

**ESTRESSE GESTACIONAL
MATERNO E RISCO DE
TRANSTORNO DO
ESPECTRO AUTISTA: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA DOS
MECANISMOS
NEUROBIOLÓGICOS
ASSOCIADOS AO CORTISOL**

**MATERNAL GESTATIONAL STRESS AND RISK OF AUTISM SPECTRUM
DISORDER: AN INTEGRATIVE REVIEW OF THE NEUROBIOLOGICAL
MECHANISMS ASSOCIATED WITH CORTISOL**

Ciências da Saúde • 24/06/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/782271093](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/782271093)

Thaís da Silva Martins¹

Renata Paula do Nascimento²

Eliane Moreto Silva Oliveira³

Larissa Mirelle de Oliveira Pereira⁴

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento de etiologia multifatorial, cuja ocorrência tem sido associada à interação entre fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais, o estresse gestacional materno tem despertado crescente interesse devido à potencial influência sobre o desenvolvimento cerebral fetal, especialmente por meio da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e da elevação dos níveis de cortisol. O presente estudo teve como objetivo analisar a influência do estresse gestacional materno na ocorrência de TEA na prole, com ênfase nos mecanismos biológicos relacionados ao cortisol. Trata-se de uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa, realizada por meio de buscas nas bases PubMed, SciELO, LILACS, ScienceDirect, Web of Science e EBSCO, contemplando publicações entre 2015 e 2025. Foram incluídos 21 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Os resultados demonstraram predominância de estudos observacionais, concentração das investigações no primeiro trimestre gestacional e maior frequência de estressores psicológicos. Observou-se associação estatisticamente significativa entre os tipos de estressores e os desfechos neurobiológicos encontrados, além da identificação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do cortisol como os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Também foram descritas alterações inflamatórias, placentárias, epigenéticas e neuronais capazes de modificar o ambiente intrauterino e influenciar o neurodesenvolvimento fetal. Conclui-se que o estresse gestacional materno constitui importante fator associado à vulnerabilidade para alterações do neurodesenvolvimento, incluindo o TEA, embora sejam necessários estudos prospectivos adicionais para melhor elucidação dos mecanismos causais envolvidos.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista; Estresse Gestacional; Cortisol; Neurodesenvolvimento; Gravidez.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition with a multifactorial etiology, whose occurrence has been associated with the interaction between genetic and environmental factors. Among environmental factors, maternal gestational stress has attracted increasing attention due to its potential influence on fetal brain development, particularly through activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and elevated cortisol levels. This study aimed to analyze the influence of maternal gestational stress on the occurrence of ASD in offspring, with emphasis on the biological mechanisms related to cortisol. A qualitative literature review was conducted through searches in PubMed, SciELO, LILACS, ScienceDirect, Web of Science, and EBSCO databases, including publications from 2015 to 2025. Twenty-one studies that met the predefined eligibility criteria were included. The results demonstrated a predominance of observational studies, a concentration of investigations during the first trimester of pregnancy, and a higher frequency of psychological stressors. A statistically significant association was observed between the types of gestational stressors and the neurobiological outcomes identified, while the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cortisol emerged as the main pathophysiological mechanisms involved. In addition, inflammatory, placental, epigenetic, and neuronal alterations capable of modifying the intrauterine environment and influencing fetal neurodevelopment were described. It is concluded that maternal gestational stress constitutes an important factor associated with vulnerability to neurodevelopmental alterations, including ASD, although further prospective studies are needed to

better elucidate the causal mechanisms involved.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Pre-natal Stress; Cortisol; Neurodevelopment; Pregnancy.

1. INTRODUÇÃO

A compreensão dos fatores que influenciam o desenvolvimento do sistema nervoso central durante o período pré-natal tem sido amplamente discutida na literatura científica contemporânea, especialmente no que se refere aos determinantes ambientais e biológicos envolvidos nesse processo. Entre esses fatores, destaca-se o estresse gestacional materno, que tem sido associado a alterações significativas no ambiente intrauterino e a possíveis repercussões no neurodesenvolvimento fetal (Lord *et al*, 2018). De acordo com Van den Bergh *et al.* (2020), o período gestacional constitui uma janela crítica de vulnerabilidade, na qual estímulos adversos podem interferir na programação do desenvolvimento cerebral. Nesse contexto, o Transtorno do Espectro Autista (TEA) emerge como uma condição de interesse crescente, caracterizada por prejuízos na comunicação social e padrões restritos de comportamento, cuja etiologia multifatorial envolve interações complexas entre predisposição genética e fatores ambientais (Lord *et al*, 2018).

Além disso, evidências recentes têm apontado para a relevância dos mecanismos neuroendócrinos e imunológicos na mediação dos efeitos do estresse materno sobre o feto, com destaque para a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o aumento dos níveis de cortisol (Lord *et al*, 2018). Segundo O'Donnell e Meaney (2017), a exposição prolongada a níveis elevados de glicocorticoides durante a gestação pode alterar a estrutura e a função de regiões cerebrais essenciais, como o hipocampo e o córtex pré-frontal. Paralelamente,

a literatura também destaca o papel da inflamação sistêmica materna como um importante modulador do ambiente intrauterino, sendo capaz de interferir na expressão gênica e na formação de circuitos neuronais (Estes e McAllister, 2016). Dessa forma, o estudo da relação entre estresse gestacional e TEA insere-se em um campo interdisciplinar que abrange a neurociência, a obstetrícia e a saúde pública.

Diante desse cenário, o presente estudo delimita-se à análise da influência do estresse gestacional materno sobre a ocorrência de TEA na prole, com ênfase nos níveis de cortisol como marcador biológico desse processo. A partir dessa delimitação, estabelece-se como pergunta norteadora: “em que medida o estresse materno durante a gestação, particularmente mediado pela elevação do cortisol, contribui para o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista nas crianças?”. Tal questionamento fundamenta-se em evidências que sugerem uma associação entre fatores pré-natais e desfechos neuropsiquiátricos, embora ainda existam lacunas quanto à magnitude e aos mecanismos dessa relação.

Como possíveis respostas a essa problemática, hipotetiza-se que a exposição materna a estressores durante a gestação esteja associada a alterações no ambiente intrauterino, mediadas por disfunções hormonais e inflamatórias, capazes de impactar o desenvolvimento do sistema nervoso fetal. Adicionalmente, considera-se a possibilidade de que níveis elevados de cortisol materno promovam modificações epigenéticas no DNA embrionário, resultando em alterações duradouras na expressão gênica relacionada ao neurodesenvolvimento. Outra hipótese relevante envolve a interação entre fatores ambientais e

predisposição genética, potencializando o risco de TEA em indivíduos suscetíveis.

Dessa forma, o objetivo geral deste trabalho consiste em analisar, à luz da literatura científica, a influência do estresse gestacional materno na ocorrência de TEA em crianças, com foco nos níveis de cortisol como mediador biológico. Como objetivos específicos, propõe-se: identificar os principais fatores estressores durante a gestação; descrever os métodos utilizados para avaliação do estresse materno; compreender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na relação entre estresse e neurodesenvolvimento; e analisar a associação entre estresse gestacional e desfechos neuropsiquiátricos na prole.

A relevância deste estudo justifica-se pela crescente incidência de transtornos do neurodesenvolvimento e pela necessidade de compreender os fatores potencialmente modificáveis que contribuem para sua ocorrência. Segundo Thapar *et al.* (2017), intervenções precoces e estratégias de prevenção podem ser mais eficazes quando fundamentadas em evidências que identifiquem fatores de risco durante o período pré-natal. Nesse sentido, a investigação do estresse gestacional como determinante do TEA pode subsidiar a formulação de políticas públicas voltadas à saúde materno-infantil, além de contribuir para a prática clínica, especialmente no âmbito da atenção pré-natal.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) corresponde a um grupo de condições do neurodesenvolvimento caracterizadas por déficits persistentes na comunicação e interação social, associados à

presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Nas últimas décadas, observou-se aumento expressivo da prevalência global do transtorno, fenômeno atribuído tanto ao aprimoramento dos critérios diagnósticos quanto à ampliação do acesso aos serviços especializados. Segundo Lord *et al.* (2020), o TEA representa atualmente um dos transtornos do neurodesenvolvimento de maior relevância clínica e epidemiológica, devido ao seu impacto sobre a funcionalidade, a qualidade de vida e a participação social dos indivíduos acometidos. De maneira semelhante, Zeidan *et al.* (2022) estimaram que milhões de pessoas convivem com o transtorno em todo o mundo, ressaltando sua crescente importância como problema de saúde pública. Nesse contexto, compreender os fatores envolvidos em sua etiologia tornou-se uma prioridade para a pesquisa científica contemporânea.

Historicamente, a etiologia do TEA foi atribuída predominantemente a fatores genéticos. Entretanto, evidências acumuladas ao longo dos últimos anos demonstraram que a ocorrência do transtorno resulta de uma complexa interação entre predisposição genética e exposições ambientais ocorridas em períodos críticos do desenvolvimento. O modelo etiológico atualmente aceito considera o TEA como resultado da interação dinâmica entre genes, ambiente e mecanismos epigenéticos (Bölte *et al.*, 2019). De forma complementar, Modabbernia, Velthorst e Reichenberg (2017) ressaltam que fatores ambientais pré-natais vêm sendo progressivamente reconhecidos como importantes moduladores do risco para o desenvolvimento do transtorno. Dessa maneira, a investigação das condições gestacionais capazes de influenciar o neurodesenvolvimento fetal constitui uma importante estratégia para ampliar a compreensão dos mecanismos envolvidos na gênese do TEA.

A crescente valorização das exposições intrauterinas está relacionada ao conceito das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença, internacionalmente conhecido como Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). Essa teoria propõe que estímulos ambientais ocorridos durante períodos sensíveis do desenvolvimento fetal podem promover adaptações biológicas capazes de influenciar a saúde ao longo de toda a vida. As condições experimentadas durante a vida intrauterina exercem papel fundamental na programação funcional de múltiplos sistemas orgânicos (Barker *et al.*, 2018). Mais recentemente, Van den Bergh *et al.* (2020) destacaram que exposições gestacionais adversas podem modificar trajetórias do desenvolvimento cerebral e aumentar a vulnerabilidade a transtornos neuropsiquiátricos. Sob essa perspectiva, o ambiente intrauterino passa a ser compreendido como um importante determinante biológico da saúde futura, especialmente no que se refere ao desenvolvimento do sistema nervoso central.

Entre os fatores ambientais investigados no contexto da programação fetal, o estresse gestacional materno tem recebido atenção crescente devido à sua elevada prevalência e aos potenciais efeitos sobre o desenvolvimento da prole. O estresse durante a gravidez pode decorrer de diferentes situações, incluindo ansiedade, depressão, insegurança financeira, conflitos familiares, violência, doenças maternas e eventos traumáticos. De acordo com Glover, O'Connor e O'Donnell (2018), a exposição prolongada a condições de sofrimento psicológico durante a gestação pode desencadear alterações neuroendócrinas capazes de repercutir sobre o ambiente intrauterino. Em consonância com esse entendimento, Lautarescu, Craig e Glover (2020) observaram que o estresse pré-natal está associado a modificações estruturais e funcionais em regiões

cerebrais relacionadas ao comportamento, à cognição e à regulação emocional. Esses achados reforçam a importância da saúde mental materna como componente essencial da assistência pré-natal e da promoção do desenvolvimento infantil saudável.

Um dos principais mecanismos biológicos envolvidos na resposta ao estresse gestacional é a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), sistema neuroendócrino responsável pela coordenação das respostas fisiológicas frente a estímulos estressores. A ativação desse eixo culmina na liberação de glicocorticoides, especialmente o cortisol, considerado o principal hormônio relacionado à resposta ao estresse em seres humanos. Em condições fisiológicas, o cortisol participa da regulação metabólica, imunológica e cardiovascular, além de contribuir para processos normais de maturação fetal. Contudo, conforme descrito por O'Donnell e Meaney (2017), exposições prolongadas a níveis elevados de glicocorticoides podem modificar processos relacionados ao desenvolvimento cerebral e à regulação comportamental. Da mesma forma, Zijlmans *et al.* (2021) relatam que alterações persistentes nos níveis de cortisol durante a gestação estão associadas a mudanças neurobiológicas observadas na infância. Assim, o eixo HHA constitui uma das principais vias pelas quais fatores emocionais maternos podem influenciar o desenvolvimento fetal.

Durante a gestação, a exposição fetal aos glicocorticoides maternos é regulada principalmente pela placenta, órgão que atua como interface fisiológica entre mãe e feto. Entre seus mecanismos de proteção destaca-se a enzima 11β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11β -HSD2), responsável pela conversão do cortisol biologicamente ativo em cortisona, reduzindo a transferência

excessiva de glicocorticoides para a circulação fetal. Segundo Jensen Peña, Monk e Champagne (2018), situações de estresse materno persistente podem reduzir a expressão e a atividade dessa enzima, comprometendo a capacidade protetora placentária. De maneira semelhante, Bale (2023) destaca que alterações na função placentária estão associadas a modificações da programação neuroendócrina fetal, podendo influenciar processos relacionados ao desenvolvimento cerebral. Assim, a placenta desempenha papel fundamental na mediação dos efeitos biológicos do estresse gestacional, constituindo importante elemento na compreensão da vulnerabilidade fetal a exposições ambientais adversas.

Além da ativação neuroendócrina, o estresse gestacional pode desencadear alterações imunológicas capazes de modificar o ambiente intrauterino. Esse fenômeno, frequentemente denominado ativação imune materna, caracteriza-se pelo aumento da produção de mediadores inflamatórios, incluindo interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa e proteína C reativa. De acordo com Estes e McAllister (2016), essas moléculas podem interferir diretamente em processos fundamentais do neurodesenvolvimento, como proliferação celular, migração neuronal e formação de sinapses. Dessa forma, a inflamação materna tem sido considerada importante via complementar por meio da qual fatores estressores podem influenciar o desenvolvimento cerebral fetal.

Nos últimos anos, os mecanismos epigenéticos passaram a ocupar posição central nas pesquisas relacionadas à programação fetal e aos transtornos do neurodesenvolvimento. A epigenética refere-se ao conjunto de modificações capazes de regular a expressão gênica sem alterar a sequência do DNA, incluindo metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por microRNAs. Segundo

Provenzi *et al.* (2021), exposições adversas ocorridas durante a gestação podem induzir alterações epigenéticas persistentes em genes relacionados à resposta ao estresse, à função imunológica e ao desenvolvimento cerebral. Corroborando esse entendimento, Cao-Lei *et al.* (2020) demonstraram que eventos estressores pré-natais podem produzir assinaturas epigenéticas detectáveis por vários anos após o nascimento. Tais evidências reforçam a hipótese de que fatores ambientais gestacionais são capazes de influenciar mecanismos moleculares envolvidos na trajetória do neurodesenvolvimento.

As alterações hormonais, inflamatórias e epigenéticas descritas anteriormente podem repercutir diretamente sobre a formação e a organização dos circuitos neurais em desenvolvimento. Durante a vida intrauterina, o cérebro fetal passa por processos altamente coordenados de neurogênese, diferenciação celular, migração neuronal, sinaptogênese e mielinização. Conforme relatam Lautarescu, Craig e Glover (2020), exposições pré-natais adversas estão associadas a modificações estruturais e funcionais em regiões cerebrais relacionadas à cognição social, à linguagem e ao processamento emocional. De forma complementar, Van den Bergh *et al.* (2020) destacam que alterações precoces na conectividade cerebral podem influenciar a vulnerabilidade a transtornos neuropsiquiátricos ao longo da vida. Nesse sentido, a literatura atual sugere que o ambiente intrauterino desempenha papel relevante na modulação dos processos responsáveis pela organização funcional do sistema nervoso central.

Embora o conhecimento acerca da interação entre estresse gestacional, cortisol e neurodesenvolvimento tenha avançado significativamente nos últimos anos, ainda permanecem lacunas

importantes quanto à magnitude dessa associação e aos mecanismos específicos envolvidos no desenvolvimento do TEA. Estudos recentes apresentam resultados heterogêneos, tanto em relação aos biomarcadores utilizados quanto aos métodos empregados para avaliar exposições gestacionais e desfechos neurocomportamentais. Segundo Beversdorf *et al.* (2020), a compreensão dos mecanismos biológicos que conectam o estresse materno às alterações do neurodesenvolvimento continua sendo um dos principais desafios da área. Nesse contexto, torna-se relevante sintetizar o conhecimento produzido sobre a influência do estresse gestacional materno e dos níveis de cortisol na ocorrência do TEA, contribuindo para o avanço das pesquisas e para a construção de estratégias de prevenção e cuidado em saúde materno-infantil.

3. METODOLOGIA

3.1. Delineamento do Estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem quali-quantitativa, conduzida com o objetivo de analisar a relação entre o estresse gestacional e o risco de desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA), com ênfase nos mecanismos fisiopatológicos associados ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), alterações inflamatórias, disfunções placentárias e programação neurobiológica fetal.

A revisão integrativa foi escolhida por permitir a inclusão de diferentes delineamentos metodológicos, possibilitando ampla compreensão dos mecanismos biológicos, hormonais e neurodesenvolvimentais relacionados à exposição intrauterina ao

estresse materno. O estudo foi estruturado conforme as recomendações metodológicas para revisões integrativas e seguiu as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020).

3.2. Estratégia de Busca e Bases de Dados

A busca bibliográfica foi realizada entre janeiro e março de 2026 nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed; SciELO; LILACS; ScienceDirect; PLOS; EBSCOhostA seleção das bases ocorreu considerando sua relevância para as áreas da neurociência, psiquiatria, obstetrícia, neurodesenvolvimento e saúde materno-fetal.

Foram utilizados descritores controlados dos vocabulários Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados por operadores booleanos AND e OR.

A estratégia principal utilizada foi: ("Prenatal Stress" OR "Maternal Stress" OR "Gestational Stress") AND ("Autism Spectrum Disorder" OR "Autism" OR "Neurodevelopment") AND ("Cortisol" OR "Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis" OR "HPA Axis" OR "Inflammation" OR "Placenta"). Adicionalmente, foram empregados descritores relacionados à programação fetal, inflamação gestacional, neurodesenvolvimento e alterações epigenéticas, visando ampliar a sensibilidade da busca.

3.3. Critérios de Elegibilidade

Foram considerados elegíveis os estudos publicados entre 2015 e 2025, disponíveis nos idiomas português, inglês ou espanhol, realizados com seres humanos ou com interface translacional

claramente relacionada ao neurodesenvolvimento humano. Foram incluídos artigos que abordassem a relação entre estresse gestacional e fatores biológicos associados, como cortisol, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), inflamação, alterações placentárias e desenvolvimento fetal, desde que apresentassem desfechos relacionados ao Transtorno do Espectro Autista (TEA) ou a alterações neurocomportamentais potencialmente associadas.

Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, resumos simples, estudos duplicados, artigos sem acesso ao texto completo e publicações que não apresentassem relação direta com o objetivo da revisão. Também foram excluídos estudos exclusivamente experimentais sem interface translacional com o neurodesenvolvimento humano, bem como trabalhos que abordassem o TEA sem considerar fatores gestacionais ou mecanismos fisiopatológicos relacionados ao estresse materno.

3.4. Processo de Seleção dos Estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado em etapas sucessivas, iniciando-se pela leitura dos títulos, seguida da análise dos resumos e, posteriormente, da leitura completa dos artigos potencialmente elegíveis. A triagem foi conduzida de forma independente pelas pesquisadoras, considerando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Nos casos de divergência quanto à elegibilidade dos estudos, as decisões foram discutidas até obtenção de consenso entre as avaliadoras.

As etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos foram sistematizadas por meio da construção de fluxograma baseado nas recomendações do *Preferred Reporting Items for*

Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), permitindo maior transparência e rastreabilidade metodológica do processo de seleção.

3.5. Extração e Organização dos Dados, Recodificação Analítica e Agrupamento Temático

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos utilizando-se uma matriz de evidência previamente estruturada em planilha eletrônica padronizada, na qual cada artigo correspondeu a uma unidade analítica independente. Foram coletadas informações relacionadas ao ano de publicação, base de indexação, país de origem, delineamento metodológico, período gestacional investigado, tipo de estressor avaliado, biomarcadores investigados, mecanismos fisiopatológicos descritos, alterações fetais observadas, relação com o transtorno do espectro autista (TEA) e nível de evidência científica.

Posteriormente, os dados foram reorganizados em uma base analítica codificada para tratamento estatístico no *software* Jamovi®, permitindo redução da fragmentação categórica, padronização das variáveis e maior robustez das análises quantitativas realizadas. Além disso, foram construídos macrogrupos temáticos e variáveis binárias relacionadas aos principais mecanismos fisiopatológicos identificados na literatura, especialmente aqueles associados ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), ao cortisol, à inflamação gestacional e às alterações do neurodesenvolvimento fetal.

Essa estratégia permitiu maior estabilidade estatística, melhor distribuição das frequências e interpretação mais consistente dos mecanismos fisiopatológicos descritos na literatura.

Os biomarcadores identificados nos estudos foram agrupados conforme sua principal relação fisiopatológica, contemplando mecanismos associados ao cortisol e ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), marcadores inflamatórios, alterações placentárias, alterações relacionadas ao neurodesenvolvimento e outros mecanismos biológicos descritos nos artigos incluídos. Da mesma forma, os desfechos foram reorganizados em categorias relacionadas à avaliação direta do transtorno do espectro autista (TEA), alterações do neurodesenvolvimento, alterações comportamentais e alterações fisiológicas.

Os estressores gestacionais também foram recategorizados em grupos analíticos mais amplos, classificados como psicológicos, sociais, biológicos/fisiológicos ou multifatoriais, considerando as características predominantes descritas em cada estudo. Além disso, foram construídas variáveis binárias relacionadas à presença de mecanismos associados ao cortisol/eixo HHA e à investigação direta do TEA, permitindo análises de associação mais robustas e biologicamente interpretáveis.

3.6. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada no *software* Jamovi® versão 2.6. Inicialmente, foram conduzidas análises descritivas por meio de frequências absolutas, relativas, tabelas de distribuição e gráficos de barras, visando caracterizar metodologicamente os estudos incluídos. Posteriormente, foram realizadas análises de associação entre variáveis categóricas utilizando tabelas de contingência, teste do qui-quadrado de Pearson e teste exato de Fisher, considerando o reduzido número amostral da revisão integrativa.

Para avaliação da magnitude das associações observadas, utilizou-se o coeficiente V de Cramér, interpretado conforme intensidade do efeito estatístico.

As principais análises investigaram: associação entre grupos de estressores gestacionais e desfechos neurobiológicos; relação entre presença de mecanismos associados ao cortisol/eixo HHA e avaliação direta do TEA; distribuição dos biomarcadores segundo os mecanismos fisiopatológicos descritos nos estudos.

Os resultados foram apresentados por meio de tabelas, gráficos agrupados e quadros integrativos, priorizando interpretação fisiopatológica e coerência biológica dos achados e integração entre os resultados quantitativos e as evidências neurodesenvolvimentais descritas na literatura científica.

3.7. Síntese Integrativa dos Mecanismos Fisiopatológicos

Após a etapa quantitativa, realizou-se uma síntese integrativa narrativa dos principais mecanismos fisiopatológicos identificados nos estudos incluídos. Os achados foram organizados em categorias temáticas relacionadas à ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), alterações inflamatórias, disfunções placentárias, alterações epigenéticas, programação neurobiológica fetal e vulnerabilidade ao transtorno do espectro autista.

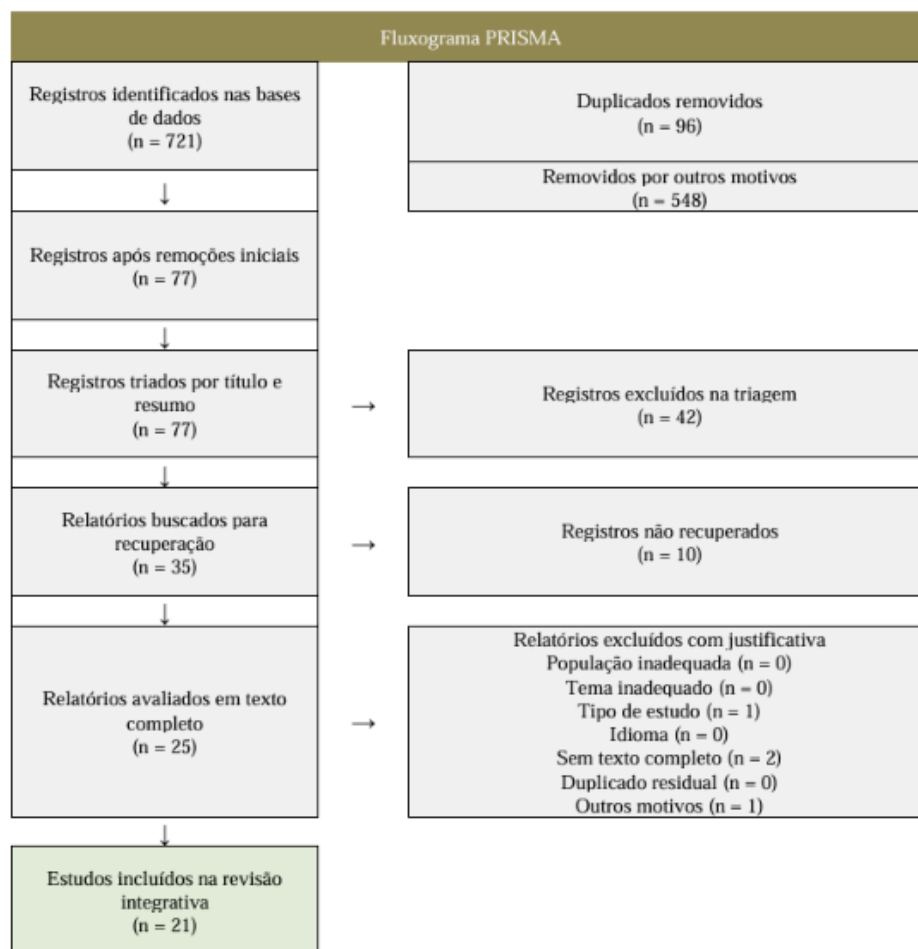
A síntese final buscou integrar os resultados estatísticos obtidos às evidências biológicas, hormonais, inflamatórias e neurodesenvolvimentais descritas na literatura científica contemporânea, permitindo construção interpretativa mais ampla acerca da influência do estresse gestacional sobre o desenvolvimento fetal e sua possível relação com o TEA.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES OU ANÁLISE DOS DADOS

4.1. Caracterização Metodológica e Temporal dos Estudos Incluídos

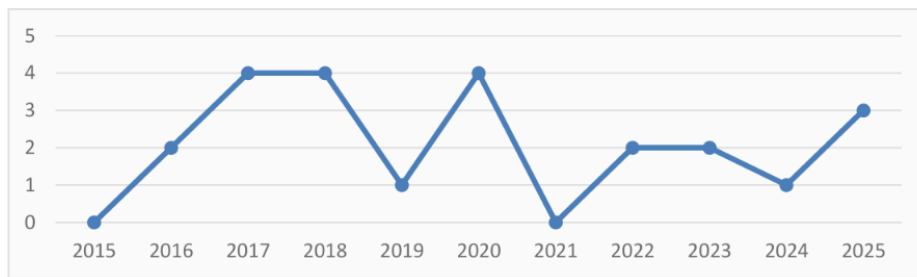
Conforme mostrado na Figura 1, foram incluídos 21 estudos na síntese final, publicados entre 2016 e 2025, com predominância de publicações concentradas nos últimos cinco anos, evidenciando crescimento progressivo do interesse científico acerca da influência do estresse gestacional sobre o neurodesenvolvimento fetal e o risco de TEA, ilustrado na Figura 2.

Figura 1 – Fluxograma Prisma



Fonte: Dados da pesquisa (2026).

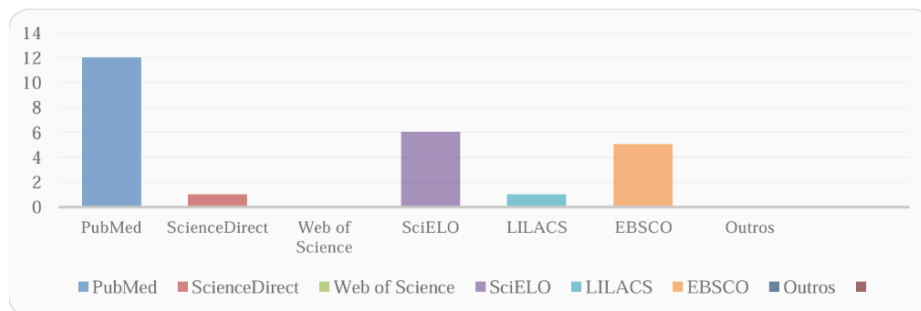
Figura 2 – Distribuição da amostra por ano de publicação



Fonte: Dados da pesquisa (2026).

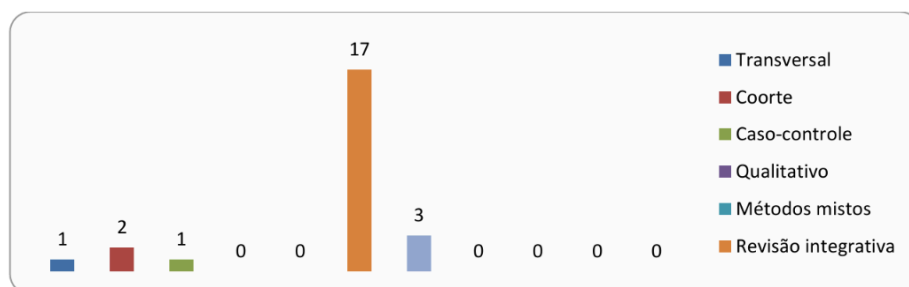
Observou-se predominância de estudos provenientes de bases indexadas internacionais, especialmente da PubMed, correspondente a 47,6% da amostra analisada, como mostrado na Figura 3. Quanto ao delineamento metodológico, houve maior frequência de estudos observacionais (71,4%), seguidos por revisões e outros delineamentos metodológicos, conforme evidenciado na Figura 4.

Figura 3 – Distribuição das bases indexadoras dos estudos incluídos na revisão integrativa



Fonte: dados da pesquisa (2026).

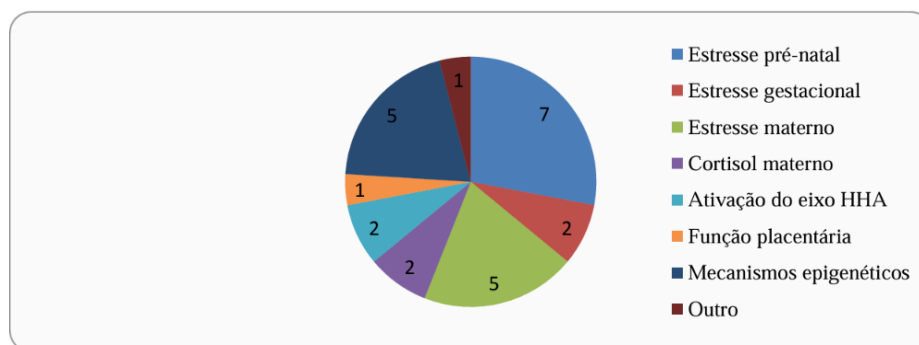
Figura 4 – Distribuição da amostra por tipo de estudo



Fonte: dados da pesquisa (2026).

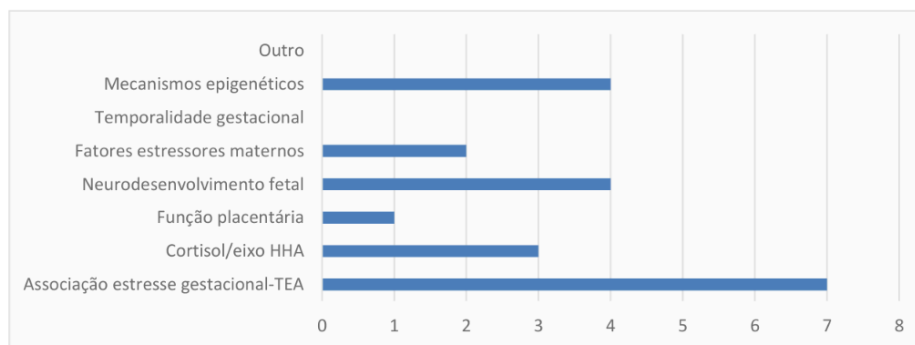
Em adição, os trabalhos incluídos para a síntese desta revisão, apresentaram, em sua maioria, pesquisas voltadas para o impacto do estresse sobre a gestação, definido a partir de questionários e entrevistas estruturadas, como ilustrado na Figura 5. A Figura 6 apresenta a distribuição da amostra quanto à sua categoria temática e principais focos de investigação.

Figura 5 – Distribuição dos objetos de estudo na amostra



Fonte: Dados da pesquisa (2026).

Figura 6 – Distribuição da amostra segundo categoria temática



Fonte: dados da pesquisa (2026).

Em relação ao período gestacional investigado, verificou-se forte concentração de estudos direcionados ao primeiro trimestre gestacional (85,7%), sugerindo maior interesse científico nas fases iniciais do desenvolvimento embrionário e fetal, especialmente no contexto da programação neurobiológica precoce. Um resumo desses dados é a mostrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização geral dos estudos incluídos

Variável	Categoria	n (%)
Período de publicação	2016–2025	21 (100,0)
Tipo de estudo	Observacionais	15 (71,4)
	Revisões	2 (9,5)
	Outros	4 (19,1)
Período gestacional	1º trimestre	18 (85,7)
	2º trimestre	2 (9,5)
	Múltiplos períodos	1 (4,8)
Nível de evidência	Alto	10 (47,6)
	Moderado	3 (14,3)
	Baixo	8 (38,1)

Fonte: Dados da pesquisa (2026).

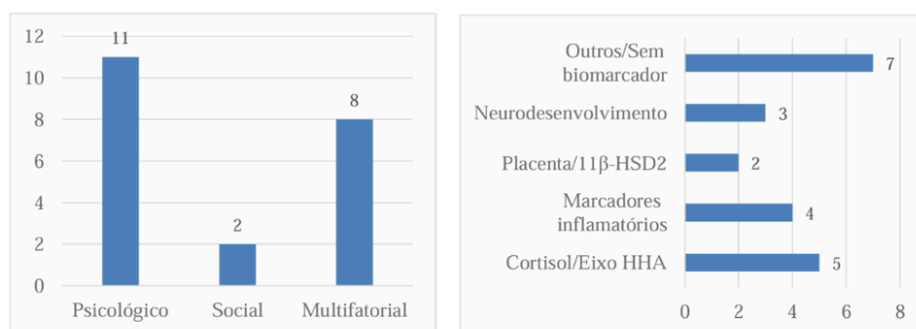
4.2. Distribuição dos Estressores Gestacionais, Biomarcadores e Desfechos

Os estressores gestacionais de natureza psicológica representaram a categoria mais frequente entre os estudos incluídos (52,4%), seguidos pelos estressores multifatoriais (38,1%), como mostrado nas Figura 7, indicando que a literatura recente tem investigado predominantemente os impactos emocionais e ambientais associados à gestação sobre o neurodesenvolvimento fetal.

Quanto aos biomarcadores investigados, observou-se frequência relevante de estudos envolvendo cortisol e mecanismos associados

ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (23,8%), seguidos por marcadores inflamatórios e alterações relacionadas à função placentária, como mostrado na Figura 8. Além disso, 76,2% dos estudos analisados apresentaram relação direta com mecanismos associados ao cortisol e/ou eixo HHA, como se vê na Figura 8, reforçando a centralidade desse eixo fisiopatológico na literatura sobre estresse gestacional e TEA.

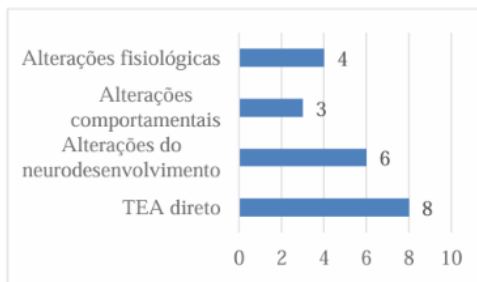
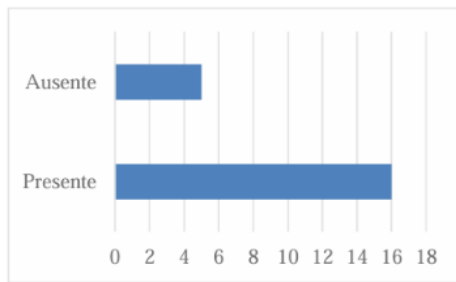
Figura 7 – Distribuição dos grupos de estressores gestacionais investigados nos estudos incluídos / **Figura 8** – Distribuição dos grupos de biomarcadores investigados nos estudos incluídos



Fonte: Dados da pesquisa (2026).

Em relação aos desfechos, verificou-se predominância de estudos avaliando diretamente o TEA (38,1%) e alterações relacionadas ao neurodesenvolvimento (28,6%), como mostrado nas Figuras 9 e 10, reforçando a relevância da programação fetal precoce como eixo central das investigações atuais.

Figura 9 – Presença de mecanismos relacionados ao cortisol/eixo HHA nos estudos incluídos / **Figura 10** – Distribuição dos desfechos relacionados ao neurodesenvolvimento e TEA nos estudos incluídos



Fonte: Dados da pesquisa (2026).

4.3. Associação Entre Estressores Gestacionais e Desfechos Neurobiológicos

A análise de contingência evidenciou associação estatisticamente significativa entre os tipos de estressores gestacionais e os desfechos observados nos estudos incluídos (Teste Exato de Fisher = 0,017), com tamanho de efeito moderado a forte (V de Cramér = 0,540), conforme se vê na Tabela 2.

Tabela 2 – Associação entre grupos de estressores gestacionais e desfechos relacionados ao neurodesenvolvimento e TEA.

Grupo de estressor gestacional	TEA direto n (%)	Neurodesenvolvimento n (%)	Alterações comportamentais n (%)	Alterações fisiológicas n (%)	Totais
Psicológico	4 (36,4)	6 (54,5)	0 (0,0)	1 (9,1)	11
Social	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	2
Multifatorial	4 (50,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (25,0)	8

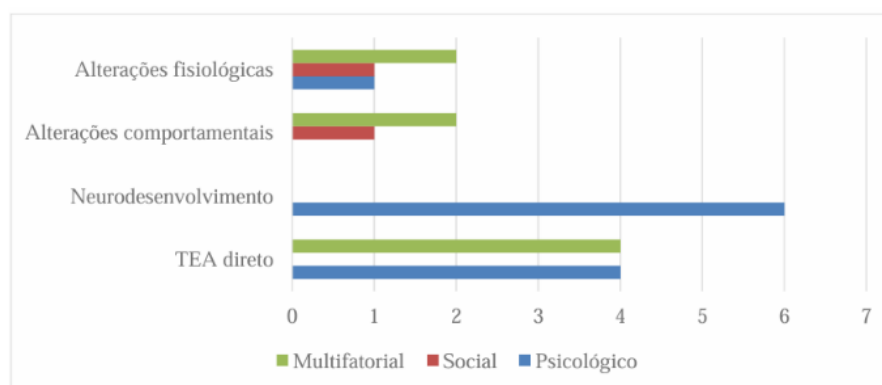
△ Esta tabela possui muitas colunas e foi cortada para impressão. Para visualizá-la completa, acesse o artigo original em: <https://revistatopicos.com.br/artigos/estresse-gestacional-materno-e-risco-de-transtorno-do-espectro-autista-uma-revisao-integrativa-dos-mecanismos-neurobiologicos-associados-ao-cortisol?noblockage>

Teste Exato de Fisher = 0,017; V de Cramér = 0,540.

Fonte: dados da pesquisa (2026).

Observou-se que estressores psicológicos apresentaram maior frequência de associação com desfechos relacionados diretamente ao TEA e alterações do neurodesenvolvimento, enquanto estressores multifatoriais demonstraram distribuição mais heterogênea entre alterações comportamentais e fisiológicas, como mostrado na Figura 11. Esses achados sugerem que diferentes formas de exposição gestacional ao estresse podem modular mecanismos neurobiológicos distintos durante o desenvolvimento fetal, contribuindo para alterações posteriores relacionadas ao espectro autista.

Figura 11 – Associação entre grupos de estressores gestacionais e desfechos relacionados ao neurodesenvolvimento e TEA



Fonte: Dados da pesquisa (2026).

4.4. Cortisol, Eixo HHA e Plausibilidade Fisiopatológica do TEA

A Tabela 3 mostra a análise envolvendo a presença de mecanismos relacionados ao cortisol/eixo HHA e a avaliação direta do TEA. Os dados demonstram tendência de associação moderada (V de Cramér = 0,362), embora sem significância estatística no teste exato de Fisher ($p = 0,149$).

Tabela 3 – Associação entre presença de mecanismos relacionados ao cortisol/eixo HHA e avaliação direta do TEA nos estudos incluídos

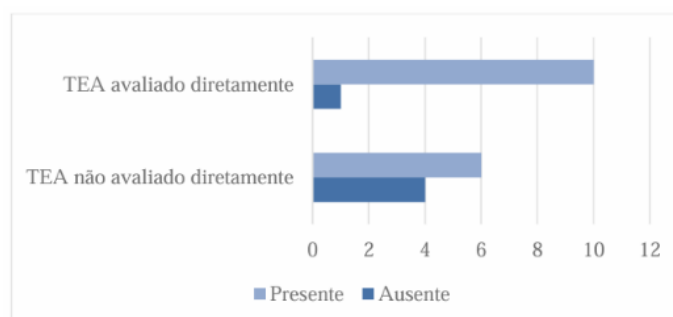
Presença de cortisol/eixo HHA	TEA não avaliado diretamente n (%)	TEA avaliado diretamente n (%)	Total
Ausente	4 (80,0)	1 (20,0)	5
Presente	6 (37,5)	10 (62,5)	16
Total	10 (47,6)	11 (52,4)	21

$\chi^2 = 2,76$; Teste Exato de Fisher = 0,149; V de Cramér = 0,362.

Fonte: dados da pesquisa (2026).

Apesar disso, observou-se que estudos envolvendo mecanismos associados ao cortisol apresentaram maior frequência de investigação direta do TEA, como mostrado na Figura 12, reforçando a hipótese de participação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal na programação neurobiológica fetal.

Figura 12 – Associação entre mecanismos relacionados ao cortisol/eixo HHA e avaliação direta do TEA



Fonte: dados da pesquisa (2026).

Esses resultados fortalecem a plausibilidade fisiopatológica de mecanismos hormonais e epigenéticos associados à exposição ao

estresse durante a gestação, especialmente no contexto da vulnerabilidade do neurodesenvolvimento fetal precoce.

4.5. Síntese Integrativa dos Mecanismos Fisiopatológicos

A síntese integrativa dos estudos permitiu identificar um modelo fisiopatológico convergente envolvendo estresse gestacional, ativação do eixo HHA, alterações placentárias, inflamação materna e desregulação neuroendócrina fetal. De maneira geral, os estudos sugerem que a exposição intrauterina ao estresse pode promover alterações persistentes em vias relacionadas ao neurodesenvolvimento, à resposta inflamatória e à modulação epigenética, potencialmente aumentando a susceptibilidade ao TEA em indivíduos geneticamente vulneráveis.

Observou-se ainda forte convergência entre os estudos quanto ao papel do cortisol como principal mediador biológico relacionado às alterações neurocomportamentais observadas em descendentes expostos ao estresse durante a gestação. Uma Síntese fisiopatológica integrativa da relação entre estresse gestacional e risco de transtorno do espectro autista é mostrada no Quadro 1.

Quadro 1 – Síntese fisiopatológica integrativa da relação entre estresse gestacional e risco de transtorno do espectro autista (TEA)

Estressor gestacional	Mecanismo fisiopatológico predominante	Biomarcador/Mediador	Alteração fetal observada	Relação potencial com TEA
Estresse psicológico materno	Ativação do eixo hipotálamo-	Cortisol materno e fetal	Alterações na neurogênes	Maior vulnerabilidade ao TEA e

	hipófise-adrenal (HHA)		e e plasticidade cerebral	alterações comportamentais
Ansiiedade e depressão gestacional	Desregulação neuroendócrina fetal	Cortisol, ACTH	Alterações na conectividade de neuronal	Alterações cognitivas e sociais relacionadas ao espectro autista
Estresse crônico gestacional	Inflamação sistêmica materna	Citocinas inflamatórias (IL-6, TNF- α)	Neuroinflamação fetal	Comprometimento do neurodesenvolvimento
Estressores multifatoriais	Alterações epigenéticas	Metilação gênica e miRNAs	Programação fetal alterada	Suscetibilidade de neuropsiquiátrica aumentada
Disfunção placentária associada ao estresse	Redução da barreira placentária ao cortisol	11 β -HSD2 placentária	Exposição fetal aumentada ao cortisol	Alterações persistentes do eixo HHA
Inflamação gestacional	Ativação imune materna	IL-1 β , IL-6, PCR	Alterações sinápticas e neuroimunes	Maior risco de alterações do espectro autista
Estresse social e ambiental	Desregulação neuroimunológica	Cortisol e citocinas	Alterações na maturação cerebral fetal	Alterações comportamentais e emocionais
Exposição prolongada ao cortisol	Alterações epigenéticas do SNC fetal	Cortisol	Alteração da expressão gênica neural	Vulnerabilidade ao TEA e transtornos do neurodesenvolvimento

Fonte: elaborado pelos autores com base nos estudos incluídos na revisão integrativa (2026).

4.6. Discussão dos Resultados

A análise dos estudos incluídos evidenciou concentração expressiva de publicações entre 2020 e 2025, demonstrando o crescimento recente do interesse científico pela influência dos fatores gestacionais sobre o neurodesenvolvimento infantil. Esse achado acompanha uma mudança paradigmática observada nas últimas décadas, na qual os transtornos do neurodesenvolvimento passaram a ser compreendidos sob uma perspectiva multifatorial, resultante da interação dinâmica entre predisposição genética e exposições ambientais precoces. Nesse contexto, embora a hereditariedade permaneça como um componente central na etiologia do Transtorno do Espectro Autista (TEA), tem-se observado crescente valorização dos fatores ambientais pré-natais como moduladores de processos biológicos críticos para a formação e organização do sistema nervoso em desenvolvimento (Lord *et al.*, 2018). De forma semelhante, evidências indicam que exposições gestacionais capazes de alterar o ambiente intrauterino podem influenciar trajetórias neurobiológicas associadas ao TEA, reforçando a relevância do período pré-natal como janela de vulnerabilidade para eventos capazes de impactar o desenvolvimento cerebral fetal (Estes e McAllister, 2016). Além disso, o aumento da produção científica observado nos anos subsequentes à pandemia de COVID-19 possivelmente reflete não apenas a ampliação das investigações sobre saúde mental materna, mas também o reconhecimento crescente de que condições de ansiedade, sofrimento psicológico e estresse vivenciadas durante a gestação podem repercutir sobre

diferentes dimensões do neurodesenvolvimento da prole (Van den Bergh *et al.*, 2020).

Outro resultado relevante foi a predominância de estudos observacionais, que representaram mais de dois terços da amostra analisada. Esse padrão é compatível com a natureza do fenômeno investigado, uma vez que a exposição ao estresse gestacional e seus potenciais efeitos sobre o desenvolvimento fetal não podem ser avaliados por meio de delineamentos experimentais controlados devido as limitações éticas evidentes. Nesse sentido, estudos observacionais prospectivos têm se consolidado como uma das principais estratégias metodológicas para investigar a influência das exposições pré-natais sobre o desenvolvimento neuropsicológico infantil, permitindo o acompanhamento longitudinal de fatores biológicos, emocionais e ambientais ao longo da gestação e dos primeiros anos de vida conforme discutido por Estes e McAllister (2016).

De maneira complementar, grandes coortes materno-infantis vêm contribuindo significativamente para a compreensão das repercussões de eventos estressores ocorridos durante a gravidez, fornecendo evidências consistentes acerca da associação entre condições maternas adversas e desfechos relacionados ao neurodesenvolvimento. Entretanto, embora esses delineamentos permitam identificar associações relevantes e biologicamente plausíveis, seus resultados devem ser interpretados com cautela, considerando a influência potencial de fatores de confusão, como predisposição genética familiar, características do ambiente pós-natal e condições socioeconômicas que podem atuar simultaneamente sobre os desfechos observados (Monk; Lugo-Candelas e Trumpff, 2019). Ainda assim, a predominância desse tipo

de estudo na literatura reforça a maturidade do campo de investigação e demonstra a existência de um corpo de evidências suficientemente consistente para sustentar a relevância científica da associação entre estresse gestacional e alterações do neurodesenvolvimento.

Entre os achados mais expressivos da presente revisão destaca-se a predominância de estudos voltados ao primeiro trimestre gestacional, período investigado em 85,7% das publicações incluídas. Tal resultado sugere um consenso crescente na literatura acerca da relevância dessa fase para o desenvolvimento fetal e o reconhecimento de que os eventos biológicos ocorridos nas primeiras semanas de gestação exercem influência determinante sobre a organização estrutural e funcional do sistema nervoso central (Lord *et al.*, 2018). Segundo Barr *et al* (2025), durante esse período, ocorrem processos fundamentais para a formação cerebral, incluindo neurulação, proliferação celular, diferenciação neuronal e estabelecimento inicial dos circuitos neurais, etapas altamente sensíveis a alterações hormonais, inflamatórias e ambientais.

Nesse contexto, evidências indicam que perturbações ocorridas durante essa janela crítica podem produzir repercussões duradouras sobre a arquitetura cerebral fetal e sobre mecanismos reguladores do neurodesenvolvimento (Bale *et al.*, 2010). Paralelamente, observa-se que a exposição precoce ao estresse materno está associada a alterações estruturais em regiões cerebrais relacionadas à cognição social, ao processamento emocional e à regulação comportamental, funções frequentemente comprometidas em indivíduos com TEA. Dessa forma, a elevada concentração de estudos direcionados ao primeiro trimestre reforça a hipótese de que a programação neurobiológica fetal ocorre de maneira particularmente sensível às

influências ambientais nesse período, tornando essa fase um alvo estratégico para ações preventivas e para futuras investigações sobre fatores de risco associados ao neurodesenvolvimento (Lautarescu; Craig e Glover, 2020).

No que se refere aos fatores desencadeadores de estresse, observou-se predomínio dos estressores psicológicos em relação aos demais grupos identificados. Esse resultado merece destaque, pois sugere que fatores emocionais maternos podem exercer influência tão relevante quanto condições biológicas tradicionalmente investigadas durante a gestação. Ansiedade, depressão, sofrimento psicológico, eventos traumáticos e estresse percebido têm sido consistentemente associados à ativação persistente do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, culminando em alterações hormonais capazes de modificar o ambiente intrauterino e influenciar processos essenciais do desenvolvimento fetal³. Nesse sentido, o sofrimento emocional materno não deve ser compreendido apenas como um fenômeno subjetivo, mas como uma condição biologicamente ativa, capaz de desencadear respostas neuroendócrinas mensuráveis tanto na mãe quanto no feto (O'Donnell e Meaney, 2017). Além disso, evidências demonstram que o estresse psicológico constitui uma das exposições gestacionais mais frequentemente relacionadas a alterações cognitivas, emocionais e comportamentais observadas posteriormente na infância (Glover; O'Connor e O'Donnell; 2018).

A predominância desses fatores na presente revisão reforça, portanto, a necessidade de ampliar a compreensão da saúde mental materna como componente essencial da assistência pré-natal, não apenas sob a perspectiva do bem-estar psicológico da gestante, mas

também como potencial fator modulador do desenvolvimento neurológico da prole (Glover; O'Connor e O'Donnell; 2018).

A análise estatística realizada demonstrou associação significativa entre os grupos de estressores gestacionais e os diferentes desfechos relacionados ao neurodesenvolvimento, evidenciada pelo Teste Exato de Fisher significativo e por um valor de V de Cramér indicativo de magnitude moderada a forte. Esse resultado representa um dos principais achados da presente revisão, uma vez que sugere que diferentes formas de exposição ao estresse durante a gestação não atuam de maneira homogênea sobre o desenvolvimento fetal, podendo desencadear repercussões neurológicas distintas. Tal observação é particularmente relevante por reforçar a hipótese de que a vulnerabilidade ao TEA e a outros desfechos do neurodesenvolvimento depende da presença do estressor e de suas características específicas, incluindo intensidade, duração, frequência e momento de ocorrência ao longo da gestação.

Nesse sentido, a literatura tem demonstrado que a resposta fetal ao estresse ocorre de maneira dinâmica e variável, sendo influenciada por múltiplos fatores biológicos e ambientais que modulam a adaptação intrauterina, como discutido por Van den Bergh *et al.* (2020). Além disso, evidências sugerem que diferentes categorias de adversidades maternas podem produzir repercussões específicas sobre aspectos cognitivos, emocionais e comportamentais da prole (Davis *et al.*, 2020). Dessa forma, a associação identificada na presente investigação fortalece a compreensão de que os efeitos do estresse gestacional sobre o neurodesenvolvimento resultam de mecanismos complexos e multifatoriais, envolvendo interação entre

fatores hormonais, imunológicos, epigenéticos e ambientais, e não de uma única via fisiopatológica isolada.

Ao analisar especificamente a distribuição dos desfechos observados, verificou-se que os estressores psicológicos apresentaram maior frequência de associação tanto com alterações do neurodesenvolvimento quanto com desfechos diretamente relacionados ao TEA. Esse resultado merece atenção especial, uma vez que sugere que experiências emocionais adversas vivenciadas pela gestante podem repercutir de maneira significativa sobre processos biológicos fundamentais para o desenvolvimento cerebral fetal. A ativação persistente dos sistemas neuroendócrinos relacionados à resposta ao estresse, especialmente do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, tem sido apontada como um dos principais mecanismos capazes de mediar essa associação. Evidências demonstram que a exposição fetal prolongada ao sofrimento psicológico materno se encontra associada a alterações cognitivas, emocionais e comportamentais observadas posteriormente na infância, particularmente em pessoas com maior susceptibilidade biológica ou genética (Beverdordf; Stevens e Jones, 2020). De forma semelhante, estudos como o de Lautarescu, Craig e Glover (2020) apontam que condições como ansiedade e depressão durante a gestação podem influenciar a conectividade cerebral fetal e interferir em trajetórias normais do neurodesenvolvimento.

Assim, o predomínio dos estressores psicológicos observado nesta revisão reforça a necessidade de reconhecer a saúde mental materna como componente central da assistência pré-natal, não apenas pela sua importância para o bem-estar da gestante, mas também pelo seu potencial impacto sobre a programação neurobiológica da prole.

A elevada frequência de mecanismos relacionados ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) identificada nos estudos analisados evidencia a centralidade dessa via fisiopatológica na compreensão da associação entre estresse gestacional e alterações do neurodesenvolvimento. Esse achado é particularmente relevante por demonstrar que, independentemente das diferenças metodológicas observadas entre os estudos incluídos, existe convergência consistente em torno da participação do eixo HHA como um dos principais mediadores biológicos da resposta fetal ao estresse (Van den Bergh *et al.*, 2020). O eixo HHA constitui o principal sistema responsável pela adaptação do organismo a estímulos adversos, promovendo a liberação de glicocorticoides e desencadeando respostas neuroendócrinas destinadas à manutenção da homeostase. Entretanto, durante a gestação, a ativação persistente desse sistema pode ultrapassar seu papel adaptativo e resultar em alterações duradouras na comunicação neuroendócrina entre mãe e feto, influenciando processos críticos do desenvolvimento cerebral (Zijlmans; Riksen-Walraven e de Weerth, 2021). Além disso, evidências sugerem que a hiperatividade prolongada do eixo HHA pode interferir em mecanismos relacionados à maturação cerebral, à plasticidade neuronal, à organização dos circuitos neurais e à regulação emocional, fatores intimamente associados ao neurodesenvolvimento saudável (Van den Bergh *et al.*, 2020). Dessa forma, a predominância desse mecanismo entre os estudos analisados fortalece a hipótese de que a programação fetal associada ao estresse ocorre, em grande parte, por meio de alterações neuroendócrinas capazes de modificar o ambiente intrauterino durante períodos críticos do desenvolvimento.

Entre os biomarcadores identificados na revisão, o cortisol destacou-se como o principal mediador biológico investigado, reforçando seu papel central na literatura contemporânea sobre programação fetal. Esse achado é coerente com a própria fisiologia do eixo HHA, uma vez que o cortisol representa o principal produto final dessa via e constitui um dos biomarcadores mais utilizados para avaliação da resposta ao estresse. Em condições fisiológicas, esse hormônio exerce funções essenciais para a maturação de órgãos fetais, diferenciação tecidual e adaptação metabólica ao ambiente intrauterino. Contudo, quando presente em concentrações elevadas e de forma prolongada, pode produzir efeitos potencialmente deletérios sobre estruturas cerebrais em desenvolvimento, especialmente durante períodos críticos da gestação. Evidências demonstram que níveis aumentados de cortisol materno estão associados a alterações na organização funcional de regiões cerebrais relacionadas à cognição social, ao processamento emocional e à regulação comportamental, funções frequentemente alteradas em indivíduos com transtornos do neurodesenvolvimento (O'Donnell e Meaney, 2017).

De forma semelhante, observa-se que exposições sustentadas aos glicocorticoides durante a vida intrauterina podem modificar trajetórias neurobiológicas associadas ao desenvolvimento cerebral e ao comportamento futuro, conforme demonstrado por Davis e Narayan (2020). Nesse contexto, a elevada frequência de estudos envolvendo cortisol observada nesta revisão parece refletir a disponibilidade desse biomarcador para investigação científica e, principalmente, o reconhecimento de sua relevância como elo biológico plausível entre a exposição gestacional ao estresse e o aumento da vulnerabilidade a desfechos neuropsiquiátricos na prole.

Embora a análise estatística envolvendo a presença de mecanismos relacionados ao cortisol e a avaliação direta do TEA não tenha alcançado significância estatística, observou-se um tamanho de efeito moderado, sugerindo uma tendência consistente de associação entre essas variáveis. Esse resultado deve ser interpretado de forma cautelosa e contextualizada, especialmente considerando a natureza da amostra analisada e a complexidade biológica do fenômeno investigado. A ausência de significância estatística não implica necessariamente ausência de relevância científica ou biológica, sobretudo em estudos com número reduzido de observações e elevada heterogeneidade metodológica. Nesse sentido, tem sido amplamente discutido que interpretações baseadas exclusivamente em valores de p podem conduzir a conclusões excessivamente simplificadas e potencialmente limitantes para a compreensão de fenômenos multifatoriais, como evidenciado por Wasserstein, Shirm e Lazar (2019). Além disso, o fato de os estudos que investigaram mecanismos relacionados ao eixo HHA apresentarem maior frequência de avaliação direta do TEA sugere que a literatura reconhece a plausibilidade biológica dessa associação, direcionando esforços crescentes para a compreensão dessa via fisiopatológica. Tal observação torna-se ainda mais relevante quando se considera que os efeitos do estresse pré-natal sobre o risco de TEA parecem resultar da interação simultânea entre fatores hormonais, imunológicos, genéticos e ambientais, dificultando a identificação de associações estatisticamente robustas quando cada mecanismo é analisado de forma isolada (Kinney; Barch e Chayka, 2022). Dessa maneira, os resultados encontrados não enfraquecem a hipótese investigada, mas reforçam a necessidade de abordagens integrativas capazes de contemplar a complexidade inerente ao neurodesenvolvimento humano.

Além dos mecanismos hormonais, os resultados também evidenciaram participação relevante de biomarcadores inflamatórios, reforçando o papel da ativação imune materna como componente complementar na fisiopatologia do TEA. Esse achado amplia a compreensão dos efeitos do estresse gestacional ao demonstrar que suas repercussões não se restringem à ativação neuroendócrina, envolvendo também alterações imunológicas capazes de modificar o ambiente intrauterino durante períodos críticos do desenvolvimento fetal (Bale *et al.*, 2010). Nas últimas décadas, evidências acumuladas têm demonstrado que processos inflamatórios maternos podem influenciar diretamente a maturação do sistema nervoso fetal, alterando mecanismos relacionados à neurogênese, migração neuronal e formação de circuitos neurais. Nesse contexto, citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa, destacam-se por sua capacidade de atravessar a interface materno-fetal e interferir em processos essenciais para o desenvolvimento cerebral adequado (Estes e McAllister, 2016). Adicionalmente, estudos têm observado associação entre níveis elevados desses marcadores inflamatórios durante a gestação e maior ocorrência de alterações neurocomportamentais na infância, reforçando a plausibilidade biológica dessa via fisiopatológica (Han *et al.*, 2021). Dessa forma, os achados da presente revisão sugerem que os efeitos do estresse gestacional provavelmente decorrem da interação entre mecanismos hormonais e imunológicos que atuam de maneira integrada e sinérgica sobre o desenvolvimento cerebral fetal, contribuindo para a compreensão de um modelo etiológico multifatorial do TEA.

Outro aspecto relevante evidenciado pela síntese integrativa dos estudos foi o papel da placenta como importante mediadora dos efeitos do estresse gestacional sobre o desenvolvimento fetal. Esse

achado amplia a compreensão dos mecanismos envolvidos na programação fetal ao demonstrar que a influência do estresse materno não depende exclusivamente da produção hormonal, mas também da capacidade da interface materno-fetal de regular a exposição do conceito a esses sinais biológicos. Entre os mecanismos descritos, destacou-se a participação da enzima placentária 11β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11β -HSD2), responsável pela conversão do cortisol biologicamente ativo em cortisona, reduzindo a exposição fetal aos glicocorticoides maternos. Evidências indicam que situações de estresse crônico podem reduzir a expressão dessa enzima, comprometendo a função protetora da placenta e favorecendo o aumento da passagem de cortisol para a circulação fetal (Jensen; Monk e Champagne, 2018).

Esse fenômeno possui relevância especial por ocorrer justamente durante períodos críticos do desenvolvimento cerebral, potencializando a exposição do feto a alterações hormonais capazes de influenciar processos neurobiológicos em longo prazo. Em consonância com esses achados, observa-se que alterações na função placentária estão associadas a modificações persistentes da regulação neuroendócrina da prole, reforçando o papel desse órgão como participante ativo da programação fetal (Räikkönen; Gissler e Kajantie, 2020). Dessa forma, a placenta não deve ser compreendida apenas como uma estrutura de troca entre mãe e feto, mas como um importante regulador biológico capaz de modular a intensidade, a duração e o impacto das exposições ambientais durante a gestação.

Além das alterações hormonais e placentárias, a síntese dos estudos revelou importante participação dos mecanismos epigenéticos na associação entre estresse gestacional e vulnerabilidade ao TEA. Esse

conjunto de evidências contribui para explicar como exposições ambientais transitórias ocorridas durante a gestação podem produzir efeitos duradouros sobre o neurodesenvolvimento, mesmo na ausência de alterações na sequência genética propriamente dita. As modificações epigenéticas compreendem alterações na regulação da expressão gênica sem modificação da sequência nucleotídica do DNA, incluindo processos como metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por microRNA's, mecanismos amplamente envolvidos na modulação do desenvolvimento cerebral (Barr *et al.*, 2025). Nesse contexto, evidências sugerem que a exposição intrauterina ao estresse pode induzir alterações persistentes em genes relacionados ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, à resposta ao estresse e à maturação do sistema nervoso central (Provenzi *et al.*, 2021). Adicionalmente, estudos demonstram que eventos estressantes ocorridos durante a gestação podem gerar assinaturas epigenéticas detectáveis anos após o nascimento, indicando que os efeitos das exposições pré-natais podem permanecer biologicamente registrados ao longo da vida (Cao-Lei *et al.*, 2020). Esses achados reforçam a hipótese de que o ambiente intrauterino exerce papel central na modulação das trajetórias do desenvolvimento humano, atuando como um importante elo entre exposições ambientais precoces e vulnerabilidades neurobiológicas observadas posteriormente.

A relevância dos mecanismos epigenéticos torna-se ainda mais evidente quando analisada em conjunto com as alterações observadas na expressão gênica do sistema nervoso central. Diversos estudos incluídos na revisão sugerem que a exposição fetal ao estresse pode interferir em processos regulatórios fundamentais para o desenvolvimento cerebral, influenciando a expressão de genes envolvidos na neurogênese, na migração neuronal, na

diferenciação celular e na formação de circuitos neurais complexos (Barr *et al.*, 2025; Davis *et al.*, 2020). Esse conjunto de evidências contribui para explicar como exposições ambientais ocorridas durante a gestação podem produzir efeitos persistentes mesmo após o nascimento, atuando sobre mecanismos moleculares capazes de modificar trajetórias do neurodesenvolvimento.

Nesse contexto, observa-se que níveis elevados de glicocorticoides durante períodos críticos da gestação podem alterar padrões de expressão gênica relacionados à plasticidade neuronal, à organização cortical e à maturação cerebral, ampliando a vulnerabilidade a alterações neurocomportamentais futuras (Bale *et al.*, 2010). Adicionalmente, alterações epigenéticas induzidas por fatores ambientais precoces têm sido associadas à modulação de genes envolvidos na comunicação neuronal, na transmissão sináptica e na regulação emocional, processos frequentemente implicados na fisiopatologia dos transtornos do neurodesenvolvimento (Kundakovic e Champagne, 2015). Dessa forma, os achados da presente revisão sugerem que os efeitos do estresse gestacional não decorrem exclusivamente da exposição hormonal direta, mas também de modificações moleculares persistentes capazes de influenciar a arquitetura funcional do cérebro em desenvolvimento.

A síntese fisiopatológica proposta pela presente revisão também permitiu identificar alterações relacionadas à conectividade neuronal e à maturação de vias cerebrais como elementos centrais para a compreensão da plausibilidade biológica da associação entre estresse gestacional e TEA. O desenvolvimento adequado das conexões neurais depende de uma sequência altamente coordenada de eventos celulares e moleculares que ocorrem ao

longo da gestação, sendo particularmente sensível às condições do ambiente intrauterino, como apontado por Lautarescu, Craig e Glover (2020). Evidências sugerem que exposições pré-natais adversas podem modificar a conectividade funcional de regiões cerebrais envolvidas na cognição social, na linguagem, no processamento emocional e em outras funções frequentemente comprometidas em pessoas com TEA. De forma complementar, alterações precoces nos mecanismos de plasticidade cerebral podem repercutir sobre habilidades cognitivas, comportamentais e adaptativas observadas posteriormente na infância (Van den Bergh *et al.*, 2020). Quando analisados em conjunto, os achados relacionados ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, ao cortisol, à inflamação materna, à função placentária e às modificações epigenéticas apontam para um modelo biológico integrado, no qual diferentes vias fisiopatológicas convergem para alterações da organização e da conectividade cerebral fetal. Nesse contexto, a presente revisão reforça a plausibilidade biológica de que a exposição prolongada ao estresse gestacional possa contribuir para modificações estruturais e funcionais compatíveis com fenótipos observados no espectro autista, especialmente em indivíduos com maior susceptibilidade biológica.

Ao integrar os diferentes mecanismos identificados, observa-se a construção de um modelo fisiopatológico convergente no qual o estresse gestacional desencadeia uma cascata de eventos biológicos envolvendo ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, aumento da produção de cortisol, alterações da função placentária, ativação imune materna, modificações epigenéticas e repercussões sobre o neurodesenvolvimento fetal. A convergência dessas diferentes vias reforça a consistência biológica dos achados observados e sugere que os efeitos do estresse durante a gestação não decorrem de um

mecanismo isolado, mas da interação dinâmica entre múltiplos sistemas regulatórios que atuam simultaneamente ao longo do desenvolvimento intrauterino (Bale *et al.*, 2010). Sob essa perspectiva, a presente revisão contribui para fortalecer a compreensão do TEA como uma condição complexa e multifatorial, cuja origem envolve a interação contínua entre fatores genéticos e influências ambientais precoces. Evidências indicam que alterações ocorridas durante períodos críticos do desenvolvimento podem modificar trajetórias neurobiológicas fundamentais para a organização cerebral e para o funcionamento comportamental futuro (Estes e McAllister, 2016). Entretanto, é importante destacar que os efeitos do estresse gestacional não devem ser interpretados sob uma perspectiva determinística, uma vez que a presença de exposições adversas não implica necessariamente o desenvolvimento do transtorno. Em vez disso, esses fatores parecem atuar como moduladores da susceptibilidade biológica, aumentando a vulnerabilidade a alterações do neurodesenvolvimento em indivíduos predispostos (Beverdorsf; Stevens e Jones, 2020). Dessa forma, os resultados desta revisão reforçam uma visão integrativa do TEA, baseada na interação dinâmica entre genética, ambiente e processos biológicos do desenvolvimento.

Apesar da consistência observada entre os mecanismos fisiopatológicos descritos, algumas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A principal delas refere-se à heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, que utilizaram diferentes instrumentos para avaliação do estresse materno, distintos biomarcadores biológicos e variados critérios para análise dos desfechos relacionados ao neurodesenvolvimento, dificultando comparações diretas entre os achados. Adicionalmente,

embora tenha sido observada tendência de associação entre mecanismos relacionados ao cortisol e avaliação direta do TEA, a ausência de significância estatística nessa análise específica sugere cautela na interpretação dos resultados e reforça a necessidade de investigações com maior poder analítico. Outro aspecto relevante refere-se ao número relativamente reduzido de estudos disponíveis para determinadas categorias de análise, condição que pode ter limitado a detecção de associações mais robustas.

Por outro lado, a identificação de padrões fisiopatológicos convergentes entre estudos conduzidos em diferentes contextos fortalece a plausibilidade biológica dos mecanismos descritos e confere consistência à síntese integrativa realizada. Por fim, destaca-se a escassez de pesquisas desenvolvidas em populações latino-americanas, especialmente no contexto brasileiro, evidenciando uma importante lacuna científica. Nesse sentido, futuros estudos prospectivos que considerem características sociodemográficas, ambientais e culturais específicas poderão contribuir para o refinamento dos modelos explicativos atualmente disponíveis e para o desenvolvimento de estratégias preventivas mais direcionadas no âmbito da saúde materno-infantil.

5. CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa permitiu compreender que a relação entre estresse gestacional materno e vulnerabilidade ao TEA não pode ser explicada por um único mecanismo biológico, mas por um conjunto de vias fisiopatológicas interdependentes que atuam durante períodos críticos do desenvolvimento fetal. Os resultados demonstraram que a exposição materna a diferentes formas de estresse encontra-se associada à ativação do eixo hipotálamo-

hipófise-adrenal, ao aumento da produção de cortisol, a alterações da função placentária, à ativação imune materna, a modificações epigenéticas e a repercussões sobre processos fundamentais do neurodesenvolvimento.

Além da síntese qualitativa das evidências, as análises quantitativas realizadas identificaram associação significativa entre grupos de estressores gestacionais e desfechos relacionados ao neurodesenvolvimento, reforçando a plausibilidade biológica da hipótese investigada. Embora a associação entre mecanismos relacionados ao cortisol e a avaliação direta do TEA não tenha alcançado significância estatística, observou-se tamanho de efeito moderado, sugerindo que essa relação merece investigação contínua em estudos futuros com maior poder analítico.

Os achados também evidenciaram a predominância dos estressores psicológicos como fatores potencialmente associados a alterações do neurodesenvolvimento, destacando a relevância da saúde mental materna como componente essencial da assistência pré-natal. Nesse contexto, estratégias voltadas à identificação precoce de fatores estressores, ao suporte psicossocial e ao acompanhamento psicológico durante a gestação podem representar importantes ferramentas para a promoção da saúde materno-infantil.

Apesar das limitações relacionadas à heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos e à escassez de pesquisas conduzidas em populações latino-americanas, a convergência observada entre os mecanismos fisiopatológicos descritos fortalece a consistência dos resultados obtidos. Dessa forma, a presente revisão contribui para ampliar a compreensão dos fatores ambientais envolvidos no neurodesenvolvimento e reforça a

necessidade de novas investigações capazes de integrar fatores genéticos, ambientais e biológicos em modelos explicativos mais abrangentes.

Por fim, os resultados sugerem que o estresse gestacional não deve ser compreendido apenas como uma condição emocional transitória da gravidez, mas como um fenômeno biologicamente ativo, capaz de influenciar processos fundamentais da programação fetal. Assim, investir na saúde mental da gestante representa não apenas uma estratégia de cuidado materno, mas também uma importante ação de promoção do desenvolvimento saudável das futuras gerações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALE, T. L.; BARAM, T. Z.; BROWN, A. S.; GOLDSTEIN, J. M.; INSEL, T. R.; MCCARTHY, M. M. *et al.* **Early life programming and neurodevelopmental disorders.** *Biological Psychiatry*, v. 68, n. 4, p. 314-319, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.028>. Acesso em: 02 mai. 2026.

BARKER, DAVID J. P. **The developmental origins of adult disease.** *Journal of the American College of Nutrition*, v. 23, n. 6, p. 588S-595S, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719428>. Acesso em: 21 mai. 2026.

BARR, E.; COMTOIS-CABANA, M.; COOPE, A.; COTÉ, S. M.; KOBOR, M. S.; KONWAR, C. *et al.* **Early-Life Adversity and Epigenetic Aging: Findings from a 17-Year Longitudinal Study.** *Biomolecules*, v. 15, n. 6, p. 887, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom15060887>. Acesso em: 05 mai. 2026.

BEVERSDORF, D. Q.; STEVENS, H. E.; JONES, K. L. **Prenatal stress, maternal immune dysregulation, and autism spectrum disorders.** *Frontiers in Psychiatry*, v. 11, p. 548, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00548>. Acesso em: 02 mai. 2026.

BÖLTE, S.; *et al.* **The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder.** *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 76, n. 7, p. 1275-1297, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2988-4>. Acesso em: 02 mai. 2026.

CAO-LEI, L. *et al.* **DNA methylation mediates the impact of prenatal maternal stress on child development.** *Clinical Epigenetics*, Londres, v. 12, n. 34, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00826-4>. Acesso em: 21 mai. 2026.

DAVIS, E. P.; *et al.* **Prenatal maternal stress, child cortical thickness, and adolescent depressive symptoms.** *Child Development*, v. 91, n. 2, p. e432-e450, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cdev.13203>. Acesso em: 29 mai. 2026.

DAVIS, E. P.; NARAYAN, A. J. **Pregnancy as a period of risk, adaptation, and resilience for mothers and infants.** *Development and Psychopathology*, v. 32, n. 5, p. 1625-1639, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0954579420001120>. Acesso em: 02 mai. 2026.

ESTES, M. L.; MCALLISTER, A. K. **Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders.** *Science*, v. 353, n. 6301, p. 772-777, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aag3194>. Acesso em: 08 mai. 2026.

GLOVER, V.; O'CONNOR, T. G.; O'DONNELL, K. **Prenatal stress and the programming of the HPA axis.** *Neuroscience*, v. 342, p. 3-13,

2018. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.02.036>. Acesso em: 02 mai.
2026.

HAN, V. X.; *et al.* **Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders.** *Translational Psychiatry*, v. 11, n. 1, p. 71, 2021. Disponível em:
<https://doi.org/10.1038/s41398-021-01157-2>. Acesso em: 21 mai. 2026.

JENSEN, C.; MONK, C.; CHAMPAGNE, F. A. **Epigenetic effects of prenatal stress on 11 β -HSD2 and fetal programming.** *Frontiers in Neuroendocrinology*, v. 49, p. 146-158, 2018. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.11.001>. Acesso em: 29 abr. 2026.

KINNEY, D. K.; BARCH, D. H.; CHAYKA, B. **Environmental risk factors for autism:** understanding complexity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 132, p. 1105-1117, 2022. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.021>. Acesso em: 21 mai. 2026.

KINNEY, D.K. *et al.* **Environmental risk factors for autism:** understanding complexity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Oxford, v. 132, p. 1105-1117, 2022. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.021>. Acesso em: 02 mai. 2026.

KUNDAKOVIC, M.; CHAMPAGNE, F. A. **Early-life experience, epigenetics, and developmental plasticity.** *Development and Psychopathology*, v. 27, n. 2, p. 419-434, 2015. Disponível em:
<https://doi.org/10.1017/S0954579415000088>. Acesso em: 02 mai. 2026.

LAUTARESCU, A.; CRAIG, M. C.; GLOVER, V. **Prenatal stress:** effects on fetal and child brain development. *International Review of*

Neurobiology, v. 150, p. 17-40, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.11.002>. Acesso em: 21 mai. 2026.

LORD, C.; *et al.* **Autism spectrum disorder.** The Lancet, v. 392, n. 10146, p. 508-520, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2). Acesso em: 29 abr. 2026.

MODABBERNIA, A.; VELTHORST, E.; REICHENBERG, A. **Environmental risk factors for autism:** an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. Molecular Autism, v. 8, n. 13, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>. Acesso em: 02 mai. 2026.

MONK, C.; LUGO-CANDELAS, C.; TRUMPPFF, C. **Prenatal developmental origins of future psychopathology:** mechanisms and pathways. Annual Review of Clinical Psychology, v. 15, p. 317-344, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095539>. Acesso em: 29 mai. 2026.

O'DONNELL, K. J.; MEANEY, M. J. **Fetal origins of mental health:** the developmental origins of health and disease hypothesis. American Journal of Psychiatry, v. 174, n. 4, p. 319-328, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16020138>. Acesso em: 05 mai. 2026.

PROVENZI, L.; *et al.* **Synthesis of epigenetic mechanisms linking prenatal stress and neurodevelopment.** Neuroscience and Biobehavioral Reviews, v. 129, p. 403-417, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.018>. Acesso em: 02 mai. 2026.

RÄIKKÖNEN, K.; GISSLER, M.; KAJANTIE, E. **Associations between maternal stress, placental function and offspring neurodevelopment.** Psychoneuroendocrinology, v. 117, p. 104684, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104684>. Acesso em: 05 mai. 2026.

THAPAR, A.; COOPER, M.; RUTTER, M. **Neurodevelopmental disorders.** The Lancet Psychiatry, v. 4, n. 4, p. 339-346, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30376-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30376-5). Acesso em: 03 mai. 2026.

VAN DEN BERGH, B. R. H.; *et al.* **Prenatal developmental origins of behavior and mental health:** the influence of maternal stress in pregnancy. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, v. 117, p. 26-64, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.003>. Acesso em: 29 abr. 2026.

WASSERSTEIN, R. L.; SCHIRM, A. L.; LAZAR, N. A. **Moving to a world beyond “p < 0.05”.** The American Statistician, v. 73, supl. 1, p. 1-19, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00031305.2019.1583913>. Acesso em: 29 mai. 2026.

ZEIDAN, J.; *et al.* **Global prevalence of autism:** a systematic review update. Autism Research, v. 15, n. 5, p. 778-790, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aur.2696>. Acesso em: 29 mai. 2026.

ZIJLMANS, M. A. C.; RIKSEN-WALRAVEN, J. M.; DE WEERTH, C. **Associations between maternal prenatal cortisol concentrations and child outcomes.** Psychoneuroendocrinology, v. 129, p. 105244, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105244>. Acesso em: 29 mai. 2026.

¹ Discente do Curso Superior de Medicina da Afya Centro Universitário São João del Rei. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

² Discente do Curso Superior de Medicina da Afya Centro Universitário São João del Rei. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

³ Docente do Curso Superior de Medicina da Afya Centro Universitário São João del Rei. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁴ Docente do Curso Superior de Medicina da Afya Centro Universitário São João del Rei. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)