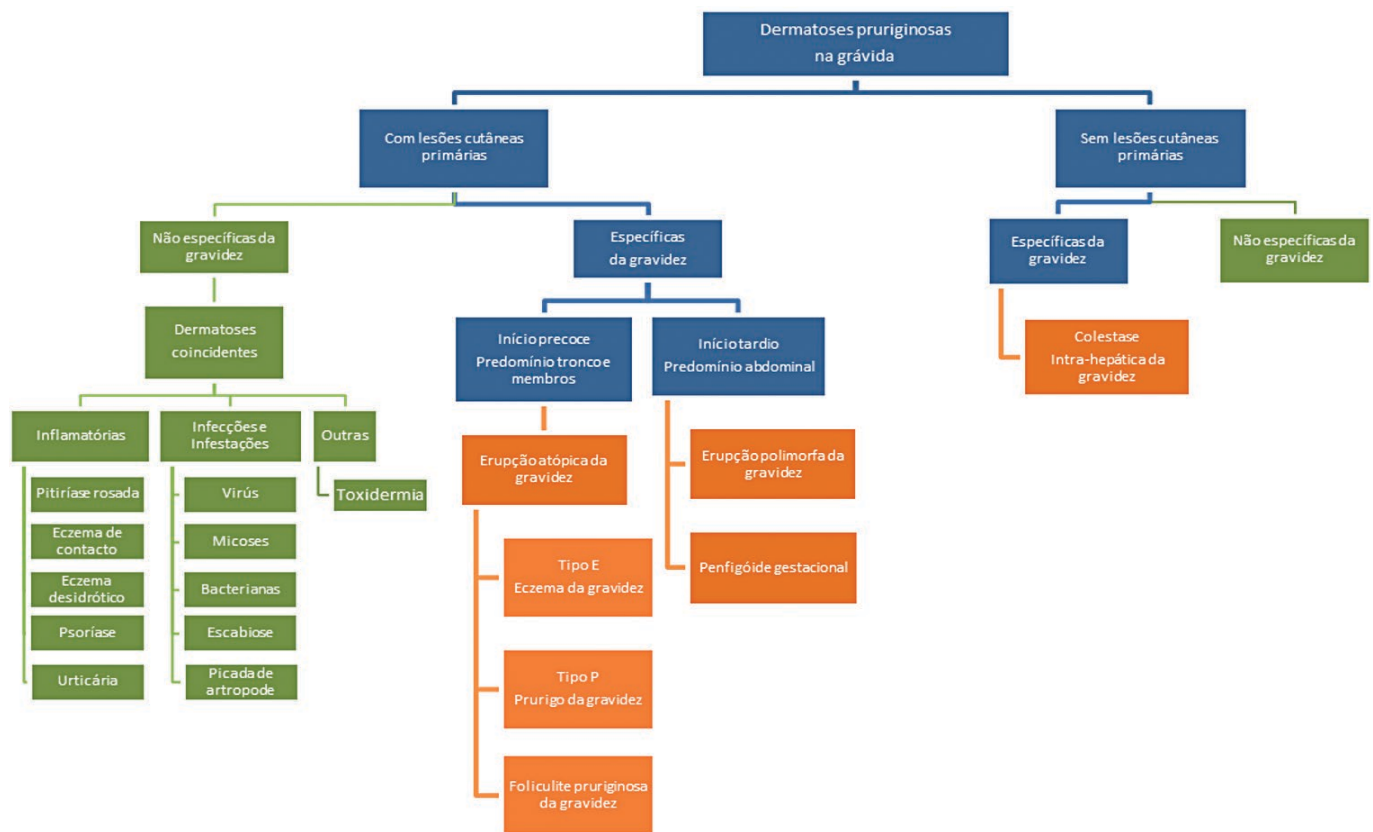
expressam ambos os haplotipos.<sup>20</sup> Pode estar associado a tumores do trofoblasto e a um risco aumentado de doença de Graves e anemia perniciosa.<sup>4</sup>

### 2.1.2 Etiopatogenia

O penfigóide gestacional tem uma etiologia auto-imune, relacionada com a produção de autoanticorpos da classe IgG1 contra o antígeno 180 kDa (BPAg2) dos hemidesmosomas da membrana basal, com consequente activação do complemento e deposição de C3 ao longo da junção dermo-epidérmica e formação de bolha subepidérmica.<sup>4</sup>

O início da resposta auto-imune parece ser contra antígenos MHC classe II paternos presentes na placenta. Postula-se que posteriormente estes anticorpos reagiriam contra os antígenos da membrana basal cutâneos por reacção cruzada.<sup>4,19</sup> Assim dá-se início a uma reacção inflamatória com activação da cascata de complemento, recrutamento de leucócitos com dano nos hemidesmosomas e formação de vesículas e bolhas. A elevada prevalência de antígenos HLA-DR3 e HLA-DR4 sugere ainda que os factores genéticos também desempenham um papel importante nesta dermatose.<sup>19</sup>

## Educação Médica Contínua



**Fig 1** - Algoritmo para o diagnóstico diferencial das dermatoses pruriginosas da gravidez.

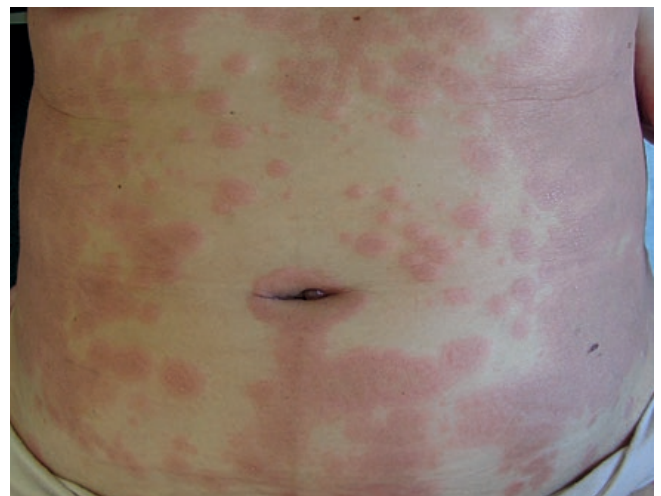
Adaptado de: Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones S et al. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: Results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006;54(3):395-404.

### 2.1.3 Clínica

A dermatose tem início no terceiro trimestre da gravidez em 71% dos casos.<sup>18</sup> Caracteriza-se pelo aparecimento de pápulas e placas eritematosas urticariformes policíclicas ou em forma de alvo que surgem na região umbilical com rápida generalização ao restante tegumento e posterior formação de vesículas e bolhas tensas em base eritematosa, podendo atingir palmas e plantas (Fig. 2). Poupa as mucosas. O prurido é um sintoma frequente.<sup>4,18,19,21</sup>

Pode verificar-se a regressão da dermatose ao longo da gravidez com reagravamento na altura do parto em cerca de 75% dos casos.<sup>4</sup> Posteriormente remite espontaneamente em poucas semanas a meses após o parto.<sup>4</sup>

Cerca de 10% dos recém-nascidos têm lesões cutâneas decorrentes da transferência de anticorpos maternos que resolvem espontaneamente em poucos dias a semanas. Existe um risco de prematuridade e de baixo-peso ao nascer provavelmente devido a insuficiência da placenta e que está directamente relacionado com a gravidade da dermatose materna.<sup>4,21</sup>



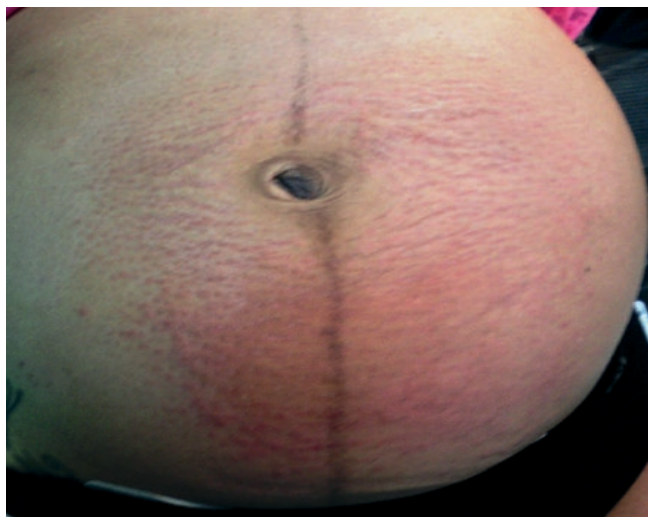
**Fig 2** - Penfigóide gestacional. Placas eritematosas e lesões em alvo e presença de bolha em base eritematosa na região umbilical.

## Educação Médica Contínua

### 2.1.4 Estudo complementar

O achado histológico clássico é a presença de bolha subepidérmica resultante de necrose focal dos queratinócitos da camada basal decorrente da reacção inflamatória dermo-epidérmica rica em eosinófilos. Existe um depósito linear de C3 na junção dermoepidérmica que pode ser observado por imunofluorescência directa (IFD) em todos os casos. Em 30% dos casos observa-se também depósitos lineares de IgG. O doseamento do anticorpo anti-BP180 sérico é positivo<sup>22</sup> em 86,3 a 93% dos casos e os valores correlacionam-se com a actividade da doença.<sup>23</sup>

Depósitos de IgG e C3 também são observados no epitélio amniótico e na pele do recém-nascido.<sup>20</sup>



**Fig 3** - Erupção polimorfa da gravidez. Pápulas eritematosas que coalescem em placas sobre as estrias abdominais. De notar a ausência de lesões na área umbilical.

### 2.1.5 Tratamento

Em casos ligeiros pode optar-se pelo tratamento com corticóides tópicos de alta potência, no entanto a corticoterapia oral é o tratamento preconizado na maioria dos casos.

A prednisolona na dose de 0,5 mg/kg/dia é a posologia inicial recomendada, podendo ser aumentada nos casos refractários até 1-2 mg/kg/dia.<sup>22</sup> A dose deve ser mantida até 1-2 semanas após ter sido suprimida a formação de bolhas e depois diminuída lentamente até à dose mínima eficaz.<sup>4</sup> No período pré-parto alguns autores defendem manutenção da prednisolona devido ao agravamento da dermatose descrito nesta fase.<sup>22</sup> A betametasona e a dexametasona devem ser evitadas pois passam a placenta e podem causar toxicidade no feto.<sup>23,24</sup>

Os casos graves e refratários podem beneficiar da realização de imunoglobulina G intravenosa ou plasmafereze. Tratamentos alternativos devem ser bem ponderados pelo risco de toxicidade para o feto.<sup>4,22</sup>

### 2.1.6 Prognóstico

A maioria dos casos remite espontaneamente em 4 a 6 semanas após o início da dermatose. No entanto, o penfigóide gestacional pode evoluir por períodos de agravamento e remissão. Observa-se o agravamento das lesões antes do parto em 75% dos casos e podem persistir por mais de 6 meses após o parto, sendo considerado crónico, neste último caso.<sup>23</sup>

Pode ainda recorrer durante o período menstrual ou associado à toma de anticonceptivos.<sup>4</sup>

A recidiva na gravidez seguinte é frequente e é habitualmente mais precoce e mais grave.<sup>24</sup> Casos em que não houve recidiva estão descritos associados a troca de parceiro ou expressão de antígenos idênticos pela mãe e pelo feto.<sup>20,25</sup>

Cerca de 10% dos recém-nascidos têm lesões cutâneas secundárias à transmissão passiva de anticorpos maternos que resolvem em dias a semanas. Existe um risco ligeiro de prematuridade e baixo peso ao nascer.<sup>20</sup>

## 2.2 Erupção polimorfa da gravidez (sinónimo: Pápulas e placas urticariformes pruriginosas da gravidez)

### 2.2.1 Epidemiologia

Tem uma incidência estimada de 1:160 partos. Ocorre sobretudo nas mulheres primíparas (73%) e normalmente não recorre nas gravidezes subsequentes.<sup>26,18</sup>

### 2.2.2 Etiopatogenia

A erupção polimorfa da gravidez tem uma etiopatogenia desconhecida. Estão descritos factores que influem para o aparecimento da dermatose como o ganho excessivo de peso materno e o aumento do número de gravidezes gêmeares. Outros autores defendem a relação da dermatose com a lesão do tecido conjuntivo, provocada pela distensão abdominal e a formação de estrias, que gera uma reacção inflamatória local e despoleta mecanismos imunológicos com o aparecimento da dermatose sobre as estrias e posterior generalização.<sup>26,27</sup>

### 2.2.3 Clínica

A dermatose ocorre na parte final do terceiro trimestre da gravidez (85% dos casos) ou no período pós-parto (15%).<sup>4</sup>

Inicialmente surge como placas urticariformes e pruriginosas sobre as estrias abdominais, poupando a área umbilical e generaliza em poucos dias ao restante tegumento (Fig. 3). Normalmente poupa a face, as palmas e as plantas.<sup>18</sup> Com o

## Educação Médica Contínua

tempo pode torna-se polimorfa e evoluir para a formação de vesículas, lesões policíclicas ou em forma de alvo e finalmente para lesões eczematiformes já na fase pré-resolutiva.<sup>26</sup>

As lesões resolvem espontaneamente cerca de 4 a 6 semanas. Estão descritos períodos mais prolongados de doença na presença de lesões não-urticariformes.<sup>27</sup>

### 2.2.4 Estudo complementar

Os achados histopatológicos são inespecíficos e variam consoante o estadio da dermatose. Nas lesões precoces (com menos de 2 dias) não existem alterações da epiderme. Estas só se desenvolvem a partir do terceiro dia com hiperplasia, espongirose ou paraqueratose focal em cerca de um terço dos casos. As alterações da derme caracterizam-se pela presença edema da derme superficial (18%) e presença de um infiltrado inflamatório misto com eosinófilos (100%), com vasculite (27%).<sup>28</sup>

### 2.2.5 Tratamento

A doença ligeira a moderada pode ser controlada com a aplicação de emolientes, dermocorticóides de baixa potência e anti-histamínicos orais. A doença generalizada associada a prurido intenso pode ser controlada com prednisolona oral (0,25 a 0,5 mg/kg/dia) durante períodos curtos. A prednisolona pode ser utilizada com relativa segurança para o feto dado o seu gradiente materno-fetal de 10:1.<sup>23</sup> Há registo de casos graves que responderam à indução do parto por cesariana com resolução em 7 a 10 dias. Durante a amamentação também pode ser utilizada prednisolona oral em doses até 40 mg/dia.<sup>26</sup>

### 2.2.6 Prognóstico

A dermatose é auto-limitada e não está associada a mortalidade fetal nem a recidiva nas gestações seguintes.<sup>4</sup>

## 2.3 Colestase intra-hepática da gravidez (sinónimo: *prurigo gravidarum*)

### 2.3.1 Epidemiologia

A prevalência varia de acordo com a área geográfica e a etnia. É comum nos países da América do Sul como o Chile e a Bolívia (9-16%), sudoeste asiático e em determinadas regiões da Europa como na Escandinávia e Países Bálticos (1-2%) e menos frequente na América do Norte e na restante Europa (0,1 e 1,5%).<sup>4</sup>

### 2.3.2 Etiopatogenia

O factor principal é a diminuição da excreção dos ácidos biliares devido a alterações da secreção biliar intra-hepática, o que gera aumento dos sais biliares no soro e consequente prurido associado. A etiologia da diminuição da disfunção hepática não está completamente esclarecida e têm sido propostas teorias que conjugam factores hormonais,

imunológicos, genéticos e ambientais. Um dos factores genéticos predisponentes descrito está relacionado com mutações dos genes ABCB4, ATP8B1 e ABCB11 que codificam proteínas transportadoras necessárias à excreção biliar.<sup>29,30</sup> A distribuição geográfica da dermatose pode estar relacionada com a predisposição conferida por haplotipos do antigénio leucocitário humano (HLA) como é o caso observado em grávidas chilenas com penfigóide gestacional com uma preponderância de HLA-DPB1\*0402 e HLA-BW16.<sup>31,32</sup>

Já o aumento de estrogénio e progesterona durante a gravidez também têm efeitos colestáticos. Acrescentam-se ainda factores ambientais tais como uma dieta rica em lípidos.<sup>33,34</sup>

### 2.3.3 Clínica

A colestase intra-hepática da gravidez caracteriza-se pelo aparecimento súbito de prurido generalizado por volta do terceiro trimestre. Atinge as palmas e plantas e afecta sobretudo as superfícies extensoras. O prurido persiste com agravamento progressivo até 48 horas depois do parto. As lesões cutâneas existentes são secundárias ao acto de coçar.<sup>34</sup> Está associado a icterícia em 10% dos casos e nestes casos pode também existir esteatorreia e diminuição da absorção de vitaminas lipossolúveis como a vitamina K.<sup>4</sup> As queixas resolvem em dias a semanas após o parto.

### 2.3.4 Estudo complementar

É característico o aumento da bilirrubinémia acima de  $11\mu\text{mol/L}$  (pode atingir 3 a 100 vezes o normal). A fosfatase alcalina está normalmente aumentada durante a gravidez por produção pela placenta. A elevação da aspartato aminotransferase (AST) é observada em 70% dos casos. Nos doentes com icterícia existe um aumento da bilirrubina conjugada e pode haver prolongamento do tempo de protrombina.<sup>4,20</sup>

A ecografia hepática deve ser realizada para excluir outras causas de colestase.

### 2.3.5 Tratamento

O ácido ursodesoxicólico na dose de 15 mg/kg/dia ou 1g/dia (a dose pode ser dividida em duas ou três tomas por dia) é a medicação de primeira linha para reduzir os níveis de ácidos biliares e melhorar o prognóstico fetal.<sup>4,22</sup> Efeitos adversos associados incluem diarreia ligeira.<sup>4</sup> Se existir défice de vitamina K, esta deve ser suplementada. Nos casos graves o parto pode ser induzido às 36 semanas.<sup>22</sup>

### 2.3.6 Prognóstico

Em cerca de 50% a 88% dos casos a doença recorre nas gestações subsequentes. Também pode recorrer com a toma de anticoncepcionais orais.<sup>4,18</sup>

Existe risco fetal de prematuridade (20 a 60%), stress fetal com libertação de mecónio para o líquido amniótico (20 a

## Educação Médica Contínua

30%) e morte fetal (1 a 2%). O risco está directamente relacionado com a gravidade da doença e a presença de icterícia. A gravidez deve ser vigiada regularmente. O défice de vitamina K pode causar hemorragia durante o parto e aumentar o risco de morte materna e fetal.<sup>18</sup>

### 2.4 Erupção atópica da gravidez

O eczema da gravidez, o prurigo da gravidez e a foliculite pruriginosa da gravidez eram anteriormente classificadas como entidades nosológicas separadas. Actualmente verifica-se que estas entidades fazem parte do espectro da atopia na gravidez.

De acordo com os estudos de *Ambros-Rudolph*<sup>18,35</sup> em 20% dos casos existe um agravamento do eczema atópico pré-existente. Nos restantes casos as lesões de eczema surgem pela primeira vez durante a gravidez. Cerca de 92% das grávidas com prurigo da gravidez tinham características clínicas e histológicas compatíveis com eczema atópico. Os restantes 8% tinham manifestações de atopia. A única grávida no estudo com foliculite pruriginosa da gravidez também preenchia os critérios para eczema atópico. Assim, estes autores defendem a denominação de erupção atópica da gravidez como uma entidade que abrange todas as anteriores.

As manifestações clínicas da erupção atópica podem ser eczematiformes (tipo E), em 75% dos casos, ou do tipo prurigo (tipo P), em 25% dos casos.<sup>35</sup>

As lesões surgem antes do terceiro trimestre em 75% dos casos e distribuem-se igualmente pelo tronco e membros sem predilecção pela área abdominal.<sup>35</sup>

Esta reclassificação das dermatoses específicas da gravidez tem sido alvo de críticas, sobretudo porque nem todas as grávidas com prurigo da gravidez ou foliculite pruriginosa da gravidez têm história de atopia ou eczema atópico.<sup>36,29</sup>

#### 2.4.1 Eczema da gravidez

##### 2.4.1.1 Epidemiologia

Ocorre em 1:5-20 das gravidezes, sendo a dermatose específica da gravidez mais comum.<sup>18</sup> Corresponde a dois terços dos casos de erupção atópica da gravidez.<sup>35</sup>

##### 2.4.1.2 Etiopatogenia

Uma das teorias explicativas da fisiopatologia do eczema da gravidez defende a relação desta dermatose com uma diminuição da resposta imunitária Th1 com uma preponderância maior da resposta Th2, característica da gravidez.<sup>4</sup>

Num estado imunológico normal o sistema imune materno iria responder aos antígenos paternos do tecido fetal. No entanto, durante a gravidez o sistema imune materno é suprimido. Esta tolerância é conseguida através de uma alteração da preponderância da resposta Th1 para Th2 com aumento das interleucinas IL4 e IL10. A IL4 interfere na produção de imunoglobulina E (IgE). Estas alterações levam a

uma tendência para a atopia e à exacerbação ou aparecimento de doenças como a dermite atópica.<sup>18</sup>

##### 2.4.1.3 Clínica

O eczema da gravidez caracteriza-se por um quadro clínico semelhante ao do eczema atópico composto por lesões eczematiformes pruriginosas localizadas às pregas cutâneas, face e pescoço, que surgem por volta do final do primeiro trimestre. Xerose cutânea e estigmas de atopia podem estar presentes.<sup>4</sup>

##### 2.4.1.4 Estudo complementar

Os achados histológicos dependem do tempo de evolução das lesões. Espongiose, acantose e erosões são achados frequentes na epiderme. Na derme pode-se observar um infiltrado linfocitário com alguns eosinófilos. Pode haver infiltrado inflamatório perifolicular.

Os níveis séricos de IgE estão aumentados em 71% dos casos.<sup>4,18</sup>

Deve ser excluída a sobreinfecção em casos sugestivos. Caso exista sobreinfecção bacteriana deve ser iniciada antibioterapia. A penicilina, as cefalosporinas e a eritromicina são seguros durante a gravidez. No caso de eczema herpetiforme o aciclovir é uma escolha aceitável e segura.<sup>22</sup>

##### 2.4.1.5 Tratamento

Os corticóides tópicos são a primeira linha do tratamento devem ser associados a medidas gerais para evitar a xerose e à aplicação de emolientes.

Devem ser usados preferencialmente corticóides de baixa e média potência. A placenta consegue metabolizar preferencialmente a hidrocortisona, por isso, teoricamente, este fármaco será mais seguro.<sup>37</sup> Quando necessário podem ser usados corticóides de potência mais elevada como segunda linha de tratamento, no entanto, o seu uso deverá ser limitado a pequenas áreas e a períodos curtos.<sup>37,38</sup> O uso de corticóides de alta potência de forma continuada ou em grandes áreas está associado a baixo peso ao nascer pelo que o crescimento deve ser monitorizado.<sup>37,39</sup> Actualmente ainda não existem dados em relação ao enfeito no crescimento fetal dos novos corticóides lipofílicos de média/alta potência (furoato de mometasona, propionato de fluticasona e aceponato de metilprednisolona), no entanto terão, teoricamente, um melhor perfil de segurança.<sup>37</sup>

Os anti-histamínicos orais podem ajudar no controlo do prurido. Os anti-histamínicos de primeira geração têm mais estudos de segurança pelo que devem ser preferencialmente utilizados. A difenidramina é segura durante o primeiro trimestre e é o anti-histamínico de primeira linha mas pode estar associada ao aumento da contractilidade uterina sobretudo no terceiro trimestre. A hidroxizina deve ser evitada pelo risco de malformações observadas em 5,8% dos casos. Dos anti-histamínicos de segunda geração os mais seguros são a



## Educação Médica Contínua

loratadina e em segunda opção a cetirizina. Os anti-histamínicos devem ser evitados no último trimestre da gravidez.<sup>39</sup> Em casos mais refractários pode ser realizado um ciclo curto de corticoterapia oral ou fototerapia UVB. Os inibidores da calcineurina estão contra-indicados durante a gravidez.

### 2.4.1.6 Prognóstico

O eczema da gravidez tem bom prognóstico, sem riscos maternos ou fetais associados. As recidivas podem acontecer nas gravidezes subsequentes.

### 2.4.2 Prurigo da gravidez

#### 2.4.2.1 Epidemiologia

Ocorre a cada 1 em 300 gestações e corresponde a cerca de um terço dos casos de erupção atópica da gravidez.<sup>4,35</sup>

#### 2.4.2.2 Etiopatogenia

A sua fisiopatologia não está completamente esclarecida mas autores defendem a relação do aparecimento das lesões de prurigo secundárias a coceira nos doentes com colestase intra-hepática da gravidez. Outros autores defendem a sua relação com o eczema atópico da gravidez.

#### 2.4.2.3 Clínica

Tem início normalmente no final 2º trimestre e persiste até ao parto.

Caracteriza-se pelo aparecimento de pápulo-vesículas agrupadas nas superfícies extensoras dos membros e mais raramente no abdómen, muito pruriginosas. Ao longo do tempo as lesões generalizam. As lesões de coceira como escoriações e crostas são frequentes.

#### 2.4.2.4 Estudo complementar

Os níveis de IgE estão elevados em cerca de um terço dos doentes. Os achados histológicos não são específicos.

#### 2.4.2.5 Tratamento

O tratamento engloba a aplicação tópica de dermocorticoide de potência moderada e anti-histamínicos orais. Nos casos mais graves e com fraca resposta pode ser realizado um ciclo curto de corticoterapia oral.

#### 2.4.2.6 Prognóstico

O prurigo da gravidez tem bom prognóstico, sem riscos maternos ou fetais associados. Pode recorrer em gestações posteriores.

### 2.4.3 Foliculite pruriginosa da gravidez

#### 2.4.3.1 Epidemiologia

Dermatose rara que ocorre em cerca de 7% das gravidezes.<sup>40,41</sup>

#### 2.4.3.2 Etiopatogenia

A sua fisiopatologia é desconhecida. Inicialmente pensou-se numa etiologia hormonal mas estudos posteriores revelaram valores normais das hormonas sexuais de acordo com os valores para a idade gestacional.

#### 2.4.3.3 Clínica

A dermatose surge por volta do segundo trimestre como pápulas inflamatórias e pústulas foliculares pruriginosas, semelhantes a acne monomorfa, distribuídas pelo tronco. Assemelha-se clinicamente a uma acne induzida por corticóides.<sup>40</sup> Resolve espontaneamente antes ou em poucas semanas após o parto.<sup>22</sup>

#### 2.4.3.4 Estudo complementar

O estudo histopatológico mostra uma foliculite com infiltrado inflamatório composto por neutrófilos e linfócitos. Deve ser realizado exame microbiológico para exclusão de causa infecciosa.<sup>4,22</sup>

#### 2.4.3.5 Tratamento

O tratamento consiste na aplicação tópica de peróxido de benzoílo a 10% e dermocorticoídes de potência ligeira a moderada. Nos casos mais severos podem responder a fototerapia UVB de banda estreita.<sup>4</sup>

#### 2.4.3.6 Prognóstico

Tem bom prognóstico, sem riscos maternos ou fetais associados. Pode recorrer em gestações posteriores.

## 3. CONCLUSÃO

As alterações cutâneas na gravidez são muito variadas e é importante a sua correcta identificação.

As fisiológicas são benignas e não requerem intervenção terapêutica na maioria dos casos visto que a maioria regride espontaneamente após o parto. Já as dermatoses específicas da gravidez caracterizam-se, na maioria, por dermatoses pruriginosas que se distinguem, de acordo com a classificação mais recente, em quatro entidades nosológicas: a erupção atópica da gravidez, a erupção polimorfa da gravidez, o penfigóide gestacional e a colestase intra-hepática da gravidez. Destas a que tem maior potencial de pior prognóstico é a colestase intrahepática da gravidez com risco de morte fetal em 1 a 2%. No penfigóide gestacional cerca de 10% dos recém-nascidos têm lesões cutâneas cujo curso é benigno, com rápida resolução, embora também possa estar associado a prematuridade e baixo peso ao nascer em alguns casos.

O reconhecimento precoce das dermatoses da gravidez permite prever a evolução clínica e instituir tratamento adequado ou, por outro lado, evitar tratamentos desnecessários.

## Educação Médica Contínua

### REFERÊNCIAS

1. Muzaffar F, Hussain I, Haroon TS. Physiologic skin changes during pregnancy: A study of 140 cases. *Int J Dermatol.* 1998;37:429-31.
2. Geraghty LN, Pomeranz MK. Physiologic changes and dermatoses of pregnancy. *Int J Dermatol.* 2011;50:771-82.
3. Rubegni P, Sbrano P, Burrioni M, et al. Melanocytic skin lesions and pregnancy: Digital dermoscopy analysis. *Skin Res Technol.* 2007;13:143-7.
4. Ambros-Rudolph CM, Shornick JK. Pregnancy Dermatoses. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, editor. *Dermatology.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.p.439-48.
5. Muallem MM, Rubeiz NG. Physiological and biological skin changes in pregnancy. *Clin Dermatol.* 2006;24:80-3.
6. Gunduz K, Koltan S, Sahin M, Filiz E. Analysis of melanocytic naevi by dermoscopy during pregnancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:349-51.
7. Zalaudek I, Wolf IH, Hofmann-Wellenhof R, et al. Dermatoscopic follow-up of a changing pigmented melanocytic skin lesion during pregnancy: from nevus to melanoma? *Melanoma Res.* 2004;14:323-5.
8. Driscoll MS, Grant-Kels JM. Nevi and melanoma in the pregnant woman. *Clin Dermatol.* 2009;27:116-21.
9. Grin CM, Rojas a I, Grant-Kels JM. Does pregnancy alter melanocytic nevi? *J Cutan Pathol.* 2001;28:389-92.
10. Bergman H, Melamed N, Koren G. Pruritus in pregnancy: Treatment of dermatoses unique to pregnancy. *Can Fam Physician.* 2013;59:1290-4.
11. Ghasemi A, Gorouhi F, Rashighi-firoozabadi M, Jafarian S, Firooz A. Striae gravidarum: Associated factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:743-6.
12. Osman H, Rubeiz N, Tamim H, Nassar AH. Risk factors for the development of striae gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:62.e1-62.e5.
13. Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci.* 2005;38:1-7.
14. Soutou B, Aractingi S. Skin disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29:732-40.
15. Calistro A, Lisboa C, Nogueira A, Bettencourt H, Ramalho C, Azevedo F. Dermatoses em grávidas e puérparas observadas num serviço de urgência - avaliação de 86 casos. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2012;70:71-8.
16. Holmes RC, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy: a reappraisal with special emphasis on a proposed simplified clinical classification. *Clin Exp Dermatol.* 1982;7:65-73.
17. Shornick JK. Dermatoses of pregnancy. *Semin Cutan Med Surg.* 1998;17:172-81.
18. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: Results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:395-404.
19. Lipozencic J, Ljubojevic S, Bukvić-Mokos Z. Pemphigoid gestationis. *Clin Dermatol.* 2012;30:51-5.
20. Roth MM. Specific pregnancy dermatoses. *Dermatol Nurs.* 2009;21:70-4.
21. Intong LR, Murrell DF. Pemphigoid gestationis: Pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin.* 2011;29:447-52.
22. Lehrhoff S, Pomeranz MK. Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. *Dermatol Ther.* 2013;26:274-84.
23. Ambros-Rudolph CM. Dermatoses of pregnancy - Clues to diagnosis, fetal risk and therapy. *Ann Dermatol.* 2011;23:265-75.
24. Teixeira V, Coutinho I, Gameiro R, Vieira R, Gonçalves M. Dermatoses específicas da gravidez. *Acta Med Port.* 2013;26:593-600.
25. Villegas M, Goff HW, Kraus EW, Usatine RP. Blisters during pregnancy - just with the second husband. *J Fam Pract.* 2006;55:953-6.
26. Petropoulou H, Georgala S, Katsambas AD. Polymorphic eruption of pregnancy. *Int J Dermatol.* 2006;45:642-8.
27. Ambros-Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones S a., Müllegger RR, Kerl H, Black MM. Polymorphic eruption of pregnancy: Clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *Br J Dermatol.* 2006;154:54-60.
28. Massone C, Cerroni L, Heidrun N, et al. Histopathological Diagnosis of Atopic Eruption of Pregnancy and Polymorphic Eruption of Pregnancy : A Study on 41 Cases. *Am J Dermatopathol.* 2014;36:812-21.
29. Warshauer E, Mercurio M. Update on dermatoses of pregnancy. *Int J Dermatol.* 2013;52:6-13.
30. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut.* 2007;56:265-70.
31. Reyes H, Wegmann ME, Segovia N, Cuchacovich M, Jadresic E, Contador M FC, M. M. HLA in Chileans with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology.* 1982;2:463-6.
32. Mella JG, Roschmann E, Glasinovic JC, Alvarado A, Scriveri M VB. Exploring the genetic role of the HLA-DPB1 locus in Chileans with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 1996;24:320-3.
33. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012;124:120-33.
34. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue : Intrahepatic cholestasis of

## Educação Médica Contínua

- pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2015;21:7134-41.
35. Ambros-Rudolph CM, Black MM. From prurigo gestationis Besnier to atopic eruption of pregnancy: the confusing nosology of the less well-defined dermatoses of pregnancy has been largely clarified. *Clin Dermatol*. 2006;24:545-7.
  36. Cohen LM, Kroumpouzou G. Pruritic dermatoses of pregnancy: To lump or to split? *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:708-9.
  37. Hausteil UF, Zuberbierff T, Wojnarowska F. Evidence-based (s3) Guideline topical corticosteroids in pregnancy. *Br J Dermatol*. 2011;165:943-52.
  38. Alabdulrazzaq F, Koren G. Topical corticosteroid use during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2012;58:643-4.
  39. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:401.e1-14
  40. Dahdah MJ, Kibbi AG. Less well-defined dermatoses of pregnancy. *Clin Dermatol*. 2006;24:118-21.
  41. Vaughan Jones S, Hern S, Nelson-Piercy C, Seed PT, Black MM. A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating clinical findings with hormonal and immunopathological profiles. *Br J Dermatol*. 1999;141:71-81.