Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

# Estresse materno gestacional: reprogramação epigenética do eixo HHA e alterações neurocomportamentais na prole

Gestational maternal stress: epigenetic reprogramming of the HPA axis and neurobehavioral alterations in the offspring

Estrés materno gestacional: reprogramación epigenética del eje HHA y alteraciones neuroconductuales en la descendencia

Victória Pereira Frutuoso[1], Beatriz Peres Bini[2], Milena da Silva Nino[3], Sofia Corso Grandi[3], Rayanna Soares Schmitz[4], Júlia Karoline Viana Fabi[5], Maria Júlia Biazon Alves[5], Maria Beatriz Bernardi Faulin Bauer[6].

**RESUMO**

**Objetivo:** Compreender como o estresse materno durante a gestação influencia em modificações epigenéticas no eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) e suas repercussões no desenvolvimento psicológico da prole. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida conforme as diretrizes PRISMA e a estratégia PICO. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed e Portal de Periódicos CAPES, utilizando filtros de acesso aberto e artigos publicados nos últimos 10 anos. Foram incluídos ensaios clínicos e estudos observacionais que analisaram a metilação de genes fetais associada ao estresse materno gestacional e seus desfechos psicológicos no binômio mãe-bebê. **Resultados:** O estresse gestacional esteve associado a alterações epigenéticas em genes relacionados ao eixo HHA, especialmente NR3C1 e HSD11B2, comprometendo mecanismos placentários de proteção fetal e favorecendo maior exposição ao cortisol materno. Como consequência, observou-se predisposição da prole à hiper-reatividade hormonal, déficits de memória de trabalho, vulnerabilidade cognitiva e alterações comportamentais, variando conforme a janela gestacional de exposição e o sexo biológico fetal. **Considerações finais:** O estresse materno durante a gestação promove alterações epigenéticas capazes de impactar negativamente o neurodesenvolvimento fetal, evidenciando a necessidade de estratégias multiprofissionais voltadas à redução do estresse gestacional e à promoção da saúde mental materna e infantil.

**Palavras-chave:** Sistema hipotálamo-hipofisário, Epigenética, Desenvolvimento fetal, Neurodesenvolvimento, Saúde mental.

**ABSTRACT**

**Objective:** To understand how maternal stress during pregnancy influences epigenetic modifications in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis and its repercussions on the psychological development of the

[1] Centro Universitário do Maranhão (CEUMA), São Luiz – MA.
[2] Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente – SP.
[3] Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul – RS.
[4] Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI), Campus Santiago – RS.
[5] Universidade de Marília (UNIMAR), Marília – SP.
[6] Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Jaú – SP.

**SUBMETIDO EM: 6/2026** | **ACEITO EM: 7/2026** | **PUBLICADO EM: 8/2026**

offspring. **Methods:** This is an integrative literature review conducted according to PRISMA guidelines and the PICO strategy. Searches were performed in the PubMed and CAPES Journal Portal databases using open-access filters and articles published within the last 10 years. Clinical trials and observational studies analyzing fetal gene methylation associated with maternal gestational stress and its psychological outcomes in the mother-infant dyad were included. **Results:** Gestational stress was associated with epigenetic alterations in genes related to the HPA axis, especially NR3C1 and HSD11B2, impairing placental fetal protection mechanisms and promoting greater exposure to maternal cortisol. As a consequence, offspring showed a predisposition to hormonal hyperreactivity, working memory deficits, cognitive vulnerability, and behavioral changes, varying according to the gestational window of exposure and fetal biological sex. **Final considerations:** Maternal stress during pregnancy promotes epigenetic alterations capable of negatively impacting fetal neurodevelopment, highlighting the need for multidisciplinary strategies aimed at reducing gestational stress and promoting maternal and child mental health.

**Keywords:** Hypothalamic-pituitary system, Epigenetics, Fetal development, Neurodevelopment, Mental health.

**RESUMEN**

**Objetivo:** Comprender cómo el estrés materno durante la gestación influye en modificaciones epigenéticas en el eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) y sus repercusiones en el desarrollo psicológico de la descendencia. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de la literatura, realizada según las directrices PRISMA y la estrategia PICO. Las búsquedas se llevaron a cabo en PubMed y Portal de Periódicos CAPES, utilizando filtros de acceso abierto y publicaciones de los últimos 10 años. Se incluyeron estudios que analizaron la metilación de genes fetales asociada al estrés materno gestacional y sus desenlaces psicológicos en el binomio madre-bebé. **Resultados:** El estrés gestacional se asoció con alteraciones epigenéticas en genes relacionados con el eje HHA, especialmente NR3C1 y HSD11B2, comprometiendo mecanismos placentarios de protección fetal y favoreciendo mayor exposición al cortisol materno. Como consecuencia, se observó predisposición de la descendencia a hiperreactividad hormonal, déficits cognitivos y alteraciones conductuales, variables según la ventana gestacional de exposición y el sexo biológico fetal. **Consideraciones finales:** El estrés materno durante la gestación promueve alteraciones epigenéticas con impacto negativo en el neurodesarrollo fetal, evidenciando la necesidad de estrategias multiprofesionales dirigidas a reducir el estrés gestacional y promover la salud mental materno-infantil.

**Palabras clave:** Sistema hipotálamo-hipofisario, Epigenética, Desarrollo fetal, Neurodesarrollo, Salud mental.

## INTRODUÇÃO

A gestação é um período de intensa adaptação materno-fetal, e entende-se que o comportamento materno interfere em diversos aspectos do desenvolvimento da prole, tanto positivamente quanto negativamente. No entanto, algumas variáveis são incontroláveis. Nos estudos realizados nas duas últimas décadas, fomenta-se a associação de variáveis que desencadeiam emoções negativas durante a gestação com o desenvolvimento de desfechos fetais adversos (VAN DEN BERGH BR, et al., 2005). Tais variáveis podem ser das mais comuns, como a carga laboral intensa, o divórcio e a troca de residências, como também acontecimentos repentinos e extenuantes como o luto e as catástrofes naturais, podendo levar a alterações neurocomportamentais, como o autismo e o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (RONALD A, et al., 2011). Colocando em vista as diversas variáveis ambientais e comportamentais associadas à propulsão do estresse materno, salienta-se a possível influência do estresse na saúde fetal durante a gestação e posterior desenvolvimento infantil (RONALD A, et al., 2011).

Além disso, há evidências que mostram a influência dos contingentes ambientais na vida adulta dos filhos, como o modelo de alimentação, a composição corporal durante o gravidez e após o parto, corroborando com a “Hipótese de Barker” na origem das doenças da vida adulta (CALKINS K E DEVASKAR SU, 2011; ARGENTIERI MA, et al., 2017). Proles de mães expostas a altos níveis de estresse durante o período gestacional possuem maior probabilidade de desencadeamento de problemas comportamentais e

emocionais (RONALD A, et al., 2011). Além de ser fator de risco para transtornos de início tardio, como a esquizofrenia (FÖCKING M, et al, 2019).

Os genes responsáveis pela regulação do estresse social e ambiental incluem os do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), e a desregulação de glicocorticoides aparece como variável importante na compreensão da origem de doenças (MOISIADIS VG E MATTHEWS SG, 2014). Investigar a metilação dos genes do eixo HHA se torna necessário para entender a etiologia de tais doenças, e pode ser uma forma de detectar potenciais tratamentos para as patologias associadas como transtorno do estresse pós-traumático, depressão e transtorno de personalidade borderline (ARGENTIERI MA, et al., 2017)

Diante do contexto, busca-se compreender como o estresse materno durante a gestação influencia em modificações epigenéticas e as suas repercussões no desenvolvimento psicológico da prole. Compreender os impactos psíquicos, sociais e biológicos que implicam o estresse durante a gravidez faz possível identificar e desenvolver intervenções interdisciplinares que visam minimizam os danos da exposição do estresse para a gestante e o bebê. Desse modo, a realização desse estudo se respalda na necessidade de ampliar a discussão da abordagem sobre estresse materno e suas implicações genéticas e ambientais na qualidade de vida, e possui o intuito de produzir conhecimentos que possam contribuir no desenvolvimento desse campo de pesquisa, fornecendo informação e reflexões.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que foi conduzida de acordo com as diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Todas as etapas previstas, incluindo a formulação da pergunta de pesquisa, critérios de elegibilidade, estratégia de busca, seleção dos estudos, extração e análise dos dados, foram descritas detalhadamente no presente estudo na seção de materiais e métodos.

### Pergunta de pesquisa

Para estruturação da pergunta de pesquisa foi utilizada a estratégia PICO (acrônimo para population, intervention, comparison e outcomes) apresentada no **Quadro 1**, que levou a construção da seguinte pergunta norteadora: Como o estresse materno durante a gestação influencia modificações epigenéticas em genes do eixo HHA e quais são suas repercussões no desenvolvimento psicológico da prole?

**Quadro 1 -** Definição dos termos para estruturação da pergunta de pesquisa pelo acrônimo PICO.

| | |
|---|---|
| **P - População** | Prole (fetos, recém-nascidos e crianças) |
| **I - Intervenção/ exposição** | Exposição ao estresse materno durante a gestação |
| **C- Comparador** | Ausência ou baixos níveis de estresse materno |
| **O – Outcome (desfecho)** | Modificações epigenéticas em genes do eixo HHA e desfechos de saúde mental na prole |

**Fonte:** Frutuoso VP, et al., 2026.

### Estratégia de busca

Inicialmente, foi realizada consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), para conhecimento dos descritores universais, bem como a tradução dos termos para o inglês contidos no Medical Subject Headings (MeSH), sendo selecionados os descritores: “prenatal stress”; epigenetics”; “epi genomics”; “HPA axis”; “hypothalamic pituitary adrenal axis”; “offspring” e “fetus”.

Após a seleção dos termos de busca, foi construída a seguinte estratégia de busca utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR”: (prenatal stress) AND (epigenetics OR epi genomics) AND ((HPA axis) OR (hypothalamic pituitary adrenal axis)) AND ((offspring) OR (fetus)).

Para busca, foram consideradas a bases de dados do United States National Library of Medicine – PubMed e Portal de periódico Capes. Na base de dados do PubMed foram aplicados os filtros “free full text” e “last 10 years”. No Portal de periódico Capes o filtro “acesso aberto” foi aplicado.

Adicionalmente, foi empregada a estratégia de snowballing (busca reversa), por meio da análise das listas de referências dos estudos incluídos, com o objetivo de identificar artigos potencialmente relevantes não recuperados pela estratégia de busca inicial, considerando possíveis limitações na seleção de descritores, indexação nas bases de dados ou sensibilidade da estratégia adotada. Os estudos identificados por essa estratégia foram submetidos aos mesmos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

**Critérios de seleção**

Foram incluídos artigos delineados como ensaio clínico e ensaio clínico randomizado, além de estudos observacionais, retrospectivos e de coorte, sendo excluídos artigos de revisões da literatura, relatos e séries de caso, teses e livros. Ademais, outros critérios de inclusão foram a existência de dados acerca da metilação de genes fetais através do monitoramento do estresse materno durante a gestação, além da análise psicológica do binômio mãe-bebê.

Dois avaliadores realizaram o processo de seleção dos artigos, de forma independente, a fim de realizar uma seleção mais eficaz. Esse processo foi realizado em duas etapas, sendo, na primeira, a seleção dos artigos pela leitura dos títulos e resumos, na segunda fase foi realizada a seleção dos artigos após a leitura dos textos completos para extração dos dados. Não foram utilizadas ferramentas de automação, sendo todas as exclusões realizadas manualmente.

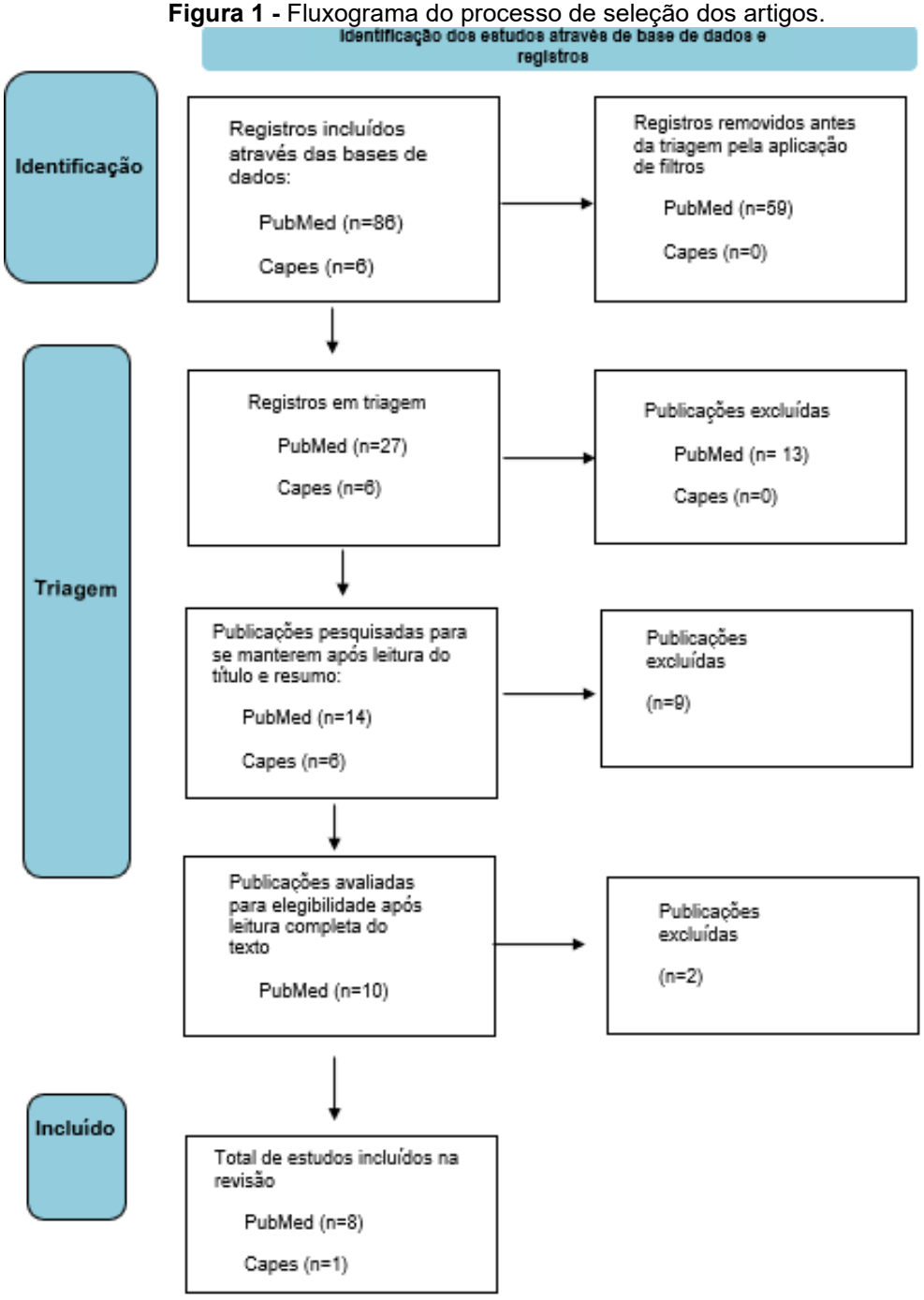
**Extração de dados e apresentação dos resultados**

Para extração dos dados foram consideradas informações sobre: autor (es); título; ano de publicação; características da amostra; desenho do estudo; desfecho e dados estatísticos para o desfecho de interesse para cada grupo intervenção/ exposição e comparador/controle. Esses dados foram apresentados de forma descritiva (**Quadro 2**).

## RESULTADOS

O processo de seleção, inclusão e exclusão dos estudos está demonstrado na **Figura 1** através da adaptação do fluxograma PRISMA. Ademais, além dos 9 artigos selecionados pela aplicação das estratégias de busca nas bases de dados, recorreu-se a uma estratégia denominada *snowball* com o intuito de enriquecer a sessão de resultados e posterior discussão do trabalho. Nesse processo, foram adicionados outros 4 artigos, resultando em 13 trabalhos utilizados para análise e construção do **Quadro 2** e 3.

**Figura 1 -** Fluxograma do processo de seleção dos artigos.




**Fonte:** Frutuoso VP, et al., 2026.
**Nota:** Elaboração com base no protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Foram extraídos resultados primários e secundários. Os resultados primários abrangem o perfil genético do eixo HHA fetal. Além disso, foram extraídos resultados secundários relacionados aos desfechos puramente psicológicos materno-fetais.

**Quadro 2 -** Caracterização dos estudos.

| Nº | Citação | Desenho de estudo | Amostra | Comparador |
|---|---|---|---|---|
| 1 | JONES K, et al., 2025 | Estudo de coorte | 661 díades mãe–filho.<br>Baixo a médio estresse percebido: 596<br><br>Alto estresse percebido: 65 | Níveis de estresse percebido durante a gestação |
| 2 | WANG R, et al., 2022 | Caso-controle | 176 participantes<br>Pacientes expostos a terremotos N=100<br>Pacientes não expostos N=76 | Pacientes gestantes não expostas a eventos de abalo sísmicos |
| 3 | ZHANG W, et al., 2018 | Estudo de coorte | 275 díades mãe-bebê:<br>Não expostas: 181<br>Exposição 1° trimestre: 66<br>Exposição 2°/ 3° trimestre: 28 | Gestantes não expostas a traumas durante a gestação. Gestantes expostas em diferentes trimestres gestacionais |
| 4 | FRANSQUET PD, et al., 2022 | Estudo de coorte. | 118 crianças<br>TEPT materno pré-natal: 85<br>Sem TEPT pré-natal: 33 | Crianças sem relatos de TEPT pré-natal |
| 5 | REID BM, et al., 2024 | Estudo de coorte | 117 pares mãe-bebê saudáveis, 7 recém-nascidos saudáveis de famílias socioeconômicas, raciais e etnicamente diversas. | Metilação de leptina na placenta e os níveis de cortisol em recém-nascidos. |
| 6 | AZIZI N, et al., 2019 | Estudo experimental controlado. | Ratos machos e fêmeas, expostos ou não a estresse predatório.<br>Machos:<br>Exposto N=12<br>Não expostos N=12<br>Fêmeas:<br>Expostas N=24<br>Não expostas N=24 | Ratos machos e fêmeas não expostos à estresse predatório |
| 7 | VANGEEL EB, et al., 2017 | Estudo de coorte | 170 mulheres com alto nível educacional de 6 a 12 semanas de gestação.<br>Coleta de sangue de cordão umbilical: N=80<br>Genoma: N=45 | Não se aplica |
| 8 | FARAJI J, et al., 2025 | Estudo Experimental pré-clínico, longitudinal e transgeracional | Quatro gerações de ratos Long-Evans, machos e fêmeas (n = 330 no total) | Descendentes de mães não expostas ao estresse |
| 9 | LIU MY, et al., 2023 | Estudo experimental translacional | Modelos animais (camundongos) expostos ao estresse prénatal | Prole não exposta ao estresse pré-natal |
| 10 | IRWIN JL, et al., 2020 | Estudo experimental e longitudinal prospectivo | 152 díades mãe–bebê (47,4% meninas) | Grupo controle de mães sem depressão |
| 11 | BAILEY NA, et al., 2024 | Estudo longitudinal prospectivo e observacional | 124 díades mãe–bebê. | Não se aplica |
| 12 | OSBORN ES, et al., 2018 | Estudo longitudinal prospectivo | 106 mulheres (49 com Transtorno Depressivo Maior e 57 controles saudáveis) | Mulheres saudáveis |
| 13 | LEVENDOSKY AA, et al., 2025 | Estudo longitudinal prospectivo | 396 gestantes entre 15 e 41 semanas de gestação avaliação semanal (15ª à 41ª semana) e aprendizado de máquina. | Não se aplica |

**Nota:** IGF2: Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 2; MEST: transcrito específico do mesoderma; PEG10: gene 10 expresso pelo pai; TEPT: transtorno de estresse pós-traumático.
**Fonte:** Frutuoso VP, et al., 2026.

**Quadro 2 -** Extração dos resultados.

| Nº | Exposição | Desfechos genéticos | Desfechos psicológicos |
|---|---|---|---|
| 1 | Estresse durante a gestação (uso de álcool, tabaco e sintomas depressivos) | Alterações no DNA dos genes NR3C1 e FKBP5, mais evidentes em recém-nascidos do sexo feminino | Alterações no eixo HHA, aumentando risco de problemas emocionais e comportamentais |
| 2 | Exposição ao estresse sísmico durante a gravidez | Aumento da metilação de NR3C1 (P = 0,000), mais evidente no 2º trimestre (P = 0,044) | Pior desempenho cognitivo e de memória de trabalho; baixo rendimento em BVMT-R (P = 0,004) e HVLT-R (P = 0,019) |
| 3 | Exposição à Supertempestade Sandy | Alterações em genes placentários do eixo HPA: ↑ CRHBP, ↓ DYRK1A, ↓ HSD11B1, ↓ HSD11B2 e ↓ MAOB | Redução de MAOB associada a alterações no desenvolvimento cerebral, transtornos de humor, impulsividade e doenças neurodegenerativas |
| 4 | TEPT materno após tortura e/ou violência sexual | Metilação em genes do eixo HPA: NR3C1, NR3C2, HSD11B1, HSD11B2, MAOA e MAOB | Maior risco de distúrbios psiquiátricos na prole |
| 5 | Sem exposição específica | Metilação do gene LEP associada à maior resposta hormonal ao estresse neonatal | Alterações na resposta ao estresse e no comportamento neonatal |
| 6 | Estresse pré-concepcional materno e/ou paterno | Alterações epigenéticas herdáveis em óvulos e espermatozoides | Maior vulnerabilidade a déficits cognitivos e comportamentais |
| 7 | Estresse materno durante a gestação | Alterações em múltiplos loci relacionados ao eixo HPA, incluindo NR3C1 e locus GABBR1 | Maior vulnerabilidade a distúrbios emocionais e comportamentais |
| 8 | Estresse materno pré-natal com efeitos transgeracionais | Programação epigenética transgeracional dependente do sexo | Machos: hiperatividade do eixo HHA; fêmeas: maior vulnerabilidade neuroimunológica, ansiedade e depressão |
| 9 | Estresse pré-natal | Alterações epigenéticas no hipocampo: ↓ TERT, ↑ CRF, ↑ CORT e ↑ ACTH | Aumento de comportamentos ansiosos/depressivos |
| 10 | Níveis elevados de cortisol materno pré-natal | Programação fetal do eixo HHA/HPA mediada pelo cortisol materno | Hiper-reatividade ao estresse em lactentes aos 6 e 12 meses |
| 11 | Níveis de cortisol e DHEA no cabelo materno | DHEA pode modular a enzima 11β-HSD2 e reduzir impacto do cortisol fetal | ↑ DHEA associado à reatividade positiva; ↑ cortisol associado à reatividade negativa |
| 12 | Transtorno Depressivo Maior materno | ↑ IL-6, TNF-α, VEGF e alterações no ritmo do cortisol | Comprometimento neurocomportamental e hiper-reatividade ao estresse |
| 13 | Estresse materno semanal durante a gestação | Diferenças sexuais na regulação da enzima 11β-HSD | Meninas: maior sensibilidade no meio da gestação; meninos: no final da gestação |

**Notas:** HHA/HPA: eixo hipotálamo–hipófise–adrenal; NR3C1: gene do receptor de glicocorticoide; FKBP5: proteína ligadora FK506 5; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test–Revised; HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test–Revised; CRHBP: proteína ligadora do hormônio liberador de corticotrofina; DYRK1A: dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A; HSD11B1: 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1; HSD11B2: 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2; MAOA: monoamina oxidase A; MAOB: monoamina oxidase B; TEPT: transtorno de estresse pós-traumático; LEP: leptina; TERT: transcriptase reversa da telomerase; CRF: fator liberador de corticotrofina; CORT: corticosterona; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; GR: receptor de glicocorticoide; MR: receptor mineralocorticoide; DHEA: desidroepiandrosterona; IL-1β: interleucina 1 beta; IL-6: interleucina 6; IL-10: interleucina 10; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; NBAS: Neonatal Behavioral Assessment Scale; GABBR1: receptor B do ácido gama-aminobutírico 1.
**Fonte:** Frutuoso VP, et al., 2026.

## DISCUSSÃO

### Estresse pré-natal e programação fetal

Os estudos analisados evidenciam que o estresse materno durante a gestação não deve ser compreendido apenas como uma exposição psicológica transitória, mas como um fator biológico capaz de modular a programação fetal por vias neuroendócrinas, epigenéticas, imunológicas e comportamentais. De modo geral, os achados convergem para a hipótese de que alterações no ambiente intrauterino podem influenciar a reatividade ao estresse da prole desde os primeiros meses de vida e, em modelos animais, até mesmo em gerações subsequentes.

As anormalidades na metilação do DNA podem levar a diversos desfechos. A modificação nas histonas e recrutamento de DNA Metiltransferase (DMNMT), envolvendo genes como IGH2, relacionado a proteção imunológica; H19 ao equilíbrio do crescimento do feto e a transmissão adequada de nutrientes da placenta ao feto; MEST ao crescimento intrauterino, alterações no peso logo ao nascimento; e PEG10, que é crucial para o desenvolvimento placentário.

A menor expressão desse quarteto de genes resulta em consequências para o desenvolvimento fetal, como tamanho fetal comprometido, ou até comprometimento cognitivo. Ressalta-se também a relação nutricional com os defeitos na metilação, especialmente deficiências de betaína, colina, folato, metionina, vitaminas B6, B12 e ácido fólico (ARGYRAKI M, et al., 2019).

### Janela gestacional crítica e momento da exposição

Além das alterações epigenéticas gerais, alguns estudos investigaram especificamente genes relacionados à modulação do eixo HHA e ao impacto do momento gestacional na vulnerabilidade fetal.

Podem ocorrer consequências ainda mais comprometedoras no desenvolvimento fetal quando há eventos traumáticos no início gestacional, como o analisado no estudo de Wang, em que indivíduos que passaram por tragédia ambiental, como o terremoto, no início da gestação tiveram mais consequências quando comparados aos que passaram por tal trauma ao final do período gestacional devido ao período de formação e desenvolvimento cerebral fetal, tornando-o mais suscetível e sensível aos altos níveis de cortisol materno (WANG R, et al., 2022). O estudo que correlacionou o TEPT com as alterações na expressão placentária de genes do eixo HHA e de genes relacionados ao neurodesenvolvimento em gestantes pós o incidente da supertempestade o Ciclone Sandy – EUA, corroboram com a ideia de que o início gestacional somado a um trauma poderá ser maior produtor de alterações no HHA que o final da gestação.

Ao comparar 3 grupos,(controle, nascidos de mães expostas a terremotos no segundo e terceiro trimestre gestacionais), verificou-se que o grupo exposto no segundo trimestre apresentou maiores valores de metilação do gene NR3C1, que exacerbou o eixo HHA ao reduzir a expressão do receptor de glicocorticoide. Além disso, isso dá-se ao fato de intenso desenvolvimento neuronal nessa fase, potencializando a reposta do feto ao estresse e contribuindo para o desenvolvimento neurocomportamental alterado (TALGE NM, et al., 2007). O desfecho também se relacionou ao déficit da memória de trabalho ao avaliar o desempenho e a memória visuoespacial na vida adulta, com menor pontuação comparado ao grupo de gestantes afetadas no terceiro trimestre gestacional (WANG R, et al., 2022).

Níveis da expressão gênica do gene HSD11B2, codificador de enzima protetora fetal contra o cortisol materno excessivo foram analisados. Os dados demonstraram maior redução da expressão do gene no período gestacional inicial ($p = 0,043$) e menor redução nos períodos intermediário e tardio ($p < 0,001$) em comparação ao grupo controle, sendo que reduções mais precoces estiveram associadas a maiores prejuízos ao desenvolvimento fetal (ZHANG W, et al., 2018).

Por fim, o gene MAOB estava reduzido naqueles que foram expostos ao TEPT no início da gestação ($p <0,001$) comparado aos não expostos. Tal gene exerce função no desenvolvimento fetal e modula a proteção placentária contra o cortisol excessivo materno, sua deficiência compromete o desenvolvimento metabólico neurológico fetal e de neurotransmissores, resultando em alterações no desenvolvimento cerebral, incluindo maior risco a transtornos de humor, impulsividade e doenças neurodegenerativas (ZHANG W, et al., 2018).

**Epigenética do eixo HHA e cortisol**

Observou-se a correlação entre pontos específicos de ilhas CpGs, em quatro genes específicos e os níveis aumentados de cortisol em filhos de mães que passaram por estresse pós-traumático (TEPT) durante o período de pré-natal. Foi constatado que a metilação ocorreu de forma alterada em quatro genes específicos, que se relacionam com processos cognitivos e formação de sinapses, controle do ciclo celular e regulação da degradação de proteínas associadas à inflamação crônica. Já o gene CHD4 cg00986889 tem ação regulatória sobre outros genes. O mais associado aos níveis de cortisol da prole com exposição descrita é o CCDC174 cg15920527. Este mesmo estudo aponta que os CpGs destes genes atuam no eixo HHA, e demonstra a correlação com maiores níveis de cortisol e metilações dos genes em filhos de mães que passaram por TEPT durante período gestacional (FRANSQUET PD, et al., 2022).

Outro gene evidenciado nesse estudo foi o BDNF que fisiologicamente tem sua sinalização interrompida indiretamente pela inibição dos receptores de glicocorticoides decorrentes da presença do cortisol elevado, quando tal gene tem sua expressão prejudicada resulta em problemas no controle do feedback negativo do cortisol traduzindo em predisposição a desajustes no funcionamento cerebral. Tal estudo ainda, apresenta dados sobre a metilação do gene NR3C1, relacionando os níveis altos de cortisol com alterações de transcrição. O gene responsável por codificar o receptor de glicocorticoides pode ter sua atuação bloqueada ao interagir com o cortisol em excesso, assim a resposta do estresse se mantém contínua (FRANSQUET PD, et al., 2022).

**Modelos animais e transmissão transgeracional e diferenças sexo-específicas da vulnerabilidade biológica**

Em estudo realizado com prole de ratos cujos progenitores foram expostos a situações estressoras por período prolongado antes do acasalamento, observou-se nos filhotes comportamento ansioso evidente, indicando que fatores estressores ativam o eixo HHA e promovem alterações epigenéticas associadas a modificações neurocognitivas e comportamentais. Esses achados foram verificados em machos e fêmeas submetidos ao estresse, por meio da análise de amostras sanguíneas com foco nas concentrações de corticosterona em ratos adultos de ambos os grupos (AZIZI N, et al., 2019).

Níveis aumentados de corticosterona mostraram-se proporcionalmente semelhantes tanto nos grupos em que apenas um dos progenitores foi exposto ao estresse quanto no grupo em que ambos passaram pela situação estressora. Concluiu-se que a exposição de apenas um dos pais ao estresse no período pré-gestacional já é suficiente para promover elevação da corticosterona e, consequentemente, desencadear alterações epigenéticas importantes, gerando modificações na expressão gênica cerebral e resultando em comportamento ansioso na prole.

Assim, pode-se supor, a partir dos resultados desse estudo e extrapolando-os para o contexto humano, que anormalidades neurocomportamentais relacionadas à reprogramação das respostas do eixo HHA podem refletir a modulação de aspectos genéticos e epigenéticos herdados de apenas um dos genitores, mesmo no período pré-concepcional, aumentando a vulnerabilidade cognitivo-comportamental da prole.

Faraji J, et al. (2025) ampliam essa discussão ao demonstrar que os efeitos do estresse materno podem ultrapassar a geração diretamente exposta, manifestando-se em descendentes F3 de ratos Long-Evans. O estudo mostrou que o estresse gestacional ancestral induziu respostas biocomportamentais dependentes do sexo: machos F3 apresentaram hiperatividade do eixo HHA, níveis elevados de corticosterona e maior reatividade neuroendócrina, respondendo por meio de desregulação hormonal; enquanto as fêmeas F3 demonstraram maior sensibilidade neuroimunológica e comportamental, com um perfil pró-inflamatório (aumento de citocinas como IL-1β e IL-10) e maior vulnerabilidade neuroimunológica, com severa redução da exploração e aumento de sintomas de ansiedade e depressão. Esses achados indicam que a vulnerabilidade ao estresse não pode ser explicada exclusivamente pela corticosterona ou pela hiperatividade do eixo HHA, pois mecanismos imunológicos, epigenéticos e sexo-específicos também participam da formação dos fenótipos observados.

Esse padrão é corroborado por Azizi N, et al. (2019), cujos dados em modelos animais mostram que o estresse pré-concepcional materno e/ou paterno ativa o eixo HHA e afeta óvulos e espermatozoides, promovendo alterações epigenéticas potencialmente herdáveis. Na prole desses animais, as fêmeas mostraram-se mais afetadas pela exposição ao estresse paterno, enquanto os machos apresentaram maior impacto quando a exposição ocorreu via estresse materno.

No estudo de Vangeel EB, et al. (2017), o estresse materno altera a metilação em múltiplos sítios do genoma, com destaque para o gene GABBR1, que codifica uma subunidade do receptor GABA-B, principalmente em recém-nascidos do sexo masculino. Além disso, a metilação deste gene no sangue do cordão umbilical foi associada à resposta de cortisol infantil após vacinação de rotina aos quatro meses de idade.

Os achados de Levendosky AA, et al. (2025) reforçam o impacto de janelas sensíveis diferentes conforme o sexo: para a reatividade do eixo HHA, as semanas 20 e 29 foram relevantes para meninas, enquanto a semana 37 foi relevante para meninos; para o temperamento difícil, foram observadas janelas na metade e no final da gestação em meninas e um período mais amplo, da metade ao final da gestação, em meninos. O rigor científico incluiu a imputação múltipla para tratar dados faltantes e o controle de variáveis como o ritmo circadiano e a alimentação infantil. Os autores destacam que trajetórias neurais distintas explicam por que diferentes sistemas fetais possuem janelas de vulnerabilidade variadas. Concluiu-se que o estresse pré-natal não afeta o feto de forma uniforme, exigindo uma análise cronológica rigorosa.

**Reatividade do eixo HHA e mecanismos neuroendócrinos**

De forma complementar, Irwin JL, et al. (2020) acompanhou 152 díades mãe–bebê e mensurou o cortisol materno em cinco momentos da gestação, permitindo analisar a trajetória hormonal ao longo do período pré-natal, relacionando com a resposta de cortisol infantil frente a um estímulo doloroso, avaliado por vacinação aos seis e doze meses. Os resultados indicaram que a exposição fetal a maiores concentrações de cortisol materno esteve associada a uma resposta mais intensa do eixo HHA infantil, sustentando a ideia de que o cortisol materno atua como um sinal biológico de programação fetal. Como o hipocampo é responsável pelo feedback negativo do eixo HHA, sua sensibilidade reduzida resulta em um sistema de resposta ao estresse mais reativo e persistente após o nascimento, elevando a vulnerabilidade a transtornos metabólicos e psicopatologias ao longo da vida. Consequentemente, o bebê nasce com um sistema de alerta “recalibrado” para operar em níveis mais altos, resultando em picos de cortisol mais intensos e duradouros aos 6 e 12 meses,.

Bailey NA, et al. (2024) acrescentam uma dimensão importante a esse modelo ao demonstrar que o DHEA atua como sinal biológico relevante na programação fetal. No estudo, os níveis de DHEA e cortisol foram medidos em cabelo materno no início e no final da gestação, e a reatividade emocional dos lactentes foi avaliada aos seis meses.

Os achados indicaram que níveis mais elevados de DHEA materno, tanto no início quanto no final da gestação, foram associados a maior reatividade emocional positiva infantil, enquanto o cortisol materno no final da gestação foi associado a maior reatividade emocional negativa. Além disso, a associação entre cortisol e reatividade emocional negativa ocorreu principalmente quando os níveis de DHEA eram baixos, sugerindo que o DHEA pode modular o impacto do cortisol sobre o desenvolvimento emocional.

Ademais, entende-se que limitações podem interferir na extrapolação dos resultados. O uso de plataformas gratuitas e o não acesso a artigos pagos acaba por excluir evidências valiosas do presente estudo, o qual se concentrou na análise do estresse gestacional com influência no eixo HHA.

No entanto, entende-se que diversas podem ser as formas de reprogramação epigenética, e, dessa forma, mais estudos que explorem a alteração extra eixo seriam de grande adição para o raciocínio clínico voltado para a mulher gestante. Ainda assim, esse trabalho contribui para  a justificativa de um acompanhamento especializado da saúde mental no pré-natal e puerpério, corroborando com a iniciativa da avaliação do paciente na esfera biopsicossocial, além da possibilidade de prevenir doenças e transtornos futuros na prole.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão evidenciou que o estresse materno durante a gestação constitui um potente modulador biológico do desenvolvimento fetal, ultrapassando a esfera puramente psicológica ao promover alterações epigenéticas significativas. Observou-se que a exposição a fatores estressores está associada à modificação da expressão e da metilação de genes relacionados ao eixo HHA, especialmente NR3C1 e HSD11B2, comprometendo mecanismos protetores placentários, permitindo a exposição fetal excessiva ao cortisol materno. Como consequência, ocorrem alterações na regulação neuroendócrina e na sensibilidade aos glicocorticoides, predispondo a prole a déficits cognitivos, alterações emocionais e maior vulnerabilidade ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos ao longo da vida, além de prejuízos em funções cognitivas, memória de trabalho e regulação emocional. Outro aspecto relevante identificado refere-se à influência do período gestacional da exposição e do sexo biológico fetal como moduladores dos efeitos do estresse. Evidenciou-se que determinados períodos da gestação, especialmente nas fases iniciais e no segundo trimestre, apresentam janelas críticas de maior suscetibilidade ao insulto ambiental. Além disso, meninos e meninas reagem de maneiras distintas frente à adversidade intrauterina, tanto em relação à reatividade do eixo HHA, quanto às manifestações comportamentais e emocionais observadas na infância. Por fim, conclui-se que a compreensão dos mecanismos epigenéticos associados ao estresse gestacional possui relevante implicação clínica e preventiva, uma vez que evidencia a importância de intervenções multiprofissionais precoces voltadas à promoção da saúde mental materna. O fortalecimento de políticas públicas de assistência psicológica e suporte psicossocial durante a gestação pode representar uma estratégia fundamental para reduzir impactos neurobiológicos e comportamentais na prole, contribuindo para melhores desfechos em saúde ao longo das gerações.

## REFERÊNCIAS


1. ARGENTIERI MA, et al. Epigenetic pathways in human disease: the impact of DNA methylation on stress-related pathogenesis and current challenges in biomarker development. EBioMedicine, 2017; 18: 327-350.
2. ARGYRAKI M, et al. In-utero stress and mode of conception: impact on regulation of imprinted genes, fetal development and future health. Human Reproduction Update, 2019; 25(6): 777-801.
3. AZIZI N, et al. Parental pre-conception stress status and risk for anxiety in rat offspring: specific and sex-dependent maternal and paternal effects. Stress, 2019; 22(5): 619-631.
4. BAILEY NA, et al. DHEA: a neglected biological signal that may affect fetal and child development. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2024; 65(9): 1145-1155.
5. CALKINS K, et al. Fetal origins of adult disease. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care, 2011; 41(6): 158-176.
6. FARAJI J, et al. Sex-dependent biobehavioural responses to transgenerational maternal stress: evidence of stress resilience and vulnerability in the F3 generation. Environmental Epigenetics, 2025; 11(1): dvaf031.
7. FÖCKING M, et al. Epigenetic factors in schizophrenia: mechanisms and experimental approaches. Molecular Neuropsychiatry, 2019; 5(1): 6-12.
8. FRANSQUET PD, et al. DNA methylation in blood cells is associated with cortisol levels in offspring of mothers who had prenatal post-traumatic stress disorder. Stress and Health, 2022; 38(4): 755-766.
9. IRWIN JL, et al. Maternal prenatal cortisol programs the infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Psychoneuroendocrinology, 2021; 125: 105106.
10. JONES K, et al. Association between maternal perceived stress during pregnancy and offspring DNA methylation changes in HPA axis genes at birth in the ECHO Consortium. Environmental Epigenetics, 2025; 11(1): dvaf024.
11. LEVENDOSKY AA, et al. Pinpointing the timing of prenatal stress associated with infant biobehavioral reactivity. Psychoneuroendocrinology, 2025; 173: 107368.

12. LIU MY, et al. Prenatal stress modulates HPA axis homeostasis of offspring through dentate TERT independently of glucocorticoids receptor. Molecular Psychiatry, 2023; 28: 1383-1395.
13. MOISIADIS VG, et al. Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. Nature Reviews Endocrinology, 2014; 10(7): 391-402.
14. OSBORNE S, et al. Antenatal depression programs cortisol stress reactivity in offspring through increased maternal inflammation and cortisol in pregnancy: The Psychiatry Research and Motherhood - Depression (PRAM-D) Study. Psychoneuroendocrinology, 2018; 98: 211-221.
15. REID BM, et al. Placenta DNA methylation levels of the promoter region of the leptin receptor gene are associated with infant cortisol. Psychoneuroendocrinology, 2023; 153: 106119.
16. RONALD A, et al. Prenatal maternal stress associated with ADHD and autistic traits in early childhood. Frontiers in Psychology, 2011; 1: 223.
17. TALGE NM, et al. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2007; 48(3-4): 245-261.
18. VAN DEN BERGH BR, et al. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2005; 29(2): 237-258.
19. VANGEEL EB, et al. Newborn genome-wide DNA methylation in association with pregnancy anxiety reveals a potential role for GABBR1. Clinical Epigenetics, 2017; 9: 107.
20. WANG R, et al. Prenatal earthquake stress exposure in different gestational trimesters is associated with methylation changes in the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and long-term working memory in adulthood. Translational Psychiatry, 2022; 12(1): 176.
21. ZHANG W, et al. Timing of prenatal exposure to trauma and altered placental expressions of hypothalamic-pituitary-adrenal axis genes and genes driving neurodevelopment. Journal of Neuroendocrinology, 2018; 30(4): e12581.