

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ciências Médicas

**Mapeamento digital e avaliação dos padrões globais dermatoscópicos de nevos
melanocíticos durante a gestação**

Gabriela Mynarski Martins-Costa

Porto Alegre, 2015

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ciências Médicas

**Mapeamento digital e avaliação dos padrões globais dermatoscópicos de nevos
melanocíticos durante a gestação**

Gabriela Mynarski Martins-Costa

Orientador: Prof. Dr. Renato Marchiori Bakos

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre no Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Ciências Médicas, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2015

*Medicine is a science of uncertainty and
an art of probability.*

William Osler

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Renato Marchiori Bakos, por me guiar com dedicação e sabedoria neste trabalho. Agradeço pelos inúmeros ensinamentos e pelo exemplo de conduta científica.

Ao departamento de Dermatologia do HCPA, preceptores, residentes e funcionários, sempre ajudando e facilitando o trabalho com as pacientes.

Às pacientes pela participação no estudo, permitindo aperfeiçoar o conhecimento científico dermatológico.

À Dra. Inês Alencar de Castro, pela generosidade de compartilhar comigo o seu projeto inicial.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS, pelo ensino de qualidade e pela oportunidade na busca de conhecimento sobre pesquisa científica clínica.

Ao Prof. Dr. Sérgio Hofmeister Martins-Costa, meu pai, por ser meu maior amigo, exemplo de vida ética e dedicada à saúde das mulheres.

À minha irmã, Fernanda, por estar sempre ao meu lado.

À Dra. Ana Selma Picoloto pelo exemplo de profissional e disposição em ajudar.

À minha família, pelos cuidados, apoio e carinho incondicionais.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE TABELAS.....	7
RESUMO.....	8
INTRODUÇÃO.....	12
REVISÃO DA LITERATURA.....	13
1. Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	13
2. Nevos melanocíticos – aspectos gerais.....	14
2.1 Definição.....	14
2.2 Classificação.....	14
3. Dermatoscopia.....	17
3.1 Dermatoscopia digital e mapeamento corporal total.....	19
3.2 Dermatoscopia de lesões melanocíticas.....	20
3.2.1 Fatores que modificam lesões melanocíticas.....	22
4. Melanoma cutâneo - Aspectos gerais.....	25
5. Gestação e mudanças fisiológicas cutâneas.....	27
5.1 Gestação e doenças cutâneas.....	27
5.2 Melanoma e gestação.....	28
6. Lesões melanocíticas e dermatoscopia na gestação.....	33
JUSTIFICATIVA.....	36
HIPÓTESES	37
OBJETIVOS.....	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO.....	39
ARTIGO EM INGLÊS	50
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66
ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	67
ANEXO 2: PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DAS PACIENTES.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS

RUV: radiação ultra-violeta

MM: melanoma maligno

BRAF: *B-Raf proto-oncogene* (proto-oncogene B-Raf)

NRAS: *Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog* (oncogene homólogo de neuroblastoma RAS viral)

GNAQ: *Guanine nucleotide-binding protein G* (nucleotídeo guanina ligante de proteína G)

HRAS: *Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog* (oncogene homólogo de sarcoma viral de rato Harvey)

BAP1: *BRCA1 associated protein-1 (ubiquitin carboxy-terminal-hydrolase)*

OMS: Organização Mundial de Saúde

OR: *Odds Ratio* (razão de chances)

HPV: *Human papillomavirus* (papiloma vírus humano)

IC: *Interval Confidence* (intervalo de confiança)

NNE: *number needed to excise* (número necessário a excisar)

PUVA: *Psoralen plus ultraviolet A* (Psolareno mais ultra-violeta A)

NB-UVB: *Narrowedband Ultraviolet B* (ultraviolet B de banda estreita)

CRH: *corticotropin-releasing hormone* (hormônio liberador de corticotrofina)

hCG: *human corionic gonadotropin* (gonadotrofina coriônica humana)

IL-4: *Interleukin-4* (interleucina-4)

IL-5: *Interleukin-5* (interleucina-5)

IL-10: *Interleukin-10* (interleucina-10)

IL-13: *Interleukin-13* (interleucina-13)

IL-2: *Interleukin-2* (interleucina-2)

TNF- α : *tumoral necrosis factor-alpha* (fator de necrose tumoral alfa)

INF-c: interferon-c

MSH: *melanocyte stimulating hormone* (hormônio melanotrófico)

TDS: *total dermoscopy score* (escore dermatoscópico total)

RE- β : receptor estrogênico beta

RE- α : receptor estrogênico alfa

Treg: *regulatory T* (T reguladora)

VEGF: *vascular endothelial growth factor* (fator de crescimento endotelial vascular)

PlGF: *placental growth factor* (fator de crescimento placentário)

KCNH5: *potassium voltage-gated channel, subfamily H, member 5*

PAPPA: *pregnancy-associated plasma protein-A* (proteína-A plasmática associada a gestação)

IGF: *Insulin-like growth factor* (fator de crescimento tipo insulina)

SMOPs: *superficial micronodules of pregnancy* (micronódulos superficiais da gestação)

KI-67: *protein associated with cellular proliferation* (proteína associada com a proliferação celular)

LISTA DE FIGURAS

DO ARTIGO

Figure 1. A. Total-body photography from the 1st trimester of pregnancy. B. Evaluation of the 3rd trimester with a new lesion on the right arm. 63

Figure 2. A. Dermoscopic image (20 x original magnification) of a melanocytic lesion on the first trimester and in the third (B) showing enlargement, hyperpigmentation and thickened network.....63

Figure 3. A. Dermoscopy image (20 x original magnification) of a melanocytic lesion on the first trimester and in the third (B) showing enlargement and change the network architecture.....64

Figure 4. A. Dermoscopic image of the first trimester from a melanocytic nevi. B. Nevi with growth, hyperpigmentation and thickened network.....64

Figure 5. A. Dermoscopic image (20 x original magnification) of a melanocytic lesion on the first trimester and in the third (B) showing eccentric hyperpigmentation and dots. B. Same nevi with growth and presence of new globules/dots.64

Figure 6. A. Dermoscopic image (20 x original magnification) of a melanocytic lesion on the first trimester and in the third (B) showing enlargement and a new structureless area.....65

Figure 7. Dermoscopic image showing a new irregular pigmented lesion in the third trimester evaluation (20 x original magnification). Histopathology revealed an atypical melanocytic nevus.....65

LISTA DE TABELAS E QUADRO

DA REVISÃO

Quadro 1. Estudos encontrados na literatura	13
---	----

DO ARTIGO

<i>Table 1. Characteristics of new lesions observed during total body photography.....</i>	59
--	----

<i>Table 2. Frequencies of dermoscopic changes between 1st and 3rd trimester observed in 703 melanocytic nevi.</i>	59
---	----

<i>Table 3. Nevi growth evaluation according to body location, skin type, risk melanoma, dermoscopy structures and age group (n=703).....</i>	61
---	----

<i>Table 4. Association of skin type with dermoscopy structures.....</i>	62
--	----

RESUMO

Introdução: O conhecimento sobre nevos na gestação é escasso. Existem relatos de crescimento e mudança no padrão dermatoscópico, com formação de novas estruturas e alterações de pigmentação e da arquitetura da rede pigmentar. A maioria dos estudos nesta área são relatos de caso e estudos prospectivos em que foram avaliados poucos nevos por gestante.

Objetivo: Analisar mudanças no mapeamento corporal de gestantes e nas estruturas dermatoscópicas dos nevos melanocíticos destas pacientes.

Método: Foram avaliados um total de 703 nevos melanocíticos provenientes de 18 gestantes, no primeiro e terceiro trimestres. Foi realizado exame de mapeamento corporal total e dermatoscopia digital e as imagens foram comparadas em relação à formação de novas lesões; mudanças nas estruturas dermatoscópicas (crescimento, mudanças pigmentares, padrão pigmentar, mudanças de rede pigmentar, glóbulos e pontos, novas áreas estruturas vasculares, novas estrias, novas áreas sem estruturas); associação de crescimento de nevos com relação à localização, ao fototipo, ao risco de melanoma, às estruturas dermatoscópicas e à faixa etária; e associação de fototipo e risco de melanoma com estruturas dermatoscópicas.

Resultados: Na comparação das imagens do mapeamento corporal, tiveram 44% de pacientes com novas lesões, variando de 1 a 5 lesões por paciente. Todas as pacientes com novas lesões tiveram pelo menos uma das lesões localizada nos membros superiores. Com relação à avaliação dos 703 nevos melanocíticos, 10.4% tiveram hiperpigmentação e 5.8% tiveram hipopigmentação. As mudanças nas estruturas dermatoscópicas foram: 23% de mudanças de rede pigmentar, 3.2% de formação de novos vasos, 1.7% de novas estrias, 1% de novas áreas sem estruturas e 55% de crescimento de nevos. Os nevos que cresceram se localizavam com maior frequência no abdômen (87.1%; $p < 0.001$), foram mais frequentes nas pacientes que tinham maior risco de melanoma (45% ; $p = 0.019$), tiveram mais mudanças de rede pigmentar (27.1% ; $p = 0.014$) e maior formação de glóbulos/pontos (16%

; $p < 0.001$). Houve uma associação entre formação de estrias e fototipo ($p = 0.012$), sendo mais frequente nos fototipos II (2.7%), se comparados com fototipos III (1.3%) e IV (0%).

Conclusão: Novos nevos melanocíticos podem aparecer na gestante, especialmente nos membros. Um parcela dos nevos pré-existentes se altera na gestação. Crescimento dos nevos parecem ocorrer mais frequentemente em pacientes de alto risco para desenvolver melanoma. O aparecimento de novas estrias é mais frequente em fototipos mais baixos.

Palavras-chave: nevos melanocíticos, dermatoscopia, gestação.

ABSTRACT

Background: Melanocytic nevi might vary in size and number in pregnant women and the differential diagnosis with melanoma may be challenging. Dermoscopy improves the accuracy of pigmented lesions evaluation. Little is known about the dermoscopic changes in melanocytic nevi during pregnancy.

Objectives: This study aims to describe changes in total body photography of pregnant women and dermoscopy aspects of their melanocytic nevi.

Methods: A total of 703 melanocytic nevi were evaluated from 18 pregnant women, in the first and in the third trimester of gestation. Total body photography and digital dermoscopy were made and the images obtained from the first and third trimesters were compared for new lesions formation; changes in dermoscopic aspects (enlargement, pigmentation changes, pigmentation pattern, network changes, globules and dots, new vascular structures, new streaks, new structureless area); association of nevi enlargement with body location, skin type, risk melanoma, dermoscopy structures and age group; and association of skin type and risk of melanoma with dermoscopy structures.

Results: When comparing the total body photography, there were 44% of patients with new lesions, ranging from 1 to 5 new lesions per patient. All patients with new lesions presented at least one of them on the upper limbs. Regarding dermoscopic evaluation of the 703 melanocytic nevi, 10.4% had hyperpigmentation and 5.8% had hypopigmentation. Regarding the dermoscopic structures, there were 23% of network changes, 12.4% new globules/dots, 3.2% of new vessels formation, 1.7% of new streaks, 1.0% of new structureless area, and 55.0% nevi increased in size when comparing the first and third trimesters. These lesions that increased in size were more likely to be seen in the abdomen (87.1%; $p < 0.001$), were more frequent in patients with high risk of melanoma (45.0% ; $p = 0.019$), had more network changes (27.1% ; $p = 0.014$) and new globules and dots formation (16.0% ; $p < 0.001$). An

association between streaks formation and skin type was significant ($p=0.012$) and was more frequent in skin type II (2.7%), when compared to skin type III (1.3%) and IV (0%).

Conclusions: New melanocytic nevi may occur in pregnant women, especially on the limbs. A portion of the pre-existing melanocytic nevi changes in pregnancy. Nevi enlargement seem to occur more frequently in high risk melanoma patients. Appearance of new streaks are more frequent in fair skin types.

Key words: melanocytic nevi, dermoscopy, pregnancy.

INTRODUÇÃO

A gestação provoca diversas mudanças na fisiologia da mulher. São alterações principalmente imunológicas, metabólicas, endócrinas e vasculares. Algumas repercussões destas alterações no sistema cutâneo são descritas, como por exemplo, aumento de pigmentação da pele, aparecimento de linha *nigra*, melasma, formação de estrias e telangiectasias. O comportamento dos nevos na gestação ainda não é totalmente compreendido. Existem relatos de escurecimento e crescimento de nevos. (1, 2)

A principal preocupação quanto à alteração de nevos na gestação é a possibilidade de transformação maligna. O melanoma é a neoplasia cutânea derivada dos ninhos de melanócitos que compõem os nevos e representa um dos tumores de pele com potencial pior prognóstico, com significativa taxa de mortalidade. Se diagnosticado precocemente, porém, a possibilidade de cura com excisão cirúrgica é alta. No Brasil, as estimativas de casos novos para 2015 em mulheres é de 2.930 casos em 100 mil habitantes. (3-5)

A dermatoscopia é um método não invasivo de avaliação das estruturas da pele e permite diagnosticar alterações dos nevos melanocíticos que podem representar transformações malignas. O seguimento do paciente por mapeamento corporal total consiste em avaliações da pele e dos nevos e seus acompanhamentos ao longo do tempo, com possibilidade de detectar o surgimento de lesões novas. (6, 7)

O uso de dermatoscopia digital em gestantes para avaliação dos nevos oferece um grande auxílio e por ser uma ferramenta não invasiva, representa um método seguro tanto para gestante quanto para o feto. A dermatoscopia, porém, é um recurso auxiliar e o diagnóstico definitivo das lesões é feito pela histopatologia. Compreender melhor as alterações vistas na dermatoscopia de gestantes pode auxiliar na conduta frente a uma alteração de nevo ou aparecimento de lesão nova neste grupo de pacientes. (7-9)

REVISÃO DA LITERATURA

1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

A revisão da literatura foi direcionada para a dermatoscopia de nevos na gestação. Os descritores utilizados para pesquisa no PubMed/Medline/Scielo foram “*pregnancy*”, “*melanocytic nevi*”, “*dermoscopy*”. Desta busca foram encontrados 15 artigos selecionados. Foram revisados, de maneira complementar, dados sobre melanoma e gestação.

Quadro 1: Estudos encontrados na literatura

Autor / ano	Tipo de estudo	Particularidades
Strumia et al. (2002)	Prospectivo	Dermatoscopia
Gunduz et al (2003)	Prospectivo	Dermatoscopia
Zampino et al (2006)	Prospectivo	Dermatoscopia digital
Aktürk (2006)	Prospectivo	Dermatoscopia
Zampetti et al (2006)	Relato de caso	S/P
Rubegni et al (2007)	Prospectivo	Dermatoscopia digital
Wyon et al (2007)	Prospectivo	Análise espectrofotométrica
Nading et al (2007)	Retrospectivo	Análise de presença de receptor β -estrogênico
Sato et al (2007)	Relato de caso	S/P
Chan et al (2009)	Retrospectivo	Características histológicas de nevos na gestação
Driscoll et al (2009)	Revisão	S/P
Duarte et al (2009)	Relato de caso	S/P
Borges et al (2010)	Revisão	S/P
Canosa et al (2011)	Relato de caso	S/P
Blum et al (2011)	Relato de caso	S/P

*S/P: Sem Particularidades

2. Nevos melanocíticos – aspectos gerais

2.1 Definição

Nevos melanocíticos são tumores benignos formados por melanócitos, células produtoras de pigmento. Estas células são encontradas principalmente na pele, cabelos, olhos, ouvido interno e leptomeninges. Os melanócitos estão agrupados em ninhos, compostos de três ou mais células em contato direto, na epiderme, derme ou outros tecidos (10). Em geral, ocorrem multiplamente, sendo o tumor benigno mais frequente em indivíduos de pele clara (10-12).

2.2 Classificação

Os nevos podem ser congênitos ou adquiridos, apresentando-se de forma comum ou atípica (11, 12).

Os nevos congênitos são lesões presentes ao nascimento ou de aparecimento até o período de recém-nascido. Estes nevos representam melanócitos agregados e circunscritos oriundos da crista neural (hamartomas). Eles podem ser classificados em pequenos (<1,5 cm), médios (1,5 a 19,9 cm) ou grandes (≥ 20 cm), baseado no tamanho que alcançam na idade adulta. Dentro da classificação dos nevos congênitos grandes existem os nevos congênitos gigantes. Estes são responsáveis por acometer parte substancial ou toda uma região anatômica. (11, 13, 14) Recentemente, Krengel e colaboradores propuseram uma classificação mais detalhada. Eles categorizaram os nevos congênitos quanto ao tamanho do nevo projetado na idade adulta (pequeno < 1,5 cm; médio 1,5-10 cm; grande 1 >20-10cm; grande 2 > 30-40cm; gigante 1 > 40-60cm, gigante 2 > 60cm e múltiplos nevos congênitos médios ≥ 3 nevos congênitos médios, sem um predominante), localização (cabeça, tronco ou extremidades), número de nevos satélites (S0 = sem nevos satélites; S1 < 20 nevos; S2 = 20-50; S3 > 50) e características anatômicas adicionais (heterogeneidade de cor, rugosidade de superfície, presença de nódulos dérmicos ou subcutâneos e presença de hipertricose). Esta classificação visa estratificar os pacientes com nevos congênitos em grupos de risco. (15)

Ao contrário dos nevos melanocíticos congênitos, que são classificados principalmente de acordo com o tamanho da lesão, os nevos melanocíticos adquiridos são inicialmente divididos de acordo com suas características histológicas, que costumam apresentar clinicamente características distintas. Estes podem ser juncionais, intradérmicos ou compostos. O nevo melanocítico juncional é uma lesão macular arredondada ou oval de coloração castanha escura maior do que 2 mm de diâmetro, em que à histologia encontram-se os ninhos de melanócitos na junção dermo-epidérmica, predominantemente na porção superior das cristas epiteliais (11, 12). O nevo melanocítico intradérmico tende a se apresentar como lesão papulosa ou nodular bem delimitada da cor da pele, onde os melanócitos se localizam na derme, sendo em ninhos na derme superficial, mas em formações lineares sem produção de pigmento mais profundamente (11, 12). O nevo melanocítico composto clinicamente é uma pápula achatada de forma redonda a oval de coloração castanho claro a escuro. Histologicamente apresenta os ninhos de melanócitos juncionais e células em formação linear na derme, com núcleos menores e sem habilidade de produzir melanina (11, 12). Os nevos comuns ou adquiridos surgem principalmente na infância e adolescência e diversos fatores foram relacionados com sua formação. Fatores ambientais, como a exposição solar nesta faixa etária, tanto recreacional, como na exposição constante de jovens nascidos em regiões com altos índices de radiação ultravioleta é um dos fatores de estímulo para o surgimento de nevos (11, 16). O acúmulo de queimaduras solares na juventude também é considerado fator de risco. (11, 12, 17). Além de fatores ambientais, características constitucionais, como o fenótipo, estão relacionados com maior ou menor número de nevos em indivíduos. *English et al* realizaram um estudo em que observaram que os fototipos III e IV tinham maior contagem de nevos melanocíticos, se comparado com fototipos I e II (Risco Relativo = 4,6) na população da Escócia. (18) Com relação aos nevos na gestação, em 2010 Chan *et al* fizeram estudo sobre características histológicas (presença de mitoses, taxa mitótica, SMOPs - *superficial micronodules of pregnancy* -, KI-67, células multinucleadas proeminentes, pigmento e alterações inflamatórias) de nevos dérmicos benignos excisados durante a gestação e de controles. Observaram diferenças significativas na presença e taxa mitótica, presença de SMOPs e células multinucleadas proeminentes em nevos benignos em gestantes. Essas diferenças apontam para o papel da gestação em

produzir alterações histológicas em nevos melanocíticos que são próprias desta fase (19).

Alguns nevos adquiridos podem apresentar características clínicas um pouco distintas dos nevos apresentados acima. Por mais que haja controvérsia na sua nomenclatura, os chamados nevos atípicos representam lesões melanocíticas que clínica e dermatoscopicamente têm maior assimetria, maior tamanho, variação de cores, muitas vezes sendo confundidos com melanomas (MM). (11) Estes nevos foram primeiramente associados com melanomas familiares. Clark e colaboradores descreveram esta associação como síndrome do nevo B-K. (20) Já Elder e colaboradores descreveram o termo síndrome do nevo displásico em estudo sobre 79 pacientes com melanoma, porém sem história familiar da neoplasia. (21) O termo nevo displásico pode ser utilizado clinicamente ou também quando se refere aos aspectos histológicos. Em 1991 a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu nevo displásico com base nas características histológicas, requerendo 2 critérios maiores e pelo menos 2 menores para o diagnóstico. Os critérios maiores são: proliferação basilar de melanócitos atípicos que deve ocupar pelo menos 3 cristas epiteliais além do componente dérmico e organização dessa proliferação em padrão celular lentiginoso ou epitelióide. Os critérios menores são: fibrose lamelar ou fibrose eosinofílica concêntrica; neovascularização; resposta inflamatória ou fusão de cristas epiteliais. (22) Existe muita controvérsia na literatura sobre o assunto. Alguns artigos de revisões associam a presença do nevo displásico com um aumento da chance de desenvolver melanoma. (23, 24) Apesar destas classificações e associações descritas com melanomas, existem alguns trabalhos mais recentes que estão questionando tais associações. (25) Em estudo feito com 940 nevos adquiridos em que foram analisados clinicamente por 5 dermatologistas e, de maneira cega, por um dermatopatologista, houve pobre correlação entre atipia clínica e displasia histológica (valor $k = 0,17$; sensibilidade = 58,4% e especificidade = 66,6%). (26) Outro estudo em que houve seguimento a longo prazo de cicatrizes de biópsias em que um nevo displásico foi removido de maneira incompleta ou com margens estreitas, não demonstrou desenvolvimento de melanoma. (27) Em revisão recente sobre nevos displásicos realizada por Rosendahl *et al*, eles concluem que a entidade chamada nevos displásicos deve se referir à histologia e que estes são histologicamente e provavelmente

geneticamente diferentes do nevo comum, porém, com algumas características sobrepostas entre ambos. (25)

Existem outros tipos de nevos que possuem peculiaridades clínicas e histológicas distintas e por isso são conhecidos como simuladores de melanoma ou pseudomelanomas. Alguns exemplos são: nevo de células fusiformes (Spitz/Reed), nevo recorrente, nevos de algumas localizações anatômicas (acrais, genitais, região perianal, axilas, fossas poplíteas, mamas, cicatriz umbilical), nevos antigos, nevos hiperpigmentados/pretos, nevos de penetração profunda, nevos combinados, nevos alterados por trauma, nevos em imunodeprimidos e nevos na gestação. (11, 12).

Um estudo de revisão recentemente publicado sobre genética dos nevos melanocíticos mostrou associação entre mutações de genes e alguns tipos de nevos. Os nevos adquiridos tiveram maior expressão de mutações do gene *BRAF*, os nevos congênitos expressaram mais o gene *NRAS*, o nevo azul teve associação com *GNAQ* e o nevo de Spitz com alterações de *HRAS* e *BAP1*. (28)

3. Dermatoscopia

A dermatoscopia ou microscopia de superfície é um método diagnóstico não invasivo que permite visualizar estruturas até a derme reticular com magnificações entre 10 e 100 vezes. Ela iniciou com Johan Chistophorus Kolhaus em 1663 que investigou pequenos vasos da dobra ungueal com a ajuda de um microscópio (29). Esta técnica foi aperfeiçoada por Abbe e Zeiss em 1878 e começou a ser utilizada na pele por Unna em 1893 com o conhecimento de que a utilização de óleos hidrossolúveis na superfície da camada córnea era capaz de bloquear a reflexão dos raios incidentes e permitir uma melhor visualização das camadas da pele (7, 30, 31). Atualmente, a dermatoscopia utiliza dispositivos com a possibilidade de avaliação com lentes de imersão, luz polarizada ou visualização digital. (4, 32-34).

Este método propicia a observação de estruturas e diferentes cores até a derme superior, incrementando a inspeção a olho nu, com certa correlação histológica. Isto resulta em maior acurácia diagnóstica de lesões melanocíticas e diferenciação de lesões benignas e melanoma (11, 33, 34). Com o intuito de verificar melhor a precisão da dermatoscopia, Kittler *et al* realizaram um estudo de meta-análise em 2002 em que selecionaram 27 estudos. A acurácia diagnóstica para melanoma foi significativamente maior com o uso da dermatoscopia do que somente a inspeção clínica da lesão ($OR= 4.0 [95\% CI 3.0-5.1]$). (35) Quando realizada por um médico com experiência em dermatoscopia, a sensibilidade para detecção de melanoma mostrou aumentar de 58-90% para 70-95%, se comparado com o exame clínico. (36) Em estudo multicêntrico com seguimento de 10 anos para avaliar acurácia de detecção de melanoma comparando clínicas especializadas e não-especializadas em câncer de pele, Argenziano *et al* encontraram uma melhora do NNE (número necessário a excisar) ao longo do tempo nas clínicas especializadas ($NNE=12.8-6.8$; $reduction\ per\ year= 0.6 [CI\ 95\% 0.4-.07]$; $P<0.001$), corroborando a importância do estudo da dermatoscopia na melhora e no refinamento do diagnóstico de melanoma. (37) Outra meta-análise publicada em 2008 demonstrou que a dermatoscopia tem maior acurácia no diagnóstico melanoma cutâneo quando comparado com exame clínico de lesões suspeitas ($OR\ 9.0$; $CI\ 95\% 1.5-54.6$; $P=0.03$). (38)

A principal utilização da dermatoscopia é a avaliação de lesões melanocíticas e sua diferenciação com melanoma. Mais recentemente, porém, ela vem sendo utilizada como importante ferramenta para avaliar outras lesões de pele, auxiliar no diagnóstico diferencial dermatológico e também auxiliar no acompanhamento da evolução das dermatoses. Os principais usos além do diagnóstico de tumores melanocíticos e não-melanocíticos são: diagnóstico de infecções e infestações causadas por parasitas, vírus, bactérias, fungos ou protozoários; diagnóstico de dermatoses inflamatórias, como psoríase, líquen plano, pitiríase rósea; diagnóstico de distúrbios de cabelo e couro cabeludo com uso da tricoscopia; rastreamento de doenças auto-imunes com a visualização dos vasos da dobra ungueal pela capilaroscopia e monitoramento de resposta ao tratamento das dermatoses. (39) O uso para diferenciar infecções e infestações foi bem documentado por Tschandl *et al* em 2009 em que demonstram diversos casos de infecções. Foram analisados casos com a

dermatoscopia dos diferentes tipos de infecções e alguns de seus diagnósticos diferenciais, como verrugas causadas pelo vírus HPV, molusco contagioso, tina nigra, escabiose, tungíase, pediculose, reação urticante pela tarântula e tricomicose axilar. (40)

Por ser um método não invasivo, possibilita a avaliação de múltiplas lesões ao mesmo tempo. Além disso, dermatoscópios digitais permitem a captura de imagens e o consequente seguimento dinâmico de lesões suspeitas. (32, 41, 42)

3.1 Dermatoscopia digital e Mapeamento corporal total

A dermatoscopia digital é uma forma atual de realizar dermatoscopia onde imagens capturadas por dermatoscópios são armazenadas digitalmente. Isto é possível através da adaptação de dermatoscópios convencionais em máquinas fotográficas digitais e, até mesmo, em aparelhos de telefone celular ou através de videodermatoscópios que são aparelhos já preparados, inclusive com softwares específicos para a avaliação de lesões pigmentares. Além disso, é possível avaliar as lesões com aumentos mais significativos de magnitude. Isto auxiliou significativamente o seguimento de lesões isoladas com dermatoscopia e a possibilidade de avaliar dinamicamente potenciais mudanças ocorrendo nos nevos. (42, 43)

O uso de fotografias para seguimento de pacientes com múltiplos nevos, não é uma novidade. Em 1996, Stolz e colaboradores compararam imagens digitais de 60 lesões pigmentares por um período mínimo de seguimento de 11 meses. Eles observaram mudanças no tamanho e na aparência dermatoscópica em 25 das 60 lesões. (44) Trabalho semelhante foi realizado por Braun *et al.* com acompanhamento de 113 lesões pigmentadas por período de 2 anos. Houveram alterações de tamanho e características dermatoscópicas em 69% das lesões avaliadas. (45) Kittler *et al* realizou coorte com 385 pacientes por 11,4 meses e não houve alteração de tamanho em 94,7% das lesões. Eles associaram, porém, que as lesões que aumentaram de tamanho foram mais frequentes nas idades abaixo de 20 anos e estas lesões tiveram maior formação de glóbulos periféricos. (46)

O seguimento por mapeamento corporal total, conhecido como *método em duas etapas*, é realizado com imagens fotográficas de todo tegumento e, posteriormente, com avaliação dermatoscópica das lesões isoladamente. Inicialmente foi descrito por Malvehy et al. o uso de mapeamento corporal total de 290 pacientes com síndrome do nevo atípico e seguimento médio de 17,2 meses. Houve 1,3% de mudanças morfológicas das lesões. Foram detectados 8 casos de melanomas, sendo que 2 eram in situ e 6 melanomas minimamente invasivos (espessura tumoral < 0,75 mm). Nenhum dos pacientes notou alteração das lesões que eram melanomas. (6) Este método de avaliação tem permitido melhor acompanhamento de pacientes com risco alto para desenvolver melanoma e melhor entendimento da dinâmica dos nevos ao longo do tempo. O mapeamento tem demonstrado alguns benefícios, como por exemplo, reconhecimento de melanomas sem a alteração do nevo ser percebida pelo paciente, diagnóstico de melanomas em lesões pequenas (< 3mm de diâmetro), diminuição do número de biópsias em pacientes com síndrome do nevo displásico e detecção de melanomas mais finos. (6, 47)

3.2 Dermatoscopia de lesões melanocíticas

As características da lesão são identificadas e analisadas cores, formato e estruturas específicas envolvidas. Assim, o pigmento melânico e arquitetura dos nevos permite a observação das chamadas estruturas dermatoscópicas de origem melanocítica. (48) São elas:

1) Rede pigmentar: rede de linhas marrons sobre um fundo pigmentado, pelo seu formato também é conhecida como rede em "favo de mel". Corresponde histologicamente pigmentação das cristas epiteliais. Quando seu formato e distribuição é regular está associado à lesões benignas e quando irregular está associada ao melanoma.

2) Glóbulos/pontos: estruturas ovais que podem ser pretas, marrons ou cinzas. Podem variar em tamanho e forma de distribuição na lesão. Representam histologicamente agregados pigmentares que podem estar localizados no estrato córneo, epiderme, junção dermo-epidérmica ou derme papilar. A distribuição regular geralmente é vista nas lesões benignas, enquanto que a distribuição irregular está associada ao melanoma.

3) Áreas homogêneas ou sem estruturas: áreas pretas, marrons ou cinzas com distribuição e formato que pode ser regular ou irregular na lesão. Representam hiperpigmentação através da epiderme e/ou derme superior.

4) Estrias: estruturas lineares, irregulares que não fazem parte da rede pigmentar. Representam ninhos de melanócitos confluentes juncionais. Estão associadas com melanoma.

Outros estruturas dermatoscópicas que estão muito associados ao melanoma são:

- 1) Estruturas de regressão: áreas brancas cicatriciais ou áreas azuis ou combinação de ambas. Representam a derme papilar espessada com fibrose e/ou quantidades de melanófagos variáveis.
- 2) Véu azul-esbranquiçado: pigmentação difusa cinza-azulada a azul-esbranquiçada, confluyente e irregular. Representa epiderme acantótica com hipergranulose acima e camadas de melanócitos densamente pigmentados na derme.

As cores na dermatoscopia têm grande importância por indicarem a localização do pigmento. Pelo efeito Tyndall da melanina, o preto e o marrom indicam que o pigmento encontra-se na epiderme até a junção dermo-epidérmica enquanto o cinza e/ou o azul indicam que o pigmento está na derme média e superior. (33, 49) Existem algumas particularidades da dermatoscopia de algumas regiões anatômicas. A face, por não ter cones epidérmicos na pele adulta, não apresenta uma rede pigmentar em favo de mel regular e sim uma pseudo-rede. A região de palmas e plantas também é diferente, pois são encontrados acúmulos lineares de melanina nos sulcos em arranjo paralelo às cristas papilares. As lesões subungueais aparecem como pigmentos lineares paralelos longitudinais com espaçamento e espessura regulares. (32, 49, 50)

Segundo o método de avaliação dermatoscópico denominado análise de padrões descrito pela primeira vez por Pehamberger em 1987, os nevos melanocíticos podem receber uma classificação global que vai depender da ocorrência de uma estrutura dermatoscópica predominante (32, 49, 51), como por exemplo:

1. Padrão reticular: predominância de rede pigmentar. Associado com lesões melanocíticas benignas, chamados nevos juncionais e nevos lentiginosos.
2. Padrão globular: predominância de glóbulos. É visto nos nevos compostos ou intradérmicos.
3. Padrão *starburst* (“explosão estelar”): estrias radiadas ou pseudópodos regularmente distribuídos na periferia da lesão. Encontrado nos nevos de células fusiformes tipo nevo de Reed e Spitz.
4. Padrão azul homogêneo: pigmentação homogênea na lesão. Se coloração azulada é altamente sugestiva de nevo azul.
5. Padrão multicomponente: três ou mais áreas da lesão com características dermatoscópicas diferentes. Altamente específico de melanoma cutâneo.

A maioria dos indivíduos com múltiplos nevos ou com nevos clinicamente atípicos apresenta um padrão predominante de nevos à dermatoscopia, definido como o padrão visto em mais de 30% de todos os nevos. (32, 52, 53)

A principal ferramenta usada para identificar clinicamente o melanoma é a inspeção clínica seguida do exame dermatoscópico. Resumidamente, as características dermatoscópicas que sugerem melanoma são a assimetria das estruturas de origem melanocítica e presença de múltiplas cores. O padrão multicomponente é o mais comum, com 3 ou mais estruturas dermatoscópicas distribuídas de maneira assimétrica. (4, 54) A presença de rede atípica, estrias, glóbulos ou pontos assimetricamente distribuídos, estruturas vasculares irregulares ou polimórficas, estruturas de regressão ou véu azul-esbranquiçado são muitas vezes indicativos de um melanoma.

Foram criados outros algoritmos para ajudar no estudo da lesão melanocítica e tomada de decisão diagnóstica, como por exemplo a regra ABCD, o método de Menzie e o 7-*Check point list*. (55-57)

3.2.1 Fatores que modificam a dermatoscopia de lesões melanocíticas

Sabe-se que muitos fatores podem influenciar tanto o padrão predominante dos nevos, como de algumas lesões, fazendo com que estes nevos apresentem modificações que podem ser interpretadas como associadas à transformação em melanomas. Alguns exemplos disto são a idade, o fototipo, a exposição à radiação ultravioleta e a gestação (32, 49) Em estudo de revisão feito por Zalaudek *et al*, os autores correlacionam os sinais dermatoscópicos com os principais fatores que os influenciam. Eles citam 6 fatores relacionados ao paciente que podem influenciar no padrão de pigmentação dos nevos. São estes: idade, fototipo, história de melanoma, exposição ultra-violeta, gestação e dinâmica do crescimento. (49)

O padrão predominante é muito influenciado pela idade. As crianças apresentam padrão globular na maioria dos nevos. (58-60) Da puberdade até os 20 anos, os nevos surgidos tenderão a apresentar padrão central homogêneo reticular circundado por glóbulos pequenos marrons, que indicam estar em crescimento. Os adultos apresentam principalmente nevos com padrão reticular ou misto, embora alguns nevos globulares em tórax, cabeça e pescoço persistam em todas faixas etárias. O número de nevos aumenta até 40 ou 50 anos, e após declina nos idosos (32). Em estudo feito por Piliouras *et al* sobre nevos em idade avançada foi demonstrado que nevos de pacientes acima de 60 anos diminuem em número pelo desaparecimento de nevos reticulares ($p < 0.05$). Em contrapartida, nevos intradérmicos e sem estrutura parecem persistir nos idosos. (61) A idade altera a frequência dos nevos de Spitz e Reed, que são raros após a terceira década de vida. Lesões subungueais e mucosas são mais comuns em crianças e jovens e raras após 50 anos. (32)

O padrão predominante dos nevos é influenciado pela cor da pele. Os indivíduos de fototipo I apresentam nevos com padrão reticular marrom claro e hipopigmentação central, enquanto os de fototipo IV, padrão reticular marrom escuro com hiperpigmentação central que corresponde a paraceratose hiperpigmentada, que pode ser removida para análise da rede pigmentar subjacente. Crianças com fototipo alto podem ter nevos de padrão reticular, mas nos fototipos II e III encontram-se o padrão reticular associado com hipo e hiperpigmentação multifocal. (32, 49, 62) Foi feito estudo multicêntrico por Lallas *et al* para avaliar os padrões de nevos em fototipos V e VI. O estudo analisou 300 nevos e mostrou diferenças significativas entre estes dois fototipos. A maioria dos fototipos V apresentou

padrão reticular e coloração marrom escura. Já os fototipos VI apresentaram padrão sem estrutura e coloração preta, azul e cinza. (63) Um estudo brasileiro sobre fatores de risco para melanoma na população do sul do Brasil realizado por Bakos *et al* em 2002 mostra que um maior risco de desenvolvimento de melanoma cutâneo é encontrado nos fototipos I e II ($OR = 3.5$; $CI\ 95\% 2.0-6.0$), assim como história de mais de trinta episódios de queimaduras solares ($OR = 11.4$; $CI\ 95\% 2.6 -50.5$). (17)

A exposição solar pode causar alterações reversíveis nos nevos, como aumento da pigmentação, desbotamento da rede pigmentar, aumento de tamanho, eritema, surgimento de pontos, glóbulos ou manchas. São alterações que tornam a lesão mais suspeita à dermatoscopia, mas que revertem em intervalo entre 1 e 3 meses após descontinuar a exposição solar. (32) Stanganelli *et al* observaram 40 nevos expostos à radiação solar de 11 pacientes da Itália e constataram que houve formação de estrias radiadas, pseudópodos e áreas azul-esbranquiçadas em alguns nevos, com regressão parcial ou completa após 5 a 6 semanas. (64) Kilinc *et al* estudaram os efeitos da radiação da fototerapia nos nevos dos pacientes. Eles analisaram 187 nevos de 38 pacientes que faziam tratamento com PUVA ou NB-UVB e observaram aumento de pigmentação de maneira significativa dos nevos expostos se comparado com os nevos não expostos ($p < 0.01$). Houve um aumento significativo de formação de glóbulos e pontos nos nevos expostos à NB-UVB ($p = 0.03$). (65) A exposição solar como fator de risco para desenvolver melanoma foi documentada em meta-análise de Gandini *et al* em 2005. Este trabalho mostrou relação entre dose total de exposição solar e risco de melanoma ($RR = 1.34$ with $95\% CI: 1.02, 1.77$) e entre história de queimadura solar e melanoma ($RR = 2.03$; $95\% CI: 1.73, 2.37$). Houve, também, associação com exposição solar intermitente ($RR = 1.61$; $95\% CI: 1.31- 1.99$). A exposição crônica ao sol mostrou relação inversa para risco de melanoma, mas não foi estatisticamente significativa ($RR = 0.95$; $95\% CI: 0.87; 1.04$). (66)

O número de nevos é o fator de risco independente mais importante para ocorrência de MM (11, 16, 32, 67), podendo ser precursor ou marcador de risco para a malignidade. Como nevos melanocíticos e melanoma se originam da mesma célula, o aumento na quantidade de nevos pode indicar susceptibilidade genética à proliferação melanocítica ou

exposição a fator ambiental que estimule os melanócitos para proliferações benignas e malignas (16). Em meta-análise de Gandini et al de 2005 foi mostrado substancial aumento no risco associado com a presença de 101 a 120 nevos quando comparado com menos de 15 nevos ($RR = 6.89$; $95\% (CI): 4.63, 10.25$, assim como com o número de nevos atípicos ($RR = 6.36$ 95% ; $CI: 3.80, 10.33$; *for 5 versus 0*). (68) Pacientes com MM apresentam em média mais do que o dobro do número de nevos, que os controles de mesma idade e sexo e cerca de um terço dos MM se desenvolvem em nevos melanocíticos (69). Acima de 50 nevos aumenta em 4 a 5 vezes o risco de ter MM, acima de 100, de 8 a 10 vezes (11, 67).

É pouco conhecido o comportamento dos nevos melanocíticos durante a gestação, mas existe a opinião geral de que os nevos crescem e tornam-se mais escuros durante este período (15-18). A avaliação dos nevos pode sofrer influência de vários fatores, como o aumento de cuidados com o corpo pelas gestantes, ou o aumento da pigmentação induzido pelos hormônios e pelo aumento de volume corporal (70). Foi encontrado aumento do número de melanócitos ligados a estrógeno e progesterona em nevos melanocíticos de gestantes e de mulheres em uso de contraceptivos orais (71).

4. Melanoma cutâneo – aspectos gerais

O melanoma cutâneo é o tumor maligno derivado dos melanócitos e representa 1% dos tumores malignos. É uma das neoplasias com maior mortalidade causada por uma dermatose e está entre as neoplasias mais comuns em pacientes jovens, principalmente mulheres em idade fértil. Além disso, sua incidência vem aumentando nas últimas décadas. Em revisão publicada recentemente, são esperados 73.870 casos novos para 2015 na população dos Estados Unidos. Destes, 31.200 casos novos e 3.300 mortes estimadas para o sexo feminino. Por estas razões, representa um problema de saúde pública. (54, 72, 73)

O melanoma é uma neoplasia complexa com diferentes variantes clínicas. Classicamente, é dividido em 4 subtipos clinico-histológicos: tipo espalhamento superficial, lentigo maligno, nodular e acral. O subgrupo de espalhamento superficial é o mais comum em indivíduos de pele clara e geralmente acomete a faixa etária de 30 a 50 anos. Ele corresponde a 70% de todos os melanomas e os locais mais comuns de aparecimento são o dorso em homens e as

pernas nas mulheres. A lesão geralmente aparece como uma mácula ou mancha assintomática com tons de marrom ao preto, com variações de cor e mudanças na distribuição e formato das estruturas melanocíticas. A histologia caracteriza-se pela disseminação centrífuga de melanócitos na epiderme e infiltração de derme papilar de células únicas ou de pequenos ninhos. O melanoma pode aparecer *de novo* ou de um nevo pré-existente. Quando surge de lesões pré-existentes, pode ser tanto a partir de nevos displásicos quanto de nevos adquiridos. Isto ocorre, respectivamente, em 1:200 a 1:500 e 1:3.000 a 1:10.000 dos casos (11, 12). O melanoma nodular costuma ser o segundo subgrupo mais comum. Ele é mais frequente na sexta década de vida e é encontrado geralmente em cabeça, tronco e pescoço. Clinicamente, aparece como nódulo azul a preto, podendo variar a róseo e avermelhado e ocorrer episódios de sangramento. A histologia caracteriza-se por apresentar nódulos/ninhos dérmicos de melanócitos atípicos citologicamente distintos de seus homólogos intraepidérmicos. Já o lentigo maligno representa a minoria e aparece em pele mais fotodanificada de pacientes idosos. O sítio mais comum é a face, especialmente nariz e bochechas. A histologia apresenta uma tendência a ter pouca disseminação pagetóide na epiderme. O melanoma lentiginoso acral é um tipo relativamente incomum que aparece nas palmas, plantas e aparelho ungueal e que acomete negros e asiáticos com maior frequência. A aparência é de uma mácula assimétrica, marrom a preta, com variação de cores e bordas irregulares. A histologia caracteriza-se pela presença de muitos melanócitos atípicos intraepidérmicos com processos dendríticos ramificados alongados. Outras variantes mais infrequentes também podem ocorrer como o melanoma nevoide, melanoma spitzoide, melanoma desmoplásico e nevo azul maligno, entre outras. (54, 74).

A detecção precoce em suas formas *in situ* e localizadas com índice de Breslow abaixo de 1 mm é o principal fator para determinar uma melhor sobrevida aos pacientes. Nestas situações, a exérese cirúrgica com margens de segurança muitas vezes é o tratamento suficiente para a cura. O diagnóstico mais tardio, com espessura tumoral maior ou doença metastática, porém, piora muito o prognóstico, com alta taxa de mortalidade. Portanto, o diagnóstico precoce é de suma importância nos casos de melanoma e pode mudar a história natural da doença. (4, 54)

5. Gestação e mudanças fisiológicas cutâneas

Durante o período de gestação ocorrem diversas mudanças na fisiologia da mulher e praticamente todos os sistemas orgânicos passam por alterações anatômicas e funcionais. Os principais hormônios envolvidos na fisiologia da gestação são: progesterona, estradiol, estrona, prolactina, hormônio liberador de corticotrofina e gonadotrofina coriônica humana. (75, 76)

Mais de 90% das mulheres apresentam queixas de mudanças na pele durante a gestação (77). Essas alterações são devido a mudanças complexas endocrinológicas, imunológicas, metabólicas e vasculares próprias desta fase. A resposta imune materna é extremamente alterada para que o feto possa se desenvolver. O perfil de expressão de citocinas inflamatórias muda, com uma tendência a expressar citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13) e inibir as citocinas Th1 (IL-2, TNF- α e INF-c). O estrogênio suprime a produção de IL-2, enquanto que a progesterona promove a produção de citocinas Th2 e inibe a secreção de TNF- α . (1)

As alterações cutâneas são devido a produção de várias proteínas e hormônios esteroides produzidos pela unidade feto-placentária, assim como aumento da atividade pituitária, tireóidea e de glândulas adrenais (1, 2). As mudanças pigmentares são as mais comuns e são devido aos níveis aumentados de MSH, estrogênio e progesterona. As mais comuns são o aparecimento da linha *nigra*, o escurecimento de nevos e cicatrizes, o aumento de fototipo nos tipos 1 e 2 e o melasma. Pode ocorrer, também, aparecimento de estrias, pólipos fibro-epiteliais, hirsutismo e hipertricose leves a moderadas, oncosquizia, telangiectasias, aranhas vasculares e grânuloma piogênico de mucosa gengival. (76)

5.1 Gestação e doenças cutâneas

Além das mudanças fisiológicas da gestação, doenças cutâneas pré-existentes podem agravar ou amenizar durante seu curso. As principais dermatoses que potencialmente melhoram na gestação são: dermatite de contato alérgica, doença de Fox-Fordyce e hidrosadenite supurativa (78-80). A psoríase pode melhorar ou piorar, porém o mais comum é a melhora, relatada em 40-63% das mulheres (81, 82). As principais dermatoses que

pioram são: vaginite por cândida, aumento de condiloma acuminado, hanseníase, lúpus eritematoso sistêmico ativo, dermatomiosite, impetigo herpetiforme, acrodermatite enteropática, síndrome de Ehlers-Danlos e pseudoxantoma elástico. Existem algumas dermatoses que são doenças específicas do período gestatório e pós-parto, como por exemplo, a erupção atópica da gestação, a erupção polimórfica da gestação, o penfigóide gestacional e a colestase intra-hepática da gestação (1).

5.2 Melanoma e gestação

A preocupação sobre o desenvolvimento de melanoma na gestação vem da observação de que os nevos melanocíticos podem aumentar e se tornarem mais escuros nesta fase, causando uma dificuldade diagnóstica. O desenvolvimento de MM na gestação é um evento raro, acometendo 0,14 a 2,8 em 1000 nascimentos e representa 8% de todas as malignidades durante a gestação (83). A incidência estimada de melanoma na gestação é de 2,8 a 5 casos em 100.000 gestações (84). Apesar de ser um evento raro, os melanomas são a neoplasia mais comum associada à gestação (85).

O conceito de que o melanoma diagnosticado na gestação teria pior prognóstico vem de relatos de caso da década de 1950. Acreditava-se que a gestação era um fator de risco aumentado para desenvolver MM e que propiciaria um curso mais agressivo da neoplasia, com metástases mais precoces. Muito desse pensamento era fundamentado pelo fato de que o MM é um tumor hormônio-dependente, mais comum em mulheres do que homens, especialmente em mulheres em idade fértil e extremamente raro antes da puberdade. Muitos destes relatos, porém, não avaliavam a espessura de Breslow nos melanomas (fator mais relacionado ao prognóstico da neoplasia). Driscoll et al. (2009) fizeram revisão de estudos da literatura em que foram incluídos estes fatores de prognóstico e não demonstraram efeito significativo na sobrevivência de gestantes com melanomas localizados (estágios I e II da *American Joint Committee on Cancer*) quando comparadas com controles não-grávidas (8). Desde o primeiro trabalho de avaliação dermatoscópica de nevos em gestantes publicado em 2002 (71) foi descrito espessamento ou clareamento da rede pigmentar (70), aumento no tamanho dos nevos, aumento em número, coloração e

tamanho de glóbulos marrons e pontos pretos, além de aumento da vascularização (41, 71, 86-88). São alterações progressivas durante a gestação, reversíveis em 3 a 6 meses após o parto (32). Miller *et al* em 2010 realizaram um trabalho em que compararam espessura de Breslow, metástases linfonodais e sobrevida em gestantes e não-gestantes com melanomas. Eles encontraram diferença apenas em metástases linfonodais, as quais foram mais frequentes em gestantes, sem diferenças na mortalidade (83) .

Ainda, Gupta *et al.* em seu estudo sobre a influência dos hormônios sexuais femininos no desenvolvimento e prognóstico dos melanomas, concluíram que a gestação não parece influenciar no risco de desenvolver melanoma. Em estudo que analisou 10 trabalhos caso-controle em conjunto, não houve associação de nascidos-vivos e risco para melanoma (*pooled* OR, 0.95; 95% CI, 0.67-1.35). (89) Um estudo de base populacional de mais de 3,5 milhões de pessoas mostrou que múltiplas gestações (≥ 5) poderiam diminuir o risco de um futuro melanoma. Porém, resultados semelhantes foram encontrados para os homens e os autores acreditam que estes achados sugerem que fatores de estilo de vida, como história de exposição solar, ao invés de hormônios gestacionais, poderiam explicar esta diferença. (90, 91) Gandini *et al* fizeram meta-análise em 2011 sobre fatores hormonais e reprodutivos com relação ao melanoma em mulheres. Não foi observado aumento de risco de melanoma com o uso de anticoncepcionais orais nem com uso de terapia de reposição hormonal. Houve associação, porém, com idade, aumentando em 10% o risco de melanoma se a idade da paciente na primeira gestação for maior de 30 anos, comparado com 20 anos ou menos. (92)

Alguns estudos foram feitos na investigação da influência dos fatores hormonais em nevos melanocíticos e demonstraram que o receptor de estrogênio β (RE- β) é expresso nos melanócitos e que o receptor estrogênico α (RE- α) não é expresso nestas células. Um estudo mostrou uma capacidade responsiva variável de expressão de RE- β durante a gestação. Foi visto que no período gestacional a expressão deste receptor está aumentada em nevos comuns, comparados a nevos semelhantes em mulheres não-gestantes. Este receptor, porém, não apresenta uma maior expressividade em nevos displásicos de gestantes comparados as não-grávidas e, curiosamente, estão com uma expressão diminuída em

nevos congênitos das gestantes, se comparados com os nevos normais ou atípicos destas. Sabe-se que o comportamento deste receptor em outros tecidos estrogênio-responsivos, como útero, glândulas mamárias e próstata, é de inibição dos efeitos estrogênicos nestes tecidos. A evidência de uma ligação entre hormônios, MM e nevos é possível, mas os hormônios relacionados à gestação parecem não afetar o prognóstico ou risco para MM, nestes estudos. A identificação do receptor de estrogênio β (RE- β) como o principal receptor estrogênico em lesões melanocíticas, com uma expressão pronunciada em nevos altamente displásicos e MM *in situ*, comparado com MM espessos, é interessante. Nading *et al* observaram, também, que ocorreu um aumento de imunorreatividade do RE- β em nevos normais, uma equivalência em nevos displásicos e uma diminuição em nevos congênitos, quando comparado gestantes e não-gestantes (93) O comportamento e influência do estrogênio no desenvolvimento de MM, porém, permanecem incertos. Além disso, diferenças de um melhor prognóstico de melanomas em mulheres em relação aos homens poderia ter uma base hormonal protetora como explicação (72). Em revisão publicada por Janik *et al* em 2014, eles concluem que existem evidências clínicas e pré-clínicas crescentes sugerindo que o estrogênio tem influência sobre células de melanoma e pode regular sua progressão metastática. A expressão de RE- β aumentada em melanomas sugere um efeito supressor e inibitório para progressão e formação de metástases.(94)

Em 2014 foi publicada por Enninga *et al* revisão sobre os efeitos imunomodulatórios dos hormônios sexuais na gestação e no melanoma. Este trabalho correlaciona os efeitos hormonais da gestação que promovem um ambiente propício para o desenvolvimento do feto sem sua rejeição pelo sistema imune materno, com o comportamento e mecanismos implicados da tumorigênese (95). O artigo cita os mecanismos de atuação do hCG na promoção da gestação, com estímulo a produção de progesterona e da via Th2 do sistema imune, este relacionado com melanoma metastático. (96, 97) O hCG regula a produção de células T reguladoras (Treg), células *Natural Killers*, moléculas pró-angiogênicas como VEGF e angiopoietinas. A progesterona ativa a via Th2 do sistema imune. O fator de crescimento placentário (PIGF), um análogo do VEGF, ativa angiogênese e vascularização e já foi identificado que melanócitos e células tumorais do melanoma secretam PIGF (o que os tornam resistentes a terapia anti-VEGF). (98) Além disso, a relaxina induz produção de

metaloproteinases, remodela a matriz extracelular e está associada ao trabalho de parto. Não há estudos de associação com melanoma, porém, existem trabalhos de sua carcinogênese nos cânceres de mama e próstata. (99-101) Todas estas substâncias induzem a uma supressão do sistema imune e promoção de um ambiente tolerante ao crescimento trofoblástico. (102, 103)

Outro estudo sobre fatores maternos que podem estar associado aos melanomas foi o de Macaulay *et al*, em que publicaram sobre a associação de um gene expresso no melanoma e na placenta normal, o *KCNH5*. Na maioria dos tecidos somáticos este gene não é expresso e fatores derivados de sua ação são silenciados. Na placenta normal, contudo, este gene é acionado, causando mudanças teciduais que propiciam o desenvolvimento trofoblástico. Foi observado que algumas linhagens de células de melanoma também expressam este gene e poderiam estar associados ao desenvolvimento do câncer. (104)

Mackie *et al* publicaram estudo de melanomas diagnosticados em 388 não-gestantes e gestantes e não encontraram diferenças na sobrevida das pacientes. Foi visto, porém, que mulheres que receberam tratamento durante a gestação tinham tumores primários significativamente mais espessos do que os outros grupos ($p = 0,002$). Em outros dois estudos semelhantes, não houve diferença na sobrevivência de gestantes e controles. Porém, um deles não mostrou diferença entre as espessuras tumorais e o outro teve tumores significativamente mais espessos em gestantes. (105-107)

Lens *et al* em 2004 publicaram coorte retrospectiva sobre o efeito da gestação na sobrevivência em mulheres com melanoma. Nesta análise, não houve diferença significativa quanto à sobrevivência em gestantes e não gestantes. Também não houve diferença quanto a localização do tumor primário e espessura de breslow entre os grupos. Na análise sobre gestações subsequentes ao diagnóstico de melanoma, não encontrou-se um pior prognóstico. (84)

Em coorte de 2009 de Stensheim *et al* que analisa sobrevivência causa-específica de mulheres diagnosticadas com câncer durante a gestação e lactação, o melanoma cutâneo aparece como o câncer mais frequente, seguido do câncer de cérvix, mama e linfoma/leucemia, respectivamente. Neste estudo, as gestantes diagnosticadas com

melanoma tiveram um risco aumentado de morte (HR= 1.52; 95% CI= 1.01 a 2.31; P = .047), o que não foi visto no período de lactação. Além disso, a localização do tumor primário foi estatisticamente diferente da não-gestante. Nas gestantes os sítios mais frequentes foram cabeça, pescoço e tronco, o que difere das não-gestantes em que o sítio mais frequente foram os membros inferiores (85).

Um estudo de base populacional foi realizado na Inglaterra entre 1998 e 2007 sobre câncer e gestação. Neste trabalho, houve diminuição de sobrevida em mulheres que tiveram gestação recente, ou seja, o nascimento da criança dentro de 1 ano antes do diagnóstico de câncer em casos de melanoma (HR=2,06; CI= 1,42 a 3,01) e mama, quando comparado com mulheres que tiveram câncer sem ter história de gestação recente. (108)

Em revisão sistemática e meta-análise publicada recentemente, Byrom *et al* (2015), mostrou um risco aumentado de 56% de mortalidade associada ao melanoma na gestação, se comparado com melanomas em mulheres em idade reprodutiva. Este resultado, porém, deve ser avaliado com cautela pelo número pequeno de estudos disponíveis na literatura com tempo de seguimento adequado para avaliar sobrevida do melanoma, visto que as recorrências podem acontecer dentro de 15 a 20 anos. Um dos motivos aventados para explicar um prognóstico pior do melanoma associado à gestação, segundo os autores, seria o estado reduzido de imunidade celular da gestante. O mecanismo para que o organismo materno não rejeite o feto faz com que a gestante desenvolva um estado de imunidade reduzida, com aumento dos níveis de células supressoras mielóides e diminuição de citotoxicidade de células *natural killer*. Isto possibilitaria um ambiente propício para o aumento do crescimento tumoral e desenvolvimento de metástases. Outro fator implicado seria o aumento de linfangiogênese na gestação, que poderia piorar o prognóstico de um melanoma coincidente. (109)

Prithviraj e colaboradores publicaram recentemente um estudo em que associam a produção de uma metaloproteinase chamada *pregnancy-associated plasma protein-A* (PAPPA) com aumento de migração celular e desenvolvimento de metástases em certas linhagens de melanomas. Esta proteína é normalmente produzida pela placenta, modula a atividade de IGF (*Insulin-like growth factor*) e está aumentada no soro das gestantes. Os

autores acharam associação de progressão tumoral em linhagens de melanomas de origem mesenquimal. Este efeito não foi visto nos melanomas classificados como de origem epitelial. (110)

6. Lesões melanocíticas e dermatoscopia na gestação

Dadas as controvérsias sobre o melanoma ocorrendo durante a gestação e a dinâmica de crescimento de nevos melanocíticos durante a gestação, diferentes autores publicaram relatos sobre o uso da dermatoscopia para a avaliação de lesões melanocíticas durante a gestação. No primeiro estudo sobre o assunto, Strumia *et al* avaliaram de forma inédita em 2002, nevos do dorso e mama de 12 pacientes no segundo e terceiro trimestres. Eles observaram o aumento em tamanho dos nevos nas áreas das mamas. (87)

Em 2003, Gunduz *et al* fizeram estudo com 21 pacientes no primeiro e terceiro trimestres e avaliaram 1 nevo por paciente das regiões do dorso, face e região cervical. Eles encontraram que 9,5% dos nevos aumentaram em diâmetro. A média do *Total Dermoscopy Score* (TDS) foi de 3,4 no primeiro trimestre e 3,5 no terceiro trimestre. Um aumento do TDS foi observado em 19% dos nevos. De maneira geral, glóbulos marrons e pontos pretos aumentaram em número, tamanho e cor, e ocorreu espessamento das linhas da rede pigmentar e transformação em estrias radiais. (71)

Em estudo realizado por Zampino *et al* em 2006, foram avaliados nevos do dorso de 47 gestantes por dermatoscopia digital no primeiro e terceiros trimestres e 6 meses pós-parto, demonstrou que as principais mudanças nos nevos foram o desenvolvimento de alterações vasculares e o aumento do TDS no terceiro trimestre. As principais mudanças vasculares foram a presença de vasos em pontos e vírgula. A maioria destas alterações foram temporárias e regrediram na avaliação pós-parto. Não houve aumento no tamanho dos nevos (9). Neste mesmo ano, Zampetti *et al* relataram um caso de uma gestante de 35 anos com queixa de modificação de evolução de 2 meses de uma lesão pigmentada do nariz. Ela havia a lesão desde os 20 anos, porém no terceiro trimestre a lesão alterou, ficando

proeminente e mais escura. A paciente tinha história de múltiplos nevos atípicos. Não havia história familiar de melanoma. A histologia da lesão mostrou uma associação de um nevo comum com nevo de penetração profunda. Através de revisão da literatura, os autores concluem que a excisão de lesões de crescimento rápido na gestação deve ser compulsória pelo fato de que a dermatoscopia nestes casos é apenas auxiliar e não pode excluir transformação maligna. (111)

A seguir Aktürk *et al* acompanharam 56 gestantes e compararam lesões nos primeiro e terceiro trimestres. As lesões avaliadas foram de tronco anterior, face e membros inferiores. Eles observaram aumento do tamanho e do TDS (valor $p = 0,0008$) nas áreas que expandem a pele. (112) Na mesma linha, Rubegni *et al*, analisaram 206 lesões pigmentadas em 35 gestantes e 35 controles não-gestantes e acharam modificações significativas em lesões de gestantes, com relação à rede pigmentar mais evidente, escurecimento de glóbulos e ordem-desordem estrutural. As alterações foram reversíveis 6 meses após o parto, exceto a desordem arquitetural. Não relacionaram, porém, estas alterações com risco de melanoma. (86) Wyon *et al*, porém, conduziram uma análise espectrofotométrica em nevos do dorso e pernas de 34 gestantes no primeiro e terceiro trimestres (381 nevos) e compararam com 21 mulheres controles (163 nevos) e não acharam diferença ou mudança nos nevos (70).

Sato *et al* fizeram um relato de caso em 2008 de paciente japonesa de 35 anos e 19 semanas de gestação com queixa de tumor de coloração preta no pé esquerdo. Havia história de crescimento gradual e episódio de sangramento após o nascimento do segundo filho de gestação anterior a relatada. A dermatoscopia mostrou lesão com padrão *starburst* e irregular com relação às estrias, aos pontos pretos e à pigmentação azul-acinzentada. O diagnóstico histopatológico foi de melanoma nodular invasivo com 3,5mm de Breslow, nível V de Clark. A paciente apresentou evolução com múltiplas metástases ósseas e faleceu. (113)

Driscoll *et al* em 2009 e Borges *et al* em 2010 publicaram revisões sobre nevos e melanoma na gestação e, com relação aos nevos concluem que estes podem sofrer algumas alterações, mas que a maioria destas regridem após o parto e não parece aumentar o risco para melanoma. (8, 88) Em 2009, Duarte *et al* relataram caso de gestante de 30 anos com 36

semanas de idade gestacional e queixa de aumento de nevo na região do mamilo. A dermatoscopia era de rede pigmentar regular e coloração homogênea. Na avaliação dermatoscópica pós parto a lesão havia reduzido de tamanho. (114)

Em 2011 Canosa *et al* relatam caso de paciente caucasiana de 30 anos em seguimento por mapeamento corporal por história de melanoma prévio e diversos nevos melanocíticos. Entre as avaliações com 1 ano de intervalo, a paciente teve uma gestação e aborto, e apresentou crescimento significativo em uma lesão em abdômen que sugeria melanoma. O estudo anatomopatológico foi de um melanoma maligno invasivo (extensivo superficial, nível II de Clark, 0,33mm de Breslow). (115) Outro relato de caso neste mesmo ano foi de Blum *et al* que descreveu caso de melanoma *in situ* em gestante caucasiana de 39 anos. O diagnóstico foi suspeitado na terceira avaliação dermatoscópica, com 5 meses de gestação. Houve mudança significativa do nevo, com crescimento e aparecimento de alterações assimétricas, como atipia de rede e estrias radiais periféricas, bem como centro sem estrutura. (116)

JUSTIFICATIVA

Os nevos melanocíticos são tumores benignos formados por ninhos de melanócitos. São classificados quanto às suas características dermatoscópicas e podem ter aparência comum ou atípica. (10, 11) Os nevos podem ter um comportamento dinâmico, mudam durante as diferentes fases de vida e são influenciados por diversos fatores. (49) Podem transformar-se em melanomas ou apresentar-se como simuladores desta neoplasia, por isso a importância de avaliar o padrão global dermatoscópico do paciente e realizar seguimento por mapeamento corporal total. É pouco conhecido e existem poucos estudos sobre o comportamento dos nevos melanocíticos e o risco de melanoma durante a gestação. (9, 69, 71, 86) Além disso, existem poucos dados sobre o padrão dermatoscópico global de nevos na gestação e estudo que avalie mudanças decorrentes dela e surgimento de novas lesões. A maioria dos trabalhos nesta área analisou apenas poucos nevos ou áreas específicas em cada paciente. O uso de mapeamento corporal para seguimento de nevos em gestantes e acompanhamento quanto a sua evolução é inédito. (34, 42)

HIPÓTESES

Novos nevos podem surgir e os padrões dermatoscópicos de nevos melanocíticos pré-existentes alteram-se durante a gestação.

OBJETIVOS

Principal

Verificar o surgimento e o padrão de evolução de nevos melanocíticos durante a gestação.

Secundários

Verificar as estruturas dermatoscópicas de nevos do primeiro trimestre de gestação.

Verificar as estruturas dermatoscópicas de nevos no terceiro trimestre.

Comparar as estruturas dermatoscópicas de nevos do primeiro com o terceiro trimestre de gestação.

Avaliar modificações de estruturas dermatoscópicas de nevos em áreas específicas.

Avaliar fatores associados ao surgimento de nevos novos durante a gestação.

Avaliar fatores associados às modificações dermatoscópicas durante a gestação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO

1. Vora RV, Gupta R, Mehta MJ, Chaudhari AH, Pilani AP, Patel N. Pregnancy and skin. *Journal of family medicine and primary care*. 2014;3(4):318-24.
2. Ambros-Rudolph CM SJ. pregnancy dermatoses. 3rd ed. Bologna JL JJ, Schaffer JV, Callen JP, Cerroni L, editors, editor2012.
3. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *The New England journal of medicine*. 2004;351(10):998-1012.
4. Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: Approaches to the patient with nevi. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(5):719-35; quiz 36-8.
5. www.inca.gov.br/estimativa/2014.
6. Malvey J, Puig S. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital total-body photography and digital dermoscopy: a two-step method. *Clinics in dermatology*. 2002;20(3):297-304.
7. Stolz W F-BO, Bilek P, Landthaler M, Burgdorf W, Cagnetta A. *Color Atlas of Dermoscopy*. Berlin2002.
8. Driscoll MS, Grant-Kels JM. Nevi and melanoma in the pregnant woman. *Clinics in dermatology*. 2009;27(1):116-21.
9. Zampino MR, Corazza M, Costantino D, Mollica G, Virgili A. Are melanocytic nevi influenced by pregnancy? A dermoscopic evaluation. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2006;32(12):1497-504.
10. Grichnik JM RA, Sober AJ. melanocytic tumors. Nova Iorque: McGraw-Hill; 2008. 1099-122 p.
11. Hauschild A, Egberts F, Garbe C, Bauer J, Grabbe S, Hamm H, et al. Melanocytic nevi. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2011;9(9):723-34.
12. Grichnik JM, Rhodes AR, Sober AJ. Melanocytic tumors. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Nova Iorque: McGraw-Hill; 2008. p. 1099-122.

13. Barnhill RL, Fleischli M. Histologic features of congenital melanocytic nevi in infants 1 year of age or younger. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;33(5 Pt 1):780-5.
14. Kopf AW, Bart RS, Hennessey P. Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1979;1(2):123-30.
15. Kregel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(3):441-51.
16. Silva Idos S, Higgins CD, Abramsky T, Swanwick MA, Frazer J, Whitaker LM, et al. Overseas sun exposure, nevus counts, and premature skin aging in young English women: a population-based survey. *The Journal of investigative dermatology*. 2009;129(1):50-9.
17. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CS, Sperhackle CL, Dzekaniak KS, et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *International journal of dermatology*. 2002;41(9):557-62.
18. English JS, Swerdlow AJ, MacKie RM, O'Doherty CJ, Hunter JA, Clark J, et al. Relation between phenotype and banal melanocytic naevi. *British medical journal*. 1987;294(6565):152-4.
19. Chan MP, Chan MM, Tahan SR. Melanocytic nevi in pregnancy: histologic features and Ki-67 proliferation index. *Journal of cutaneous pathology*. 2010;37(8):843-51.
20. Clark WH, Jr., Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. 'The B-K mole syndrome'. *Archives of dermatology*. 1978;114(5):732-8.
21. Elder DE, Goldman LI, Goldman SC, Greene MH, Clark WH, Jr. Dysplastic nevus syndrome: a phenotypic association of sporadic cutaneous melanoma. *Cancer*. 1980;46(8):1787-94.
22. Clemente C, Cochran AJ, Elder DE, Levene A, MacKie RM, Mihm MC, et al. Histopathologic diagnosis of dysplastic nevi: concordance among pathologists convened by the World Health Organization Melanoma Programme. *Human pathology*. 1991;22(4):313-9.
23. Friedman RJ FM, Warycha MA, Papathasis N, Miller MK, Heilman ER. The "dysplastic" nevus. *Clinics in Dermatology*. 2009;27:103-15.

24. Duffy K GD. The dysplastic nevus: From historical perspective to management in the modern era. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(1).
25. Rosendahl CO, Grant-Kels JM, Que SK. Dysplastic nevus: Fact and fiction. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(3):507-12.
26. Annessi G, Cattaruzza MS, Abeni D, Baliva G, Laurenza M, Macchini V, et al. Correlation between clinical atypia and histologic dysplasia in acquired melanocytic nevi. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(1):77-85.
27. Hocker TL, Alikhan A, Comfere NI, Peters MS. Favorable long-term outcomes in patients with histologically dysplastic nevi that approach a specimen border. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(4):545-51.
28. Roh MR, Eliades P, Gupta S, Tsao H. Genetics of melanocytic nevi. *Pigment cell & melanoma research*. 2015;28(6):661-72.
29. Giljic O OLP, Baltes EY. . Capillary microscopic examination i skin disease. *Archives of dermatology*. 1958;68:136-45.
30. Diepgen P. *Geschichte der Medizin*. Gruyter Bd, editor1965. 138-53 p.
31. Unna P. Die Diaskopie der Hautkrankheiten. *Berl Klin Wschr*. 1893;42:1016-21.
32. Zalaudek I, Manzo M, Savarese I, Docimo G, Ferrara G, Argenziano G. The morphologic universe of melanocytic nevi. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2009;28(3):149-56.
33. Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. *International journal of dermatology*. 2008;47(7):712-9.
34. O'Donnell AT, Kim CC. Update and clinical use of imaging technologies for pigmented lesions of the skin. *Semin Cutan Med Surg*. 2012;31(1):38-44.
35. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *The Lancet Oncology*. 2002;3(3):159-65.
36. Mayer J. Systematic review of the diagnostic accuracy of dermoscopy in detecting malignant melanoma. *The Medical journal of Australia*. 1997;167(4):206-10.
37. Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, Staibano S, Hofmann-Wellenhof R, Arpaia N, et al. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(1):54-9.

38. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *The British journal of dermatology*. 2008;159(3):669-76.
39. Zalaudek I, Lallas A, Moscarella E, Longo C, Soyer HP, Argenziano G. The dermatologist's stethoscope-traditional and new applications of dermoscopy. *Dermatology practical & conceptual*. 2013;3(2):67-71.
40. Tschandl P, Argenziano G, Bakos R, Gourhant JY, Hofmann-Wellenhof R, Kittler H, et al. Dermoscopy and entomology (entomodermoscopy). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2009;7(7):589-96.
41. Zalaudek I, Wolf IH, Hofmann-Wellenhof R, Leinweber B, Di Stefani A, Argenziano G, et al. Dermatoscopic follow-up of a changing pigmented melanocytic skin lesion during pregnancy: from nevus to melanoma? *Melanoma research*. 2004;14(4):323-5.
42. Wang SQ, Hashemi P. Noninvasive imaging technologies in the diagnosis of melanoma. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2010;29(3):174-84.
43. O'Donnell AT KC. Update and clinical use of imaging technologies for pigmented lesions of the skin. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2012;31(1):38-44.
44. Stolz W, Schiffner R, Pillet L, Vogt T, Harms H, Schindewolf T, et al. Improvement of monitoring of melanocytic skin lesions with the use of a computerized acquisition and surveillance unit with a skin surface microscopic television camera. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996;35(2 Pt 1):202-7.
45. Braun RP, Lemonnier E, Guillod J, Skaria A, Salomon D, Saurat JH. Two types of pattern modification detected on the follow-up of benign melanocytic skin lesions by digitized epiluminescence microscopy. *Melanoma research*. 1998;8(5):431-7.
46. Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. *Archives of dermatology*. 2000;136(3):316-20.
47. Zalaudek I, Catricala C, Moscarella E, Argenziano G. What dermoscopy tells us about nevogenesis. *The Journal of dermatology*. 2011;38(1):16-24.

48. Argenziano G, Soyer HP. Dermoscopy of pigmented skin lesions--a valuable tool for early diagnosis of melanoma. *The Lancet Oncology*. 2001;2(7):443-9.
49. Zalaudek I, Docimo G, Argenziano G. Using dermoscopic criteria and patient-related factors for the management of pigmented melanocytic nevi. *Archives of dermatology*. 2009;145(7):816-26.
50. Hirokawa D. LJ. Dermatoscopy: An overview of subsurface morphology. 2011;29:557-65.
51. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987;17(4):571-83.
52. Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, Gouvernet J, Claudel JP, Lemaitre M, et al. First prospective study of the recognition process of melanoma in dermatological practice. *Archives of dermatology*. 2005;141(4):434-8.
53. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, et al. Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (acquired melanocytic nevi). *Archives of dermatology*. 2000;12:1575-80.
54. Bologna JL JJ, Rapini R. Melanoma. *Dermatologia*. 2. 2 ed: Elsevier; 2011. p. 1745-67.
55. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;48(5):679-93.
56. Bahmer FA, Fritsch P, Kreuzsch J, Pehamberger H, Rohrer C, Schindera I, et al. [Diagnostic criteria in epiluminescence microscopy. Consensus meeting of the professional committee of analytic morphology of the Society of Dermatologic Research, 17 November 1989 in Hamburg]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 1990;41(9):513-4.
57. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cagnetta AB, Vogt T, Landthaler M, et al. The ABCD rule of dermoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;30(4):551-9.
58. Aguilera P, Puig S, Guilabert A, Julia M, Romero D, Vicente A, et al. Prevalence study of nevi in children from Barcelona. Dermoscopy, constitutional and environmental factors. *Dermatology*. 2009;218(3):203-14.

59. Scope A, Marghoob AA, Dusza SW, Satagopan JM, Agero AL, Benvenuto-Andrade C, et al. Dermoscopic patterns of naevi in fifth grade children of the Framingham school system. *The British journal of dermatology*. 2008;158(5):1041-9.
60. Oliveria SA, Geller AC, Dusza SW, Marghoob AA, Sachs D, Weinstock MA, et al. The Framingham school nevus study: a pilot study. *Archives of dermatology*. 2004;140(5):545-51.
61. Piliouras P, Gilmore S, Wurm EM, Soyer HP, Zalaudek I. New insights in naevogenesis: number, distribution and dermoscopic patterns of naevi in the elderly. *The Australasian journal of dermatology*. 2011;52(4):254-8.
62. Arevalo A, Altamura D, Avramidis M, Blum A, Menzies S. The significance of eccentric and central hyperpigmentation, multifocal hyper/hypopigmentation, and the multicomponent pattern in melanocytic lesions lacking specific dermoscopic features of melanoma. *Archives of dermatology*. 2008;144(11):1440-4.
63. Lallas A, Reggiani C, Argenziano G, Kyrgidis A, Bakos R, Masiero NC, et al. Dermoscopic nevus patterns in skin of colour: a prospective, cross-sectional, morphological study in individuals with skin type V and VI. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28(11):1469-74.
64. Stanganelli I, Bauer P, Bucchi L, Serafini M, Cristofolini P, Rafanelli S, et al. Critical effects of intense sun exposure on the expression of epiluminescence microscopy features of acquired melanocytic nevi. *Archives of dermatology*. 1997;133(8):979-82.
65. Kilinc K TL, Dawid M, Tanew A, Kittler H. Changes in the dermoscopic appearance of melanocytic naevi after photochemotherapy or narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2007;21(4):526-31.
66. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European journal of cancer*. 2005;41(1):45-60.
67. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987;17(3):459-68.

68. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European journal of cancer*. 2005;41(1):28-44.
69. Douglas NC, Borgovan T, Carroll MJ, Williams PF, Berry EG, Siskind V, et al. Dermoscopic naevus patterns in people at high versus moderate/low melanoma risk in Queensland. *The Australasian journal of dermatology*. 2011;52(4):248-53.
70. Wyon Y, Synnerstad I, Fredrikson M, Rosdahl I. Spectrophotometric analysis of melanocytic naevi during pregnancy. *Acta dermato-venereologica*. 2007;87(3):231-7.
71. Gunduz K, Koltan S, Sahin MT, E EF. Analysis of melanocytic naevi by dermoscopy during pregnancy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2003;17(3):349-51.
72. Burrow GN DT, Copel JA. *Neoplastic Diseases. Medical complications during pregnancy*. sixth ed: Elsevier Saunders; 2004. p. 479-504.
73. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2015*. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65(1):5-29.
74. Cress RD, Holly EA. Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of california cancer registry data, 1988-93. *Cancer causes & control : CCC*. 1997;8(2):246-52.
75. Cunningham FG LK, Bloom ST. *Fisiologia materna. Obstetrícia de Williams*. 23rd ed: Artmed; 2010. p. 107-35.
76. Ambros-Rudolph CM EL, Lynch PJ. *Obstetric and gynecologic dermatology*. 3rd ed: Elsevier; 2008.
77. Kumari R, Jaisankar TJ, Thappa DM. A clinical study of skin changes in pregnancy. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2007;73(2):141.
78. Kar S, Krishnan A, Shivkumar PV. Pregnancy and skin. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*. 2012;62(3):268-75.
79. Cornbleet T. Pregnancy and apocrine gland diseases: hidradenitis, Fox-Fordyce disease. *AMA archives of dermatology and syphilology*. 1952;65(1):12-9.
80. Oumeish OY, Al-Fouzan AW. Miscellaneous diseases affected by pregnancy. *Clinics in dermatology*. 2006;24(2):113-7.

81. Kroupouzou G, Cohen LM. Dermatoses of pregnancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(1):1-19; quiz -22.
82. Ceovic R, Lipozencic J, Pasic A, Kostovic K. Psoriasis in pregnancy: a review of most important literature data. *Acta dermatovenerologica Croatica : ADC*. 2009;17(3):193-7.
83. Miller E. BY, Gur E., Leshem D., Karin E, Weiss J., Schneebaum S. Malignant melanoma and pregnancy: Second thoughts. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2010;63:1163-68.
84. Lens MB, Rosdahl I, Ahlbom A, Farahmand BY, Synnerstad I, Boeryd B, et al. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(21):4369-75.
85. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(1):45-51.
86. Rubegni P, Sbrano P, Burrioni M, Cevenini G, Bocchi C, Severi FM, et al. Melanocytic skin lesions and pregnancy: digital dermoscopy analysis. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin*. 2007;13(2):143-7.
87. Strumia R. Digital epiluminescence microscopy in nevi during pregnancy. *Dermatology*. 2002;205(2):186-7.
88. Borges V, Puig S, Malvehy J. [Melanocytic nevi, melanoma, and pregnancy]. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2011;102(9):650-7.
89. Karagas MR, Zens MS, Stukel TA, Swerdlow AJ, Rosso S, Osterlind A, et al. Pregnancy history and incidence of melanoma in women: a pooled analysis. *Cancer causes & control : CCC*. 2006;17(1):11-9.
90. Gupta A DM. Do hormones influence melanoma? Facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010;28:287-92.
91. Kaae J, Andersen A, Boyd HA, Wohlfahrt J, Melbye M. Reproductive history and cutaneous malignant melanoma: a comparison between women and men. *American journal of epidemiology*. 2007;165(11):1265-70.

92. Gandini S, Iodice S, Koomen E, Di Pietro A, Sera F, Caini S. Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women: current review and meta-analysis. *European journal of cancer*. 2011;47(17):2607-17.
93. Nading MA NL, Boyd AS, Ellis DL. Estrogen receptor B expression in nevi during pregnancy. 2007;17:489-97.
94. Janik ME, Belkot K, Przybylo M. Is oestrogen an important player in melanoma progression? *Contemporary oncology*. 2014;18(5):302-6.
95. Enninga AL HS, Creedon DJ, Dronca RS, Nevala WK, Ognjanovic S, Markovic SN. immunomodulatory Effects of sex hormones: requirements for pregnancy and relevance in melanoma. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(4):520-35.
96. Holtan SG, Creedon DJ, Haluska P, Markovic SN. Cancer and pregnancy: parallels in growth, invasion, and immune modulation and implications for cancer therapeutic agents. *Mayo Clinic proceedings*. 2009;84(11):985-1000.
97. Soeters PB, Grimble RF. The conditional role of inflammation in pregnancy and cancer. *Clinical nutrition*. 2013;32(3):460-5.
98. Bagley RG, Ren Y, Weber W, Yao M, Kurtzberg L, Pinckney J, et al. Placental growth factor upregulation is a host response to antiangiogenic therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(5):976-88.
99. Tashima LS, Mazoujian G, Bryant-Greenwood GD. Human relaxins in normal, benign and neoplastic breast tissue. *Journal of molecular endocrinology*. 1994;12(3):351-64.
100. Mazoujian G, Bryant-Greenwood GD. Relaxin in breast tissue. *Lancet*. 1990;335(8684):298-9.
101. Hansell DJ, Bryant-Greenwood GD, Greenwood FC. Expression of the human relaxin H1 gene in the decidua, trophoblast, and prostate. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1991;72(4):899-904.
102. Tsampalas M, Gridelet V, Berndt S, Foidart JM, Geenen V, Perrier d'Hauterive S. Human chorionic gonadotropin: a hormone with immunological and angiogenic properties. *Journal of reproductive immunology*. 2010;85(1):93-8.
103. Reisinger K, Baal N, McKinnon T, Munstedt K, Zygmunt M. The gonadotropins: tissue-specific angiogenic factors? *Molecular and cellular endocrinology*. 2007;269(1-2):65-80.

104. Macaulay EC, Roberts HE, Cheng X, Jeffs AR, Baguley BC, Morison IM. Retrotransposon hypomethylation in melanoma and expression of a placenta-specific gene. *PloS one*. 2014;9(4):e95840.
105. MacKie RM, Bufalino R, Morabito A, Sutherland C, Cascinelli N. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. For The World Health Organisation Melanoma Programme. *Lancet*. 1991;337(8742):653-5.
106. Wong JH, Sterns EE, Kopald KH, Nizze JA, Morton DL. Prognostic significance of pregnancy in stage I melanoma. *Archives of surgery*. 1989;124(10):1227-30; discussion 30-1.
107. Slingluff CL, Jr., Reintgen DS, Vollmer RT, Seigler HF. Malignant melanoma arising during pregnancy. A study of 100 patients. *Annals of surgery*. 1990;211(5):552-7; discussion 8-9.
108. Moller H, Purushotham A, Linklater KM, Garmo H, Holmberg L, Lambe M, et al. Recent childbirth is an adverse prognostic factor in breast cancer and melanoma, but not in Hodgkin lymphoma. *European journal of cancer*. 2013;49(17):3686-93.
109. Byrom L, Olsen C, Knight L, Khosrotehrani K, Green AC. Increased mortality for pregnancy-associated melanoma: systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015;29(8):1457-66.
110. Prithviraj P, Anaka M, McKeown SJ, Permezel M, Walkiewicz M, Cebon J, et al. Pregnancy associated plasma protein-A links pregnancy and melanoma progression by promoting cellular migration and invasion. *Oncotarget*. 2015;6(18):15953-65.
111. Zampetti A, Feliciani C, Landi F, Capaldo ML, Rotoli M, Amerio PL. Management and dermoscopy of fast-growing nevi in pregnancy: case report and literature review. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2006;10(5):249-52.
112. Akturk AS, Bilen N, Bayramgurler D, Demirsoy EO, Erdogan S, Kiran R. Dermoscopy is a suitable method for the observation of the pregnancy-related changes in melanocytic nevi. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2007;21(8):1086-90.
113. Sato T, Ishiko A, Saito M, Tanaka M, Ishimoto H, Amagai M. Rapid growth of malignant melanoma in pregnancy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2008;6(2):126-9.

114. Duarte AF CO. Pregnancy breast lesions: The role of dermoscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009.
115. Canosa JM BE, Duprat Neto JP, Rezza GG. dermatoscopy in pregnancy. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011;3(3):261-3.
116. Blum A, Maltagliati-Holzner P. [Monitoring a melanocytic tumor. When is excision indicated?]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2011;62(10):774-7.

ARTIGO EM INGLÊS

Title

Total body photography and sequential digital dermoscopy in pregnant women.

Authors: Gabriela Mynarski Martins-Costa¹, Renato Marchiori Bakos^{1,2}, Inês Alencar de Castro³.

Affiliations

1- Postgraduate Program in Medical Sciences - *Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)*, Brazil.

2- Department of Dermatology, *Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)*,
Brazil.

3- Department of Dermatology, *Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre*, Brazil.

Abstract

Background: Melanocytic nevi might vary in size and number in pregnant women and the differential diagnosis with melanoma may be challenging. Dermoscopy improves the accuracy of pigmented lesions evaluation. Little is known about the dermoscopic changes in melanocytic nevi during pregnancy.

Objectives: This study aims to describe changes in total body photography of pregnant women and dermoscopy aspects of their melanocytic nevi.

Methods: A total of 703 melanocytic nevi were evaluated from 18 pregnant women, in the first and in the third trimester of gestation. Total body photography and digital dermoscopy were made and the images obtained from the first and third trimesters were compared for new lesions formation; changes in dermoscopic aspects (enlargement, pigmentation

changes, pigmentation pattern, network changes, globules and dots, new vascular structures, new streaks, new structureless area); association of nevi enlargement with body location, skin type, risk melanoma, dermoscopy structures and age group; and association of skin type and risk of melanoma with dermoscopy structures.

Results: When comparing the total body photography, there were 44% of patients with new lesions, ranging from 1 to 5 new lesions per patient. All patients with new lesions presented at least one of them on the upper limbs. Regarding dermoscopic evaluation of the 703 melanocytic nevi, 10.4% had hyperpigmentation and 5.8% had hypopigmentation. Regarding the dermoscopic structures, there were changes in the network (23% of cases), new globules/dots (12.4%), new vessels formation (3.2%), new streaks (1.7%) and new structureless area (1.0%). Moreover 55.0% of the nevi increased in size when comparing the first and third trimesters. Enlarged nevi occurred mostly on the abdomen (87.1%; $p < 0.001$), were more frequent in patients with high risk of melanoma (45.0% ; $p = 0.019$), had more network changes (27.1% ; $p = 0.014$) and new globules and dots formation (16.0% ; $p < 0.001$). An association between streaks formation and skin type was significant ($p = 0.012$) and was more frequent in skin type II (2.7%), when compared to skin type III (1.3%) and IV (0%).

Conclusions: New melanocytic nevi may occur in pregnant women, especially on the limbs. A portion of the pre-existing melanocytic nevi changes in pregnancy. Nevi enlargement seem to occur more frequently in high risk melanoma patients. Appearance of new streaks are more frequent in fair skin types.

Key words: melanocytic nevi, dermoscopy, pregnancy.

Introduction

Pregnancy is known as one of the clinical scenarios capable of inducing dynamic dermoscopic changes in melanocytic nevi. (1, 2) Some other factors related are: age, skin type and ultraviolet radiation exposure. Few studies on dermoscopic alterations in

melanocytic nevi during pregnancy showed increase in size, darkening and/or lightening of lesions, variations of pigmented network, appearance of dots or globules and increased vascularization. (2-4)

Recently melanoma during pregnancy has been reported as associated with increased mortality in comparison to non-pregnant women. (5-7) Therefore it is crucial to recognize physiologic or benign dermoscopic changes in melanocytic nevi and differentiate them from potential malignant transformation.

Most studies that evaluated dermatoscopy of nevi during gestational period report changes in just a few lesions from each patient. As far as we know there are no reports of total-body photography in pregnant women. The aim of the present study was to evaluate the occurrence of new melanocytic lesions in pregnant women and to describe dermoscopic changes of pre-existing nevi using total-body photography and digital dermoscopy follow up.

Patients and methods

From November 2013 to December 2014, a total of 18 pregnant women were recruited to the study. Informed consent was obtained at the beginning of the observational period according to an Institutional Review Board-approved protocol. The first visit was performed between the 8th and the 16th week of gestation. Information regarding number of pregnancies, personal and family history of melanoma, history of sun exposure, previous diseases and current medications were collected. Physical examination was performed to assess Fitzpatrick's skin type and the presence of freckles and lentigines. A total-body photography and digital dermoscopy from the major melanocytic nevi were taken, using a non-polarized light videodermatoscope (Fotofinder, Fotofinder Systems, Tübingen, Germany).

Total-body photography and dermoscopy images of each lesion were also obtained between 28th and 38th week of gestation. Digital images between the two evaluations were then compared by one of the authors. A total of 703 melanocytic nevi were evaluated and

analyzed for presence of new lesions, enlargement in size and dermoscopic structures modifications (network, streaks, globules and dots, new structureless area, pigment pattern and vascularization). Additionally we tested the association of total body photography and dermoscopy findings with clinical features of the patients like skin type, risk of melanoma (being considered high risk patients those presenting with personal or family history of melanoma in first generation relatives) and age.

Continuous data were described as mean and standard deviation. Categorical variables were presented as counts and percentages. Analyses were conducted taking into account the clustering of observations where each patient had more than one nevus evaluated. Significance testing was based on the Wald chi-square obtained using generalized estimating equations (GEE) with a logistic link function. The study significance level was set at $\alpha=0,05$ ($p < 0.05$). Data were analyzed with SPSS version 22.0.

Results

We could evaluate total-body photography of 18 pregnant women and digital dermoscopy of their 703 melanocytic nevi. The mean age was 33 years old (SD= 3.498).

The mean number of pregnancies was 1.44 (SD = 0.705). Four patients (22.2%) had a positive family history of melanoma and one patient had a personal history of melanoma. Regarding skin types, 50% were skin type III , 33.3 % were II and 16.6% were IV. Thirteen patients had some degree of freckling and solar lentigines (72.2%). The global dermoscopic pattern most frequent was the reticular, present in about 88.9% of patients.

When comparing the total body photography, there were 44% of patients with new lesions, ranging from 1 to 5 new lesions per patient. Several body sites were involved but all patients with new lesions presented at least one of them on the upper limbs. All patients (2/2) with less than 30 years old had new melanocytic nevi formation while 37.5% (6/16) with more than 30 years old had new lesions ($p < 0.001$). [Table 1](#)

Regarding dermoscopic evaluation of nevi, 55% (387/703) nevi increased in size when comparing the first and third trimesters. The nevi that became more pigmented were 10.4% (73/703) and the pigmentation pattern most frequent was the uniform, accounting

for 73.7% (518/703). The dermoscopy structure that modified most was the network (23.2%, 163/703). The nevi changes such as new or modified dermoscopic structures are shown in [table 2](#).

When analyzing an association between nevi enlargement in size with clinical aspects and dermoscopy structures, we observed that the major nevi that had enlargement were located in the abdomen region (88/101, 87.1%; $p < 0.001$) if compared to other body locations. We could not find an association with skin types ($p = 0.959$) and age ($p = 0.867$). Patients with risk of developing melanoma had more nevi that grew (45%; $p = 0.019$). Enlarged nevi presented typically network changes (105/387, 27%; $p = 0.014$) and globules/dots formation (62/387, 16% ; $p < 0.001$). [Table 3](#)

When analyzing the association between skin types with dermoscopy structures, fair skin type patients had more streaks formation when compared dark skin types III e IV ($p = 0.012$). There was no correlation between different skin types and other dermoscopic changes. [Table 4](#)

There was no association between melanoma risk patients with new or modified dermoscopy structures. Patients with melanoma risk did not present more network change ($p = 0.915$), globule/dots formation ($p = 0.816$), nor streaks ($p = 0.320$). Data not shown.

Discussion

The use of dermoscopy to evaluate pigmented lesions changes in pregnancy is certainly the best initial approach to rule out malignant lesions. It is a non-invasive tool, without fetal risk. Even though, little is known about the benign changes of nevi during gestational time. (8, 9)

New and pigmented skin lesions, such as melasma, nevi enlargement and striae distensae formation are used to be reported by the pregnant women. (10, 11) In our sample, we observed an occurrence of new melanocytic nevi in 44% of the patients. In all pregnant women that had new lesions, one of the lesions was on the upper limbs (Figure 1). Despite pregnancy effects, we infer that sun exposure might play a major role for this association. Previous reports described single nevi modifications during pregnancy (8-12). To the best of

our knowledge this is the first report that describe occurrence of new lesions evaluated by total body photography in a series of pregnant women. Duarte *et al*, for instance, reported a development of lesion in the nipple region of a pregnant woman but returned to its normal size after postpartum period. (12) Zampetti *et al* described a case of modification of pre-existing nevus on the nose. (8) However, Sato *et al*, Blum *et al* and Canosa *et al* described cases of suspicious modification of nevi in pregnant women who were diagnosed as melanoma. (13-15)

When nevi were analyzed, the main alteration was in relation to size (increase of 55% of lesions) and this increase was more meaningful in the abdomen region ($p < 0.001$). (Figure 2) In line with our data, Strumia *et al* evaluated nevi of 12 pregnant women and they found a major enlargement of nevi in pregnancy-related expanding areas. Moreover Zampino *et al* studied only nevi on the back of 47 pregnant women and they did not observe alteration in size. Aktürk *et al* noticed a statistically significant difference between the mean diameters of nevi in the first and third trimester ($p = 0.001$). The enlargement in diameters was more significant on the front of the body, but there was no statistically significant difference. They observed, however, a statistically significant increase in mean Total Dermoscopy Score (TDS) in comparison between the first and third trimesters ($p = 0.008$).

The increases of the pigmented network and of globule/dot were the most common dermoscopic alterations (Figures 3, 4, 5). This finding is similar to what Rubegni *et al* found. They observed a more prominent pigment network and darkening of reversible postpartum globule, but with persistent architectural disorder. On the other hand, Gündüz *et al* studied the nevi of 21 pregnant women and found out a TDS increase of 19% and the main alterations were the increase and darkening of globule and, differently from our study, vascular structures. Zampino *et al* observed a TDS increase with whitening of the nevus ($p < 0.05$) and increase of vessels ($p < 0.05$), reversible after partum. Although not frequent, there was streaks and structureless area formation in our sample. Figure 6 (13-17)

Interestingly we observed the development of a fast growing atypical melanocytic lesion in a patient with family history of melanoma and progesterone use in the third trimester. The histopathologic analysis showed a dysplastic melanocytic nevi. [Figure 7](#) Some

papers showed that progesterone may contribute to melanoma formation and perhaps helped in developing the atypical lesion of our patient. (16, 17)

Finally pregnancy clearly is a major clinical scenario in which melanocytic nevi might present changes clinically and dermoscopically. Melanoma in pregnancy is controversial. (5-7) In this paper we could point out some modifications that pregnant women may present in total body photography and sequential dermoscopy. We could demonstrate that a significant portion of them develops new lesions, especially seen on the upper limbs. Additionally enlargement in size, network changes and new globule/dots formation were the major alterations observed in pre-existing nevi.

Key words: Melanocytic nevi, dermoscopy, pregnancy.

Conflict of interests: The authors state no conflicts of interest.

References

1. Zalaudek I, Manzo M, Savarese I, Docimo G, Ferrara G, Argenziano G. The morphologic universe of melanocytic nevi. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2009;28(3):149-56.
2. Zalaudek I, Docimo G, Argenziano G. Using dermoscopic criteria and patient-related factors for the management of pigmented melanocytic nevi. *Archives of dermatology*. 2009;145(7):816-26.
3. Borges V, Puig S, Malvehy J. [Melanocytic nevi, melanoma, and pregnancy]. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2011;102(9):650-7.
4. Sanchez JL, Figueroa LD, Rodriguez E. Behavior of melanocytic nevi during pregnancy. *The American Journal of dermatopathology*. 1984;6 Suppl:89-91.
5. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *Journal*

of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(1):45-51.

6. Moller H, Purushotham A, Linklater KM, Garmo H, Holmberg L, Lambe M, et al. Recent childbirth is an adverse prognostic factor in breast cancer and melanoma, but not in Hodgkin lymphoma. *European journal of cancer*. 2013;49(17):3686-93.

7. Byrom L, Olsen C, Knight L, Khosrotehrani K, Green AC. Increased mortality for pregnancy-associated melanoma: systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015;29(8):1457-66.

8. Zampetti A, Feliciani C, Landi F, Capaldo ML, Rotoli M, Amerio PL. Management and dermoscopy of fast-growing nevi in pregnancy: case report and literature review. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2006;10(5):249-52.

9. Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. *International journal of dermatology*. 2008;47(7):712-9.

10. Ambros-Rudolph CM SJ. pregnancy dermatoses. 3rd ed. Bologna JL JJ, Schaffer JV, Callen JP, Cerroni L, editors, editor2012.

11. Kar S, Krishnan A, Shivkumar PV. Pregnancy and skin. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*. 2012;62(3):268-75.

12. Duarte AF CO. Pregnancy breast lesions: The role of dermoscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009.

13. Sato T, Ishiko A, Saito M, Tanaka M, Ishimoto H, Amagai M. Rapid growth of malignant melanoma in pregnancy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2008;6(2):126-9.

14. Blum A, Maltagliati-Holzner P. [Monitoring a melanocytic tumor. When is excision indicated?]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2011;62(10):774-7.

15. Canosa JM BE, Duprat Neto JP, Rezze GG. dermoscopy in pregnancy. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011;3(3):261-3.

16. Enninga AL HS, Creedon DJ, Dronca RS, Nevala WK, Ognjanovic S, Markovic SN. immunomodulatory Effects of sex hormones: requirements for pregnancy and relevance in melanoma. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(4):520-35.

17. Holtan SG, Creedon DJ, Haluska P, Markovic SN. Cancer and pregnancy: parallels in growth, invasion, and immune modulation and implications for cancer therapeutic agents. *Mayo Clinic proceedings*. 2009;84(11):985-1000.
18. Prithviraj P, Anaka M, McKeown SJ, Permezel M, Walkiewicz M, Cebon J, et al. Pregnancy associated plasma protein-A links pregnancy and melanoma progression by promoting cellular migration and invasion. *Oncotarget*. 2015;6(18):15953-65.
19. Macaulay EC, Roberts HE, Cheng X, Jeffs AR, Baguley BC, Morison IM. Retrotransposon hypomethylation in melanoma and expression of a placenta-specific gene. *PloS one*. 2014;9(4):e95840.

Tables

Table 1. Characteristics of new lesions observed during total body photography (n=18).

	no. (%)
Patients with new lesions	8 (44.4)
Number of new lesions per patient:	
1 lesion	2 (11.0)
2 lesions	2 (11.0)
≥ 3 lesions	4 (17.0)
Location of new lesions (n=8):	
Upper limbs	8 (100.0)
Chest	3 (37.5)
Abdomen	3 (37.5)
Lower limbs	3 (37.5)
Back	2 (25.0)
Head	1 (12.5)
Neck	1 (12.5)
Age group:	
< 30 years old (n=2)	2 (100.0)
> 30 years old (n=16)	6 (37.5)

Table 2. Frequencies of dermoscopic changes between 1st and 3rd trimester observed in 703 melanocytic nevi.

Dermoscopic aspects	no. (%)
Enlargement	387 (55.6)
Pigmentation:	
Hyperpigmentation	73 (10.4)
Hypopigmentation	41 (5.8)
Pigmentation pattern:	
Uniform	518 (73.7)
Multifocal Hypo/hyperpigmentation	80 (11.4)
Central hyperpigmentation	56 (8.0)
Central hypopigmentation	25 (3.6)
Eccentric hyperpigmentation	15 (2.1)

Dermoscopic structures:	
Network changes	163 (23.2)
New dots/globules	87 (12.4)
New vascular structures	23 (3.2)
New streaks	12 (1.7)
New structureless areas	7 (1.0)

Table 3. Nevi enlargement evaluation according to body location, skin type, risk melanoma, dermoscopy structures and age group (n=703).

	no. (%)	p value	
Body location:			
Abdomen	88/101 (87.1)	< 0.001	
Back	100/178 (56.2)		
Anterior chest	79/146 (54.1)		
Lower limbs	58/114 (50.9)		
Neck	19/39(48.7)		
Face	10/28 (35.7)		
Upper limbs	29/93 (31.2)		
Skin type:			
II	142/255 (55.7)		0.959
III	213/394 (54.1)		
IV	32/54 (59.3)		
High risk of melanoma			
Yes	99/220 (45.0)	0.019	
No	288/483 (59.6)		
Dermoscopy structures:			
Network changes	105/387 (27.1)	0.014	
Globules/dots formation	62/387 (16.0)	< 0.001	
Streaks	6/387 (1.6)	0.765	
Age group (n=18):			
< 30 years old	1/2 (50.0)	0.867	
> 30 years old	9/16 (56.3)		

Table 4. Association of skin type with dermoscopy structures.

	Skin type			p value
	II	III	IV	
	n=255	n=394	n=354	
	no.(%)	no.(%)	no.(%)	
Network changes	59 (23.0)	90 (22.8)	14 (25.9)	0.591
Globules/dots	37 (14.5)	41 (10.4)	9 (16.7)	0.485
Streaks	7 (2.7)	5 (1.3)	0 (0.0)	0.012

Figures

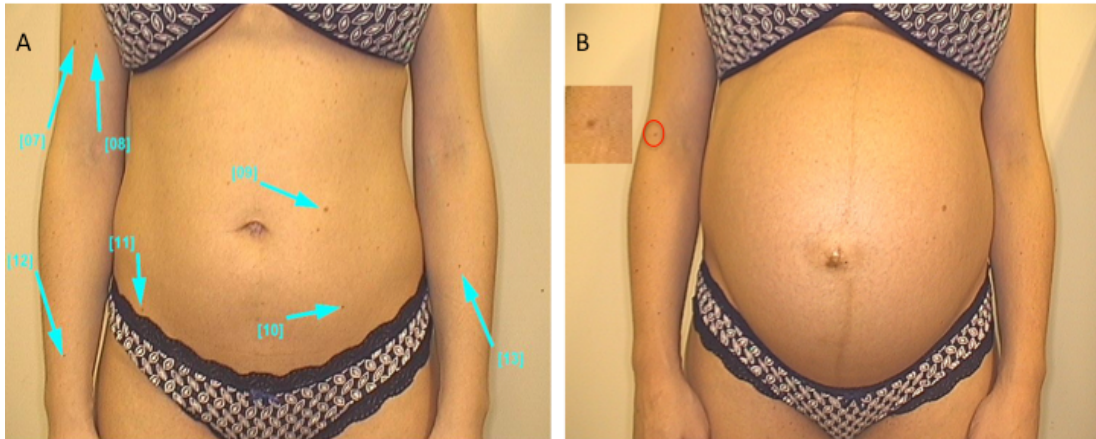


Figure 1. A. Total-body photography from the 1st trimester of pregnancy. B. Evaluation of the 3rd trimester with a new lesion on the right arm.

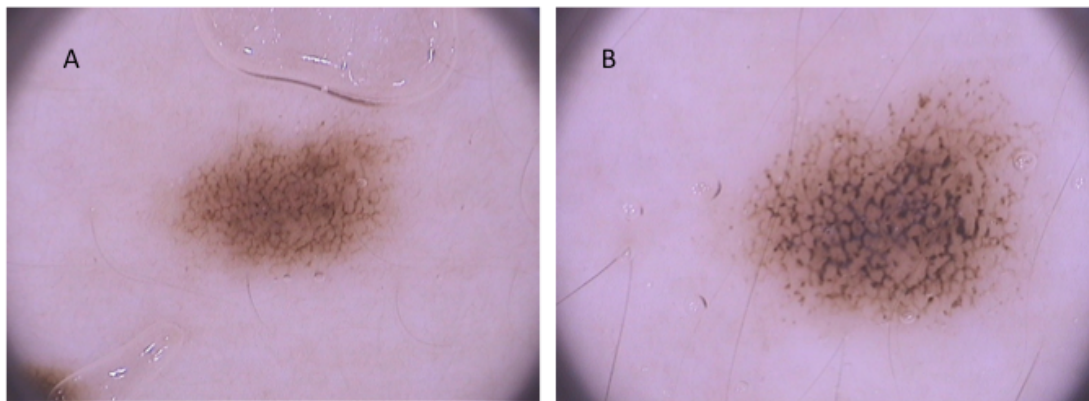


Figure 2. A. Dermoscopic image (20 x original magnification) of a melanocytic lesion on the first trimester and in the third (B) showing enlargement, hyperpigmentation and thickened network.

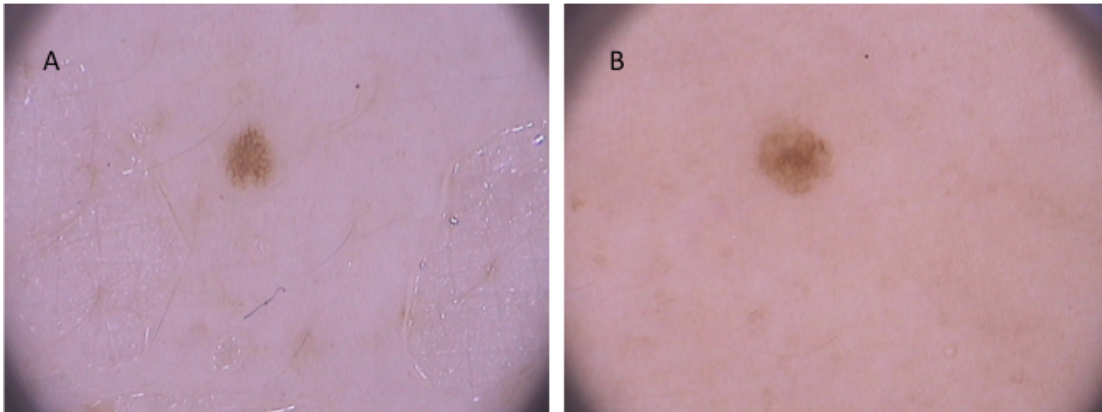


Figure 3. A. Dermoscopy image (20 x original magnification) of a melanocytic lesion on the first trimester and in the third (B) showing enlargement and change the network architecture.

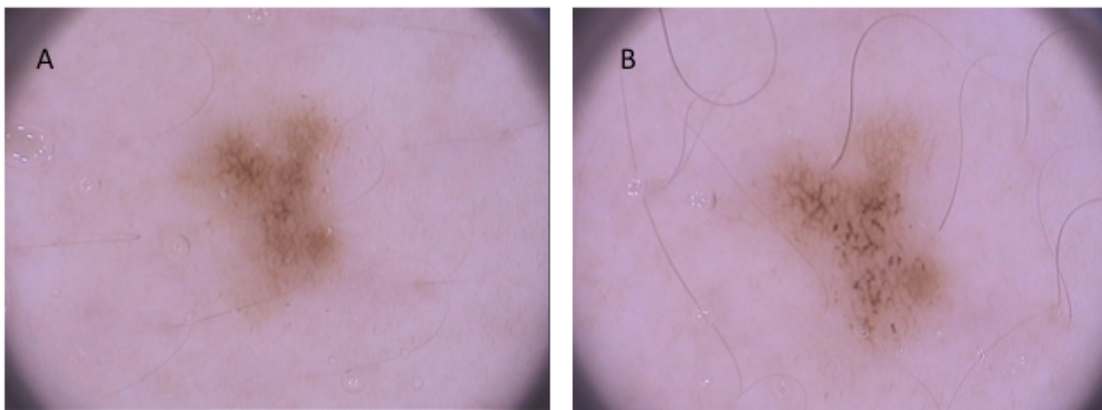


Figure 4. A. Dermoscopic image (20 x original magnification) of a melanocytic lesion on the first trimester and in the third (B) showing enlargement, thickened network and new globules.

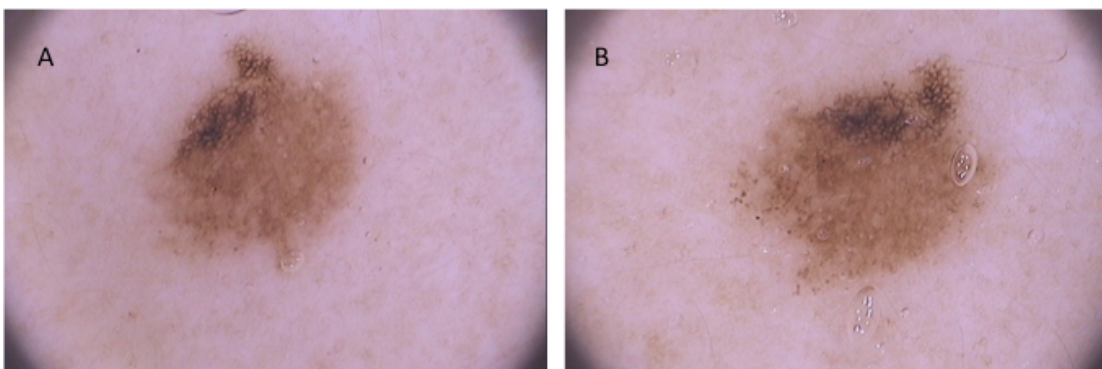


Figure 5. A. Dermoscopic image (20 x original magnification) of a melanocytic lesion in the first trimester and in the third (B) showing eccentric hyperpigmentation and dots. B. Same nevi with growth and presence of new globules/dots.

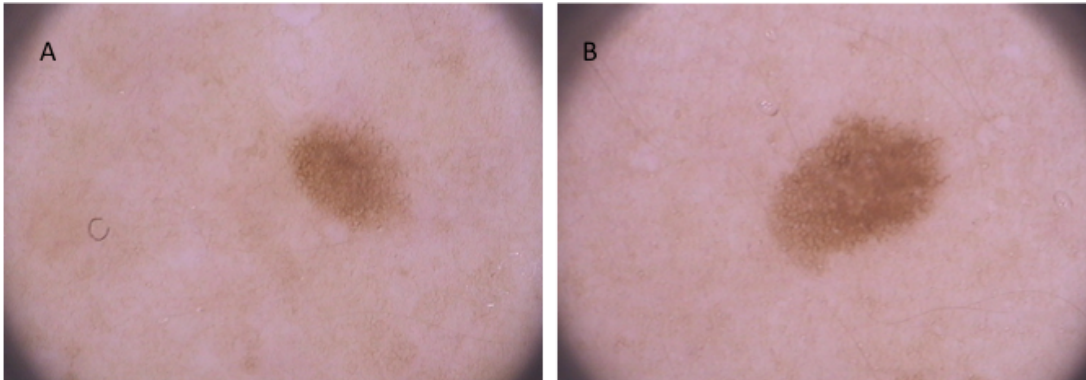


Figure 6. A. Dermoscopic image (20 x original magnification) of a melanocytic lesion in the first trimester and in the third (B) showing enlargement and a new structureless area.



Figure 7. Dermoscopic image showing a new irregular pigmented lesion in the third trimester evaluation (20 x original magnification). Histopathology revealed an atypical melanocytic nevus.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O entendimento sobre quais alterações dos nevos melanocíticos são próprios da gestação e quais alterações denotam malignização permanecem incertos. Alguns estudos demonstram mudanças nas lesões com reversão pós-parto. Já outros relatam casos de alteração na dermatoscopia de nevos com desenvolvimento de melanomas nas gestantes.

O nosso estudo mostra que fatores como fototipo podem influenciar na formação de estruturas relacionadas ao melanoma. Para se ter um melhor conhecimento da dinâmica dos nevos na gestação, é importante que se realizem mais estudos e em diferentes grupos populacionais.

ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Mapeamento digital e avaliação dos padrões globais de nevos melanocíticos durante a gestação

Prezada paciente,

Estamos realizando um estudo com pacientes grávidas que estejam consultando no ambulatório de pré-natal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ou de ambulatório de outros serviços. Você está sendo convidada a participar voluntariamente deste estudo, que tem por objetivo verificar o padrão de alteração dos nevos (manchas escuras da pele, pintas, sinais) durante a gestação.

Se você aceitar participar, será aplicado um questionário sobre seus dados, seguido de um exame chamado avaliação dermatoscópica digital, que corresponde a fotografar os sinais de todo o seu corpo com uma lente que encosta na sua pele. Além disso, também serão realizadas fotografias de toda pele para comparação do início com o final da gestação quanto ao aspecto e surgimento de novos sinais. Não são conhecidos riscos para a realização deste exame, apenas, talvez, o seu desconforto em ficar com trajes íntimos (calcinha e sutiã) em frente ao aparelho e ao examinador. O tempo de duração do exame poderá ser de poucos minutos até 30 minutos, dependendo do número de manchas, pintas ou sinais que você tiver. O exame será realizado com você na posição deitada ou sentada de maneira confortável.

Em princípio, sua participação poderá não trazer benefícios diretos para você. Mas, se durante a pesquisa os examinadores suspeitarem que algum dos sinais forem prejudiciais e devem ser removidos, você será encaminhada para remoção.

Você não terá custos nem será remunerada por participar do estudo.

A sua identidade será mantida confidencial. As imagens e as informações obtidas com este estudo poderão ser publicadas com finalidade científica e educacional, porém sem que você possa ser identificada através delas.

Se você optar por não participar ou interromper a participação neste estudo a qualquer momento, você não será prejudicada quanto ao atendimento que recebe na instituição.

Se você desejar esclarecer alguma dúvida poderá contatar com o pesquisador responsável pelo estudo Dr. Renato Marchiori Bakos, no Serviço de Dermatologia do HCPA, ou fone 33598571, ou ainda com a pesquisadora Dra. Gabriela Martins-Costa fone 51 96228992.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Em caso de dúvida você poderá entrar em contato com o Comitê através do fone 3359 8304.

Este Termo será assinado em duas vias e você receberá uma delas.

Eu, _____, afirmo que fui adequadamente informada sobre o protocolo deste estudo e que concordo em participar voluntariamente do mesmo.

Assinatura da Paciente: _____

Nome do pesquisador que aplicou o Termo:

Assinatura do pesquisador:

Porto Alegre, _____ de _____ de _____.

ANEXO 2: PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DAS PACIENTES

Projeto de pesquisa: Mapeamento digital e avaliação dos padrões globais de nevos melanocíticos durante a gestação

Protocolo de avaliação:

1. Dados de identificação do paciente

1.1 Paciente nº ____

1.2 Nome completo: _____

1.3 Prontuário: _____

1.4 Idade: _____

1.5 Data de nascimento: ____/____/____

1.6 Endereço: _____

1.7 Telefone para contato: _____

1.8 Cidade: _____

1.9 DUM: _____

1.10 Idade gestacional: _____

1.11 Número de gestações: _____

2. História médica pregressa e familiar

2.1 Histórico prévio de melanoma: _____

() Sim-1. Quantos? _____

() Não-2

2.2 Histórico prévio de remoção de pintas ou nevos?

() Sim-1. onde? _____

() Não-2

2.3 Histórico familiar de melanoma:

() Sim-1. Grau de parentesco: _____

() Não-2

2.4 Notou modificação ou prurido ou sangramento em algum nevo?

() Sim-1 () Não-2

2.5 Sofreu radioterapia?

() Sim-1 () Não-2

2.6 Sofreu quimioterapia?

() Sim-1 () Não-2

2.7 Tem alguma doença?

() Sim-1 Qual? _____

() Não-2

2.8 Toma alguma medicação?

(____) Sim-1 Qual? _____

(____) Não-2

3. Histórico de fotoexposição

3.1 Você já teve queimaduras de sol com bolhas?

() Sim-1. Quantas: _____

() Não-2

3.2 Quando foi a última vez que se expôs ao sol?

() 1. Inferior à 1 mês

() 2. Entre 1- 3 meses: Quantos: _____

() 3. Mais de 3 meses. Quantos: _____

() 4. Nunca me exponho ao sol.

4. Exame dermatológico:

4.1 Presença de efélides: (.) sim : () leve; () médio; () forte

() não

4.2 Presença de lentigos: () sim () leve; () médio; () forte

() não

4.3 Número total de nevos melanocíticos: _____

4.4 Número de nevos displásicos: _____

4.5 Padrão dermatoscópico predominante:

4.5.1 Padrão global

() 1. globular () 2. globular reticular () 3. globular homogêneo () 4. reticular

() 5. reticular homogêneo () 6. homogêneo

4.5.2 Distribuição do pigmento:

() 1. uniforme () 2. hiperpigmentação central () 3. hipopigmentação central

() 4. hiperpigmentação ecêntrica () 5. hiperpigmentação ecêntrica

() 6. hipopigmentação multifocal () 7. hipopigmentação

4.5.3 Cor do nevo:

() 1. Branco () 2. vermelho () 3. marrom claro () 4. marrom escuro () 5. azul

() 6. cinza () 7. preto

4.6 Fototipo

() 1. I; () 2. II; () 3. III; () 4. IV; () 5. V; () 6. VI;

4.7 Cor de cabelos (aos 20 anos de idade):

() 1. louros () 2. ruivos () 3. pretos () 4. castanhos escuros () 5. castanhos claros

4.8 Cor dos olhos (sem lentes)

() 1. azuis () 2. verdes () 3. negros () 4. castanhos () 5. Outros

Protocolo de avaliação (terceiro trimestre):

21.10 Idade gestacional: _____

22.4 Notou modificação ou prurido ou sangramento em algum nevo?

Sim-1 Não-2

23.2 Quando foi a última vez que se expôs ao sol?

1. Inferior à 1 mês
 2. Entre 1- 3 meses: Quantos: ____
 3. Mais de 3 meses. Quantos: ____
 4. Nunca me exponho ao sol.

24. Exame dermatológico

24.1 Presença de efélides: (..) sim : leve; médio; forte
 não

24.2 Presença de lentigos: sim leve; médio; forte
 não

24.3 Número total de nevos melanocíticos: _____

24.4 Número de nevos displásicos: _____

24.5 Padrão dermatoscópico predominante:

24.5.1 Padrão global

1. globular 2. globular reticular 3. globular homogêneo 4. reticular
 5. reticular homogêneo 6. homogêneo

24.6.2 Distribuição do pigmento:

1. uniforme 2. hiperpigmentação central 3. hipopigmentação central
 4. hiperpigmentação ecêntrica 5. hiperpigmentação ecêntrica
 6. hipopigmentação multifocal 7. hipopigmentação

24.7.3 Cor do nevo:

1. Branco 2. vermelho 3. marrom claro 4. marrom escuro 5. azul
 6. cinza 7. preto

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

