A INTERFERÊNCIA DOS NÍVEIS ELEVADOS DE CORTISOL NO DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

THE INTERFERENCE OF HIGH LEVELS OF CORTISOL IN THE DEVELOPMENT OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Larissa de Paiva Santos

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi - campus São José dos Campos

Endereço: Av. Dep. Benedito Matarazzo, 6070 - Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP, 12230-002

E-mail: laripaiva.biomed@gmail.com

Thalita do Nascimento Cardoso

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi - campus São José dos Campos

Endereço: Av. Dep. Benedito Matarazzo, 6070 - Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP, 12230-002

E-mail: Thcardoso22@outlook.com

Nayara Ferreira do Carmo

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi - campus São José dos Campos

Endereço: Av. Dep. Benedito Matarazzo, 6070 - Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP, 12230-002

E-mail: nnayara@outlook.com

Flaviane de Souza Brito

Mestrado em Ciências Biológicas, Especialista em Gestão de Pessoas e Graduada em Biomedicina

Universidade Anhembi Morumbi - campus São José dos Campos

Fundação Universitária Vida Cristã

Endereço: Av. Dep. Benedito Matarazzo, 6070 - Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP, 12230-002

Endereço: Estrada Radialista Percy Lacerda, Estr. Mun. do Pinhão do Borba, Bairro - n* 1000, Pindamonhangaba - SP, 12412-825

Flaviane.brito@ulife.com.br

RESUMO

A hiperglicemia é uma condição definida como níveis elevados de glicose sérica. É considerado um estado fisiológico após um período pós-prandial ou mesmo durante o jejum com o objetivo de atender às necessidades sistêmicas. A captação ou liberação dessa molécula para a corrente sanguínea é feita pelas células pancreáticas beta e alfa, responsáveis pela síntese de insulina e glucagon, respectivamente. Quando o equilíbrio dessa molécula é interrompido e a hiperglicemia se torna crônica, podem ocorrer disfunções da insulina, causando uma condição conhecida como Diabetes Mellitus. Um subtipo de diabetes é o Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), que é um problema de saúde pública, representando 90% de todos os casos de diabetes durante a gravidez. Essa alta porcentagem é causada por múltiplos fatores, como obesidade, histórico familiar, idade avançada na gravidez e estresse. A perturbação da homeostase, muitas vezes causada por situações cotidianas, é considerada como estresse. Para reverter esse quadro, o sistema nervoso desencadeia uma série de reações cujo principal hormônio liberado é o cortisol, considerado hiperglicemiante, causando aumento dos níveis séricos de glicose. Em situações não estressantes, o equilíbrio da homeostase é alcançado, porém, quando essa condição se torna crônica, a resposta fisiológica é exacerbada, causando uma disfunção do estado hiperglicêmico. Este trabalho correlaciona a presença de altos níveis de cortisol ligados ao desenvolvimento de DMG.

Palavras-chaves: Diabetes *Mellitus* Gestacional. Cortisol. Estresse.

ABSTRACT

Hyperglycemia is a condition defined as elevated serum glucose levels in the blood. It is considered a physiological state after a postprandial period or even during fasting with the goal to meet systemic needs. Capturing or releasing this molecule to the bloodstream is done by alfa and beta pancreatic cells, responsible for the synthesis of insulin and glucagon, respectively. When the balance of these molecules is disrupted and hyperglycemia becomes chronic, insulin dysfunctions may occur, causing a condition known as Diabetes Mellitus. A subtype of diabetes is Gestational Diabetes Mellitus (GDM), which is a public health problem, representing 90% of all diabetes cases during pregnancy. This high percentage is caused by multiple factors such as obesity, family history, advanced pregnancy age and stress. The disturbance of the homeostasis, many times caused by daily situations, is considered as stress. In order to revert this condition, the nervous system triggers a series of reactions which the main hormone released is cortisol, considered hyperglicemiant, causing an increase in serum glucose levels. In non-stressful situations, the homeostasis balance is achieved, however, when this condition becomes chronic, the physiological response is exacerbated, causing a dysfunction of the hyperglicemic state. This paper correlates the presence of high levels of cortisol linked to the development of GDM.

Keyword: Gestational Diabetes *Mellitus*. Cortisol. Stress.

1 INTRODUÇÃO

A hiperglicemia é categorizada pelo aumento de glicose sérica, para controlar essa elevação, o pâncreas, uma glândula endócrina e exócrina, sintetiza e secreta insulina, uma proteína com função hormonal responsável por conduzir a glicose para o interior das células, principalmente células musculares e hepáticas. (HARREITER; RODEN, 2019. MOLINA, 2021) Porém, em situações em que há hiperglicemia crônica, ou seja, elevadas concentrações de glicose sanguínea por longos períodos, podem ocorrer disfunções na produção ou na atividade insulínica, impedindo ou dificultando a diminuição do quadro hiperglicêmico, resultando em casos de Diabetes. (HARREITER; RODEN, 2019)

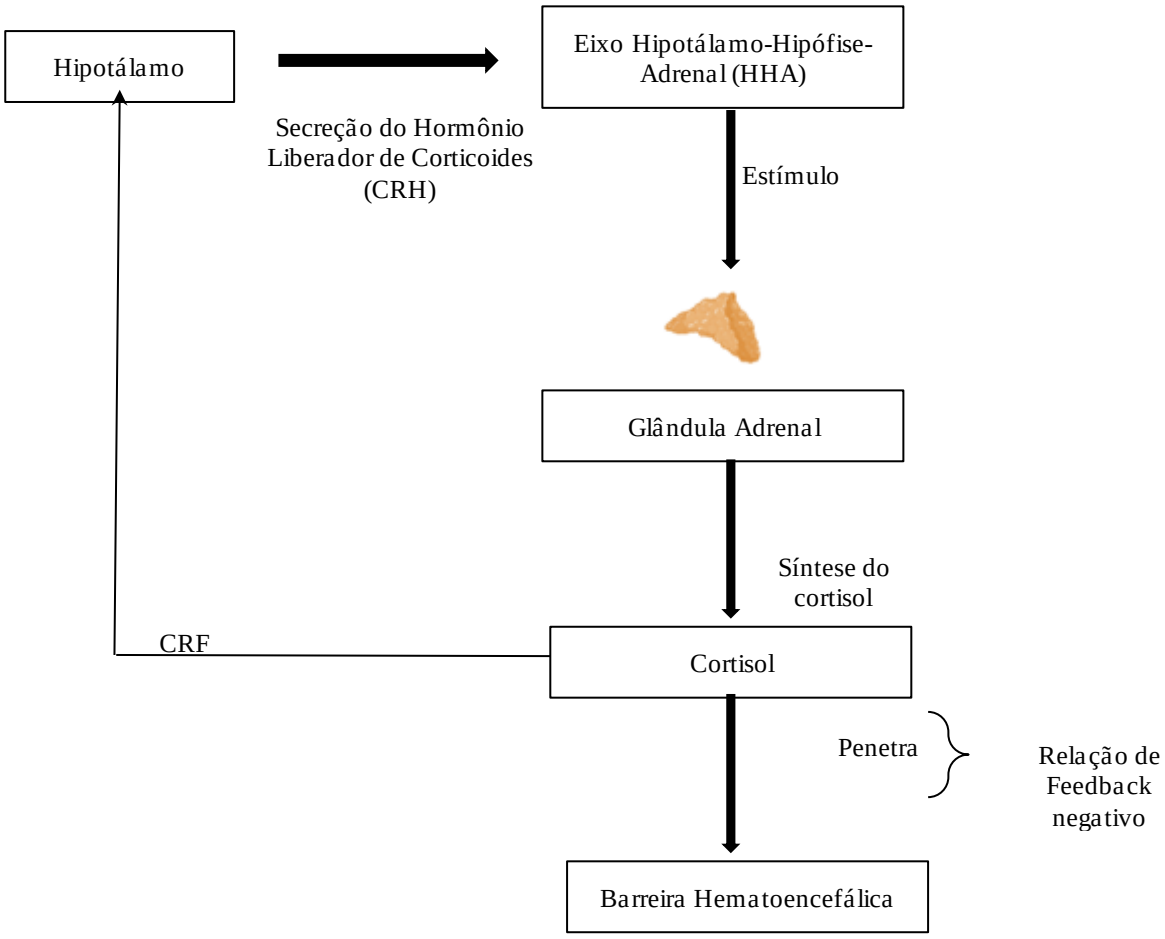
A Diabetes Mellitus (DM) é categorizada pela hiperglicemia, essa condição pode ser classificada em: Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) onde há menor liberação de insulina pelas células beta pancreáticas devido à destruição dessas pelo sistema imunológico, caracterizando uma doença auto imune, Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) respectivo à resistência insulínica, ocasionada pela diminuição da atividade da insulina e Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), a qual é definida como uma disfunção metabólica ocasionada durante a gestação onde o pâncreas não é capaz de suprir a intolerância insulínica gerada ao longo do estado gravídico proporcionando a elevação exacerbada da glicose sérica. (HARREITER; RODEN, 2019. PLOWS et al., 2018) Segundo Alesi et al. (2021), a DMG costuma ser identificada por volta da 24° a 28° semana de gestação através do exame oral de tolerância à glicose, essa condição metabólica possui diversas causas como obesidade, histórico familiar de diabetes, idade materna avançada e estresse.

O estresse é definido como uma resposta fisiológica e individual de cada sujeito, ele ocorre perante a qualquer agente estressor, como: expectativa sobre um novo cargo profissional, rotina de trabalho, estudos intensivos, mudanças de hábitos e por vezes até mesmo a presença de barulhos contínuos, os quais podem vir a causar perturbação da homeostase. (SILVERTHORN, 2017. GARBELINI et. al, 2022.) A homeostase é caracterizada como mecanismo para manutenção vital, mantendo os sistemas corporais em equilíbrio fisiológico, entretanto a depender do tempo de exposição ao estímulo estressor essa resposta acontece de maneira exacerbada e pode levar a quadros de cronicidade, sendo esse estado definido como estímulo que se propaga por mais de seis meses. (MEDEIROS, 2018)

Para conservar o estado basal fisiológico, o sistema nervoso autônomo, o qual é responsável pela manutenção do equilíbrio homeostático, desencadeia uma reação na glândula supra renal promovendo a inibição de insulina, síntese de glucagon e secreta de hormônios corticosteróides, sendo o principal o cortisol, estimulando assim, o aumento de glicose sérica. (MEDEIROS, 2018)

O cortisol é um hormônio glicocorticóide produzido pela zona fasciculada da glândula suprarrenal, a qual é responsável pela produção de hormônios adrenocorticais e esteróides, sendo o cortisol o predominante nos seres humanos. O Fator de Liberação de Corticotrofina (CRH), é responsável pelo estímulo do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) que levará a secreção do cortisol, sendo estes estimulados por estresse físico, dor, hiperglicemia etc. Ao ocorrer a elevação do cortisol na corrente sanguínea, simultaneamente este irá inibir a secreção de CRH, evitando que seus valores fiquem mais altos do que o ideal. (SILVERTHORN, 2017) Quando ocorre o rompimento do controle dos níveis de cortisol, que seriam responsáveis pela cura, ou imunidade, o indivíduo entrará em um estado patológico, conforme apresentado na figura 1. (WHITHAM et al., 2020)

Figura 1: Fisiologia do Cortisol



Fonte: AUTORES (2023)

Durante a gestação, é comum observar níveis mais elevados de cortisol em comparação às mulheres não grávidas, isso ocorre normalmente durante o terceiro trimestre, promovendo o aumento de glicose sérica com o intuito de conduzir essa molécula para o feto, através da placenta, proporcionando o crescimento fetal. (PLOWS et al., 2018) No entanto, pode haver elevação dos níveis de cortisol acima do esperado ocasionado por um quadro crônico de estresse, o qual leva a gestante a buscar alimentos mais palatáveis e ricos em carboidratos como pães, massas, bolos e

similares, que são conhecidos como dissacarídeos e polissacarídeos, isso ocorre porque o controle hipotalâmico do apetite não está restrito apenas ao cérebro, mas também envolve sistemas e sinais periféricos que atuam como vias de recompensa. (HARREITER; RODEN, 2019. LANDEIRO; QUARANTINI, 2011. MORAES; KIRSTEN, 2022)

O consumo excessivo de dissacarídeos e polissacarídeos durante a gestação pode induzir a um estado crônico de sensibilidade reduzida à insulina, gerado por uma anormalidade nas células beta pancreáticas, resultando no aumento exacerbado dos níveis de glicose sérica, o que contribui para o desenvolvimento da Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). (PLOWS et al., 2018) Vale ressaltar que a DMG representa 90% dos casos de diabetes durante a gestação, e estima-se que 1 a 14% de todas as gestantes sejam afetadas por essa condição. (MUNIZ et al., 2013. MUNIZ; REIS, 2013)

Diante desse contexto, o presente trabalho tem como objetivo correlacionar a elevação dos níveis de cortisol ocasionados por situações de estresse crônico, além do que já ocorre de forma fisiológica na gestação, com o desenvolvimento de Diabetes Mellitus Gestacional.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Diabetes

A Diabetes Mellitus (DM) é caracterizada como uma comorbidade ocasionada devido a incapacidade da ação insulínica, definida como Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1) ou sua resistência, definida com Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2), produzindo um distúrbio metabólico dos carboidratos, lipídios e proteínas, além de complicações cardiovasculares em virtude da hiperglicemia, e Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), a qual também é definida como uma condição de resistência insulínica, assim como a DM2, entretanto, expressada durante a gestação. (HARREITER; RODEN, 2019. PLOWS et al., 2018. SEMIÃO et al., 2022) As células responsáveis pela produção de insulina, são denominadas células beta pancreáticas, encontradas no pâncreas na porção exócrina do órgão. (INZUCCHI, 2007) A DM pode ser dividida em DM1, a qual desencadeia a destruição das células beta pancreáticas por ação autoimune, DM2, relacionada ao desenvolvimento de uma resistência insulínica devido a uma anormalidade no receptor insulínico ou por uma deficiência proveniente da cascata de sinalização intracelular pós-receptor, e a DMG, a qual é uma condição diagnosticada em mulheres sem relatos anteriores de DM, as quais apresentam quadros de hiperglicemia crônica proveniente de uma deficiência das células beta pancreáticas durante fase gestacional, e pode estar associada a inúmeros fatores, como histórico familiar, sobrepeso e gestação em idade materna avançada. (PLOWS et al., 2018) A DMG é mais comumente diagnosticada em gestantes entre a 24ª e a 28ª semana de gestação, esse quadro ocorre devido ao aumento exacerbado

de glicose sérica ocasionado pelos níveis de hormônios locais, placentários e de crescimento placentário, tais como a progesterona, a corticotropina (que contribui para a síntese de cortisol), a leptina, o lactogênio e o estrogênio. Esses hormônios desempenham funções cruciais no crescimento e ganho de peso do feto e, para que isso ocorra, é gerado um quadro de resistência insulínica na mãe, fazendo que grande parte da glicose ingerida seja transferida para o feto por meio da placenta. (PLOWS et al., 2018. MACK; TOMICH, 2017)

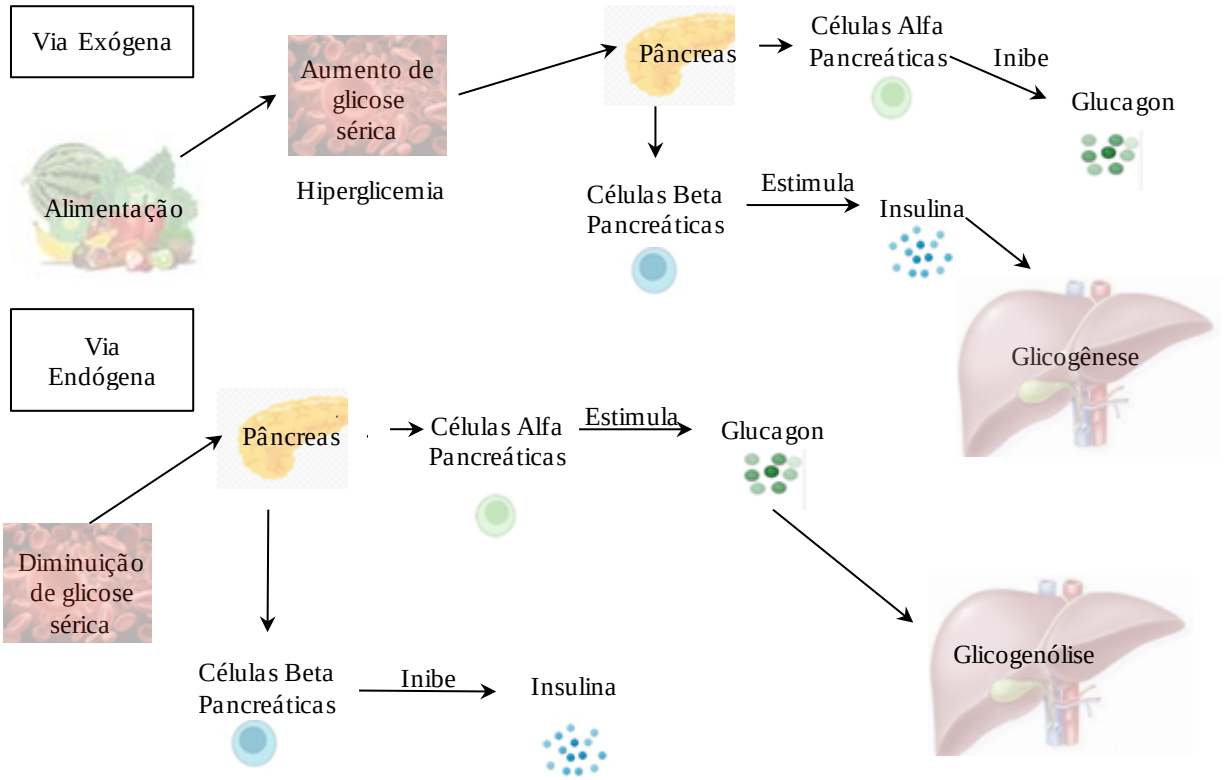
2.1.1 Glicose

Segundo Rodwell et al. (2021) a glicose é um carboidrato pertencente ao grupo dos monossacarídeos, sua obtenção pode ocorrer através de três vias: ingestão de carboidratos pela absorção do intestino que gera a disponibilização de glicose sérica, pelo processo de glicogenólise, o qual ocorre no fígado e realiza a quebra de glicogênio em glicose, e pela gliconeogênese sendo o processo de síntese de glicose através de componentes não-carboidratos, como lipídios, por exemplo.

A regulação da concentração de glicose na circulação ocorre por meio da interação dos hormônios pancreáticos. O glucagon, possui a capacidade de elevar os níveis de glicose no sangue, sendo considerado um hormônio hiperglicemiante, por outro lado, a insulina atua como um regulador da glicose, ajudando a reduzir seus níveis séricos. (GIUGLIANO et al., 2008)

Após a alimentação ocorre o aumento glicêmico, denominado hiperglicemia, e, para controlar as concentrações de glicose sérica, o pâncreas secreta precocemente a insulina no fígado, isso se dá devido a uma resposta aos sinais hormonais diante da ação gastrointestinal promovendo a glicogênese, ou seja, a captação de glicose para o interior das células, principalmente musculares e hepáticas, armazenando-a em uma molécula chamada glicogênio (via exógena de obtenção de glicose). (GIUGLIANO et al., 2008. MCLELLAN et al., 2007) Durante o estado de jejum o pâncreas promove a secreção de glucagon no fígado, por meio de um processo chamado glucagonemia, promovendo a glicogenólise, ou seja, a quebra das reservas de glicogênio, e liberando glicose para a corrente sanguínea (via endógena de obtenção de glicose). Ao mesmo tempo, à medida que os níveis de glicose sérica aumentam, ocorre uma resposta estimulatória da insulina, resultando na restrição da glicogenólise por meio da insulinemia e, consequentemente, na inibição do glucagon, como demonstrado na figura 2. (GIUGLIANO et al., 2008. GELONEZE et al., 2006)

Figura 2: Via endógena e exógena de obtenção de glicose. A via exógena ocorre através da alimentação que resulta no aumento de glicose sérica, induzindo resposta pancreática na síntese de insulina gerando a glicorregulação e consequentemente o processo de glicogênese. Já a via endógena corresponde à resposta fisiológica perante a diminuição de glicose sérica, induzindo o pâncreas a sintetizar glucagon, resultando no processo de glicogenólise.



Fonte: AUTORES (2023).

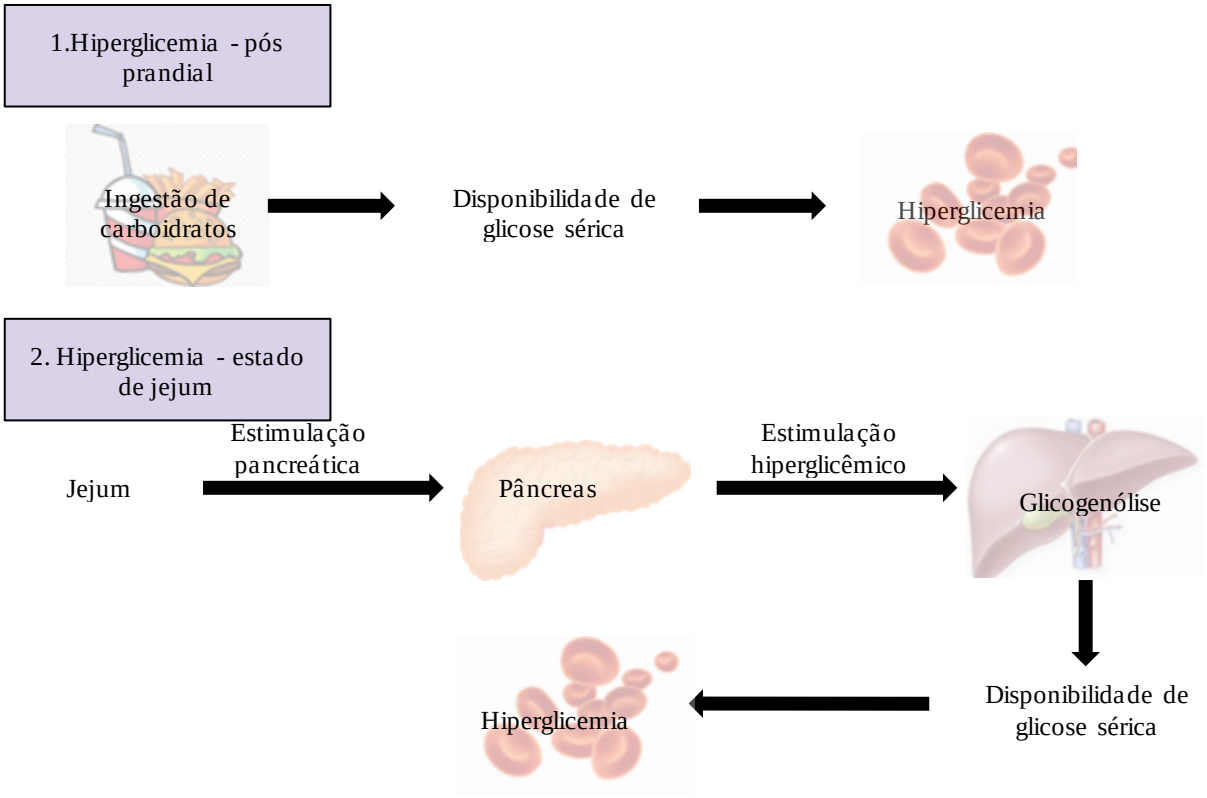
2.1.2 Hiperglicemia (fisiologia)

O termo hiperglicemia é definido como o aumento dos níveis de concentração de glicose sérica, este quadro pode ser adquirido mediante a períodos pós-prandial (pós alimentação), sendo este um estado de transito metabólico de produção de macromoléculas decorrente da absorção de alimentos, o qual resulta no aumento de glicose na circulação, induzindo diretamente a síntese de insulina, ou também, a hiperglicemia pode ocorrer durante a fase de jejum devido a secreção de glucagon de maneira mais exacerbada, que acaba estimulando glicogenólise hepática. (GELONEZE et al., 2006. VANPUTTE et al., 2016)

Deficiências pancreáticas nas ilhotas de *Langerhans* afetam diretamente a síntese de insulina ou sua efetividade, esta condição ocorre devido ao fato de as células precursoras de insulina estarem localizadas nesta porção do pâncreas, as mesmas são denominadas células beta pancreáticas, por isso, em virtude destas situações, podem desencadear o processo de cronicidade do estado de hiperglicemia, sendo este caracterizado pela falha nas células beta gerando uma intolerância à glicose

através da redução da atuação da insulina ou resistência à mesma. (GELONEZE et al., 2006. VANPUTTE et al., 2016) O aumento glicêmico é considerado um processo fisiológico que está atrelado a manutenção do estado basal, dessa forma, são dependentes da ingestão de carboidratos, vias secundárias, como glicogenólise e gliconeogênese, além da atuação dos próprios hormônios hiperglicêmico e glicorregulador, os quais estão diretamente relacionados com a captação de glicose pelos tecidos corporais, conforme destacado na figura 3. (MCLELLAN et al., 2007. GELONEZE et al., 2006. MEIER; GRESSNER 2004)

Figura 3: Processo Hiperglicêmico. (1) Hiperglicemia pós prandial ocorre devido a disponibilização de glicose sérica recorrente da alimentação. (2) Hiperglicemia decorrente do estado de jejum, induz via endógena.



Fonte: AUTORES (2023).

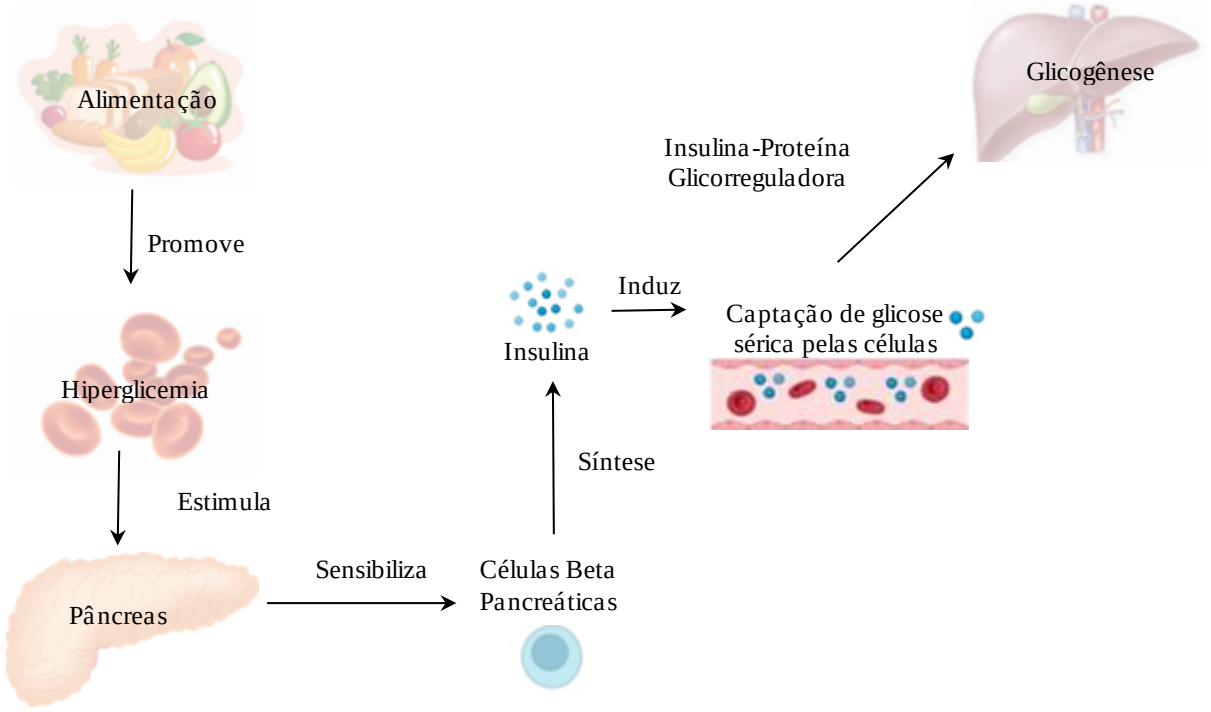
2.1.3 Insulina

A insulina é um hormônio produzido pelas células beta pancreáticas, localizadas nas ilhotas de *Langerhans*, sua função principal é captar a glicose presente no sangue, logo quando há o aumento dos níveis de glicose sérica. O GLUT2 promove a ação sobre as células beta pancreáticas induzindo a síntese de insulina, a qual é liberada e atua em diferentes tecidos do corpo como no tecido hepático e muscular, promovendo o processo de glicogênese (processo de conversão de glicose em glicogênio), e glicólise, respectivamente, através da ativação imediata de uma enzima denominada glicogênio sintase, a qual converte a glicose em glicogênio (forma de armazenamento da glicose). A

insulina também é capaz de promover atuação sobre o centro de saciedade no hipotálamo, controlando o apetite. (VANPUTTE et al., 2016)

A insulina age se ligando aos receptores presentes na membrana das células-alvo dos tecidos, o que desencadeia uma série de eventos intracelulares como a fosforilação de proteínas membranares, as quais conduzem a um estímulo sobre o transporte de insulina, sendo promovido a entrada do hormônio por endocitose para o meio intracelular, resultando na amplificação da capacidade de captação de glicose pelas células estimuladas pelo hormônio. A fisiopatologia relacionada à insulina pode estar associada à resistência à sua ação ou à deficiência na produção do hormônio, conforme apresentado na figura 4. (VANPUTTE et al., 2016)

Figura 4: Atuação insulínica através da alimentação. A ingestão de alimentos provoca a hiperglicemia, a qual desencadeia estímulo pancreático, induzindo a síntese de insulina pelas células beta pancreáticas. A insulina provoca a captação glicêmica pelas células decorrente de sua ação glicorreguladora, tendo como resultado subsequente o processo de glicogênese.



Fonte: AUTORES (2023).

2.1.4 Glucagon

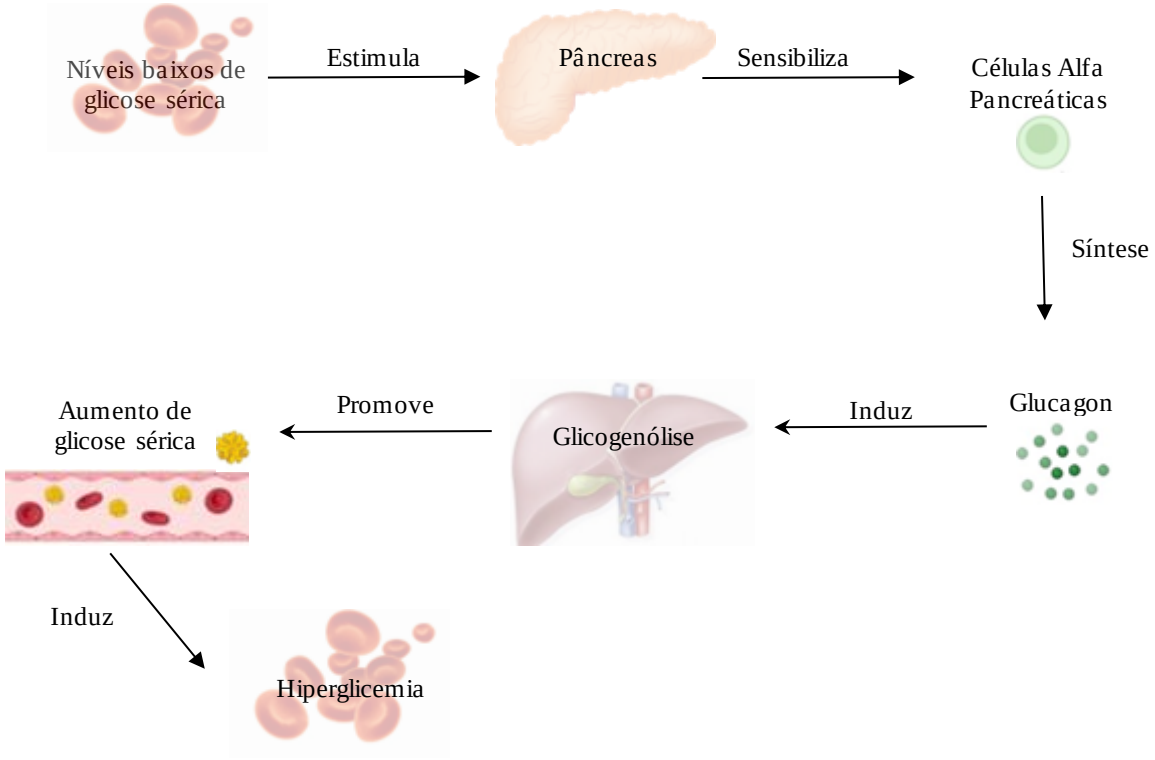
O glucagon é definido como um hormônio hiperglicêmico produzido pelas células alfa pancreáticas que estão localizadas nas ilhotas de *Langerhans*, seu tecido alvo é o fígado, entretanto, também pode atuar sobre os tecidos adiposo e muscular esquelético de maneira mais reduzida. O tecido hepático, por fazer parte do sistema porta-hepático, acaba sendo o mais afetado, isso devido passagem do sangue do intestino para o pâncreas, onde ocorre a estimulação das células

alfa devido à ausência ou baixa nas concentrações de glicose sérica e tendo como resultado o aumento considerável dos níveis do glucagon, o qual induz uma resposta hepática produzindo a via de glicogenólise. (VANPUTTE et al., 2016).

O hormônio glucagon é um hormônio hidrossolúvel (solúvel em água), essa classe de hormônio é considerada moléculas robustas, as quais não conseguem atravessar a membrana plasmática (MB) e, dessa forma, sua atuação ocorre por meio da interação com receptores de membrana, os quais são proteínas localizadas em toda a porção da MB e possuem sítios de ligação (locais onde ocorre a conexão entre o hormônio e receptor). (VANPUTTE et al., 2016).

Quando ocorre a interação e consequentemente a formação do complexo hormônio-receptor, é promovida a resposta celular que estimula a glicogenólise pelas células hepáticas. Este efeito acontece pela ativação das proteínas ATPases (Adenosina Tri Fosfatases), principalmente o grupo G ou complexo G, este grupo proteico possui a função de mediar a relação entre o receptor e proteínas intracelulares, isso devido a sua constituição de uma molécula guanosina e duas moléculas de fosfato. Quando essa molécula sofre interação com estímulos químicos (por exemplo estímulo hormonal) se modifica de guanosina difosfato (GDP), para guanosina trifosfato (GTP), forma ativa da molécula e, dessa forma, consegue se ligar apenas a um receptor de maneira que produz a sensibilização das células, e causa a liberação de sinais hormonais e de neurotransmissores, produzindo como resultado a degradação de glicogênio conhecido como glicogenólise e consequentemente a liberação de glicose para a corrente sanguínea, como apresentado na figura 5. (VANPUTTE et al., 2016)

Figura 5: Via de atuação do glucagon, indução do estado hiperglicêmico. A diminuição de glicose sérica desencadeia resposta pancreática das células alfa, as quais sintetizam glucagon, sendo uma proteína com função hiperglicemiante, o qual induz o processo de glicogenólise, tendo como resultado o aumento de glicose sérica.



Fonte: AUTORES (2023)

2.2 Cortisol

O cortisol, também conhecido como hidrocortisona, é um hormônio esteroide pertencente a classe dos glicocorticoides produzido pela zona fasciculada do córtex da glândula suprarrenal, ele é caracterizado por ser glicoestimulador, isso ocorre devido a sua capacidade de interação com o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, promovendo a gliconeogênese e aumentando as concentrações de glicose sérica. (BUENO; GOUVÊA, 2011. MOLINA 2021) A síntese de cortisol e sua liberação ocorrem de acordo com a necessidade do organismo, como em situações de estresse, as quais são definidas como estímulos que causam um estado de alerta do indivíduo, podem ser provenientes do ambiente como poluição sonora e visual, física através de uma atividade intensa, ou por meio de estímulos psicológicos como alta carga emocional, preocupações oriundas de uma sobrecarga de trabalho ou de estudos, dessa forma promovem a exposição do corpo. (BUENO; GOUVÊA, 2011)

A produção do cortisol está diretamente relacionada ao ciclo circadiano, visto que este depende da estimulação do hormônio adrenocorticotrófico, tornando seus níveis mais elevados no início do dia, seus picos de liberação são entre 4 e 6h e entre 6 e 9h da manhã, logo, esses hormônios são

secretados em pulsos a cada 30-60 minutos, sendo eles mais frequentes no período da manhã. (JANSEN et al., 2007. RAFF; LEVITZKY, 2009)

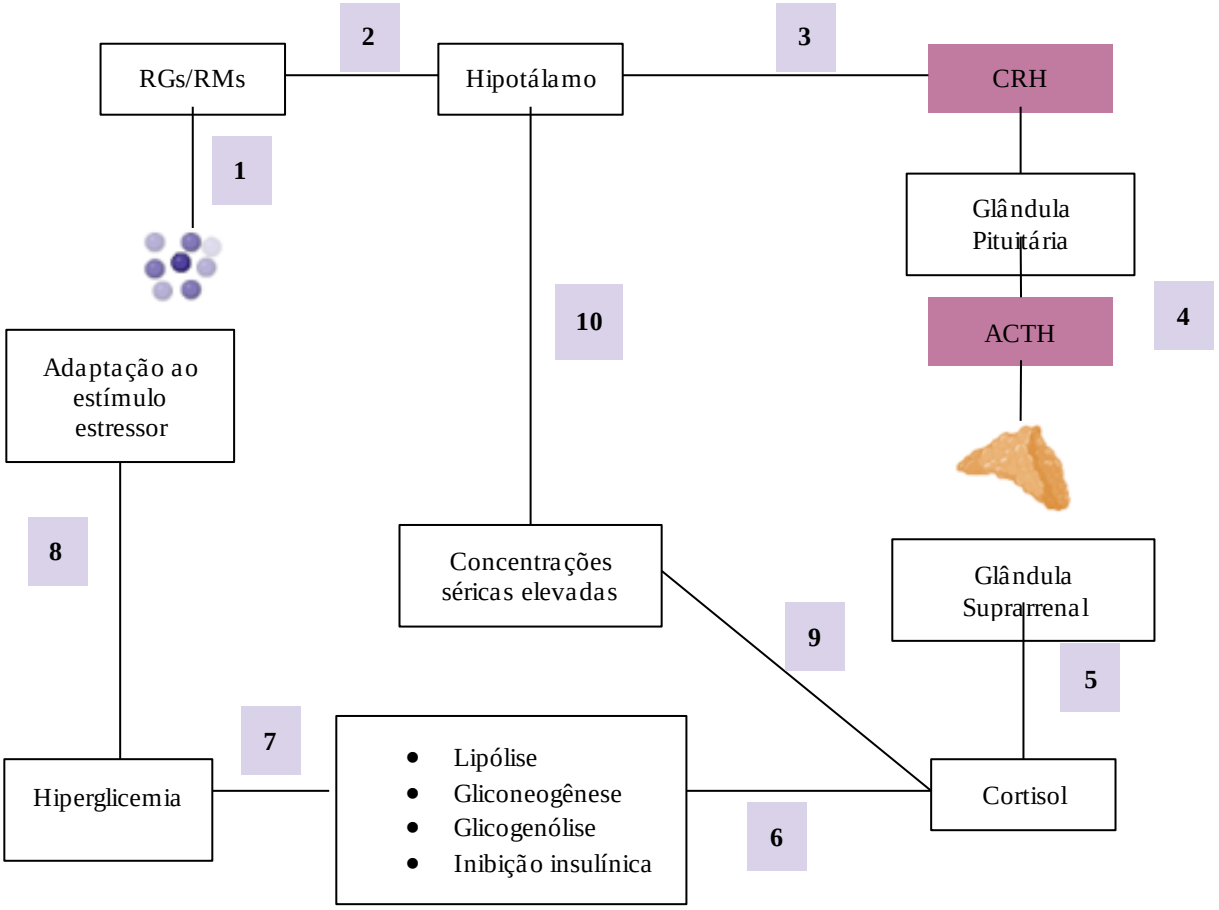
2.2.1 Fisiologia

O processo de liberação do cortisol, acontece da seguinte maneira: quando ocorre o estímulo de Receptores de Glicocorticoides/Mineralocorticoides (RGs/RMs) no hipocampo, isso leva o hipotálamo a secretar um hormônio chamado Fator de Liberação de Corticotrofina (CRH), o qual ativa a glândula pituitária e essa secreta o Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) para o córtex da suprarrenal, desencadeando a liberação de cortisol. (SILVERTHORN, 2017)

Ao ser liberado, grande parte da concentração do cortisol se apresenta ligado à proteínas como albumina e Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG) e uma pequena parcela permanece livre no plasma, essa última é considerada a forma ativa do hormônio e é ela que desempenha funções que visam a adaptação ao estímulo estressor, como a quebra das proteínas celulares para a produção de glicose a partir dos aminoácidos resultantes desse catabolismo (gliconeogênese), indução de lipólise por meio da ativação da enzima lipase, promovendo a utilização de ácidos graxos como fonte de energia dos tecidos ativos (musculares), favorece a ação do glucagon (glicogenólise) e atua como antagonista à insulina, sendo considerado, assim, como um hormônio hiperglicemiante. (BUENO; GOUVÊA, 2011)

Assim que atinge concentrações séricas mais elevadas, o cortisol chega ao hipotálamo e promove a inibição da produção de ACTH pela glândula suprarrenal em condições fisiológicas normais. Essa retroalimentação negativa ajuda a regular os níveis de cortisol no organismo, mantendo-os equilibrados, tal processo desempenha um papel importante na resposta ao estresse e na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal,sendo apresentado na figura 6 . (SILVERTHORN, 2017)

Figura 6: Fisiologia da liberação do cortisol. (1) Estímulo chega aos receptores de Glicocorticoides/Mineralocorticoides. (2) Ativação do hipotálamo. (3) Hipotálamo secreta o Fator de Liberação de Corticotrofina (CRH), o qual ativa a glândula pituitária. (4) Ao ser ativada, a glândula pituitária produz o Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH). (4) O ACTH chega à glândula suprarrenal e desencadeia uma série de reações. (5) Essas reações promovem a produção e liberação do cortisol. (6) O cortisol desempenha funções biológicas como lipólise, Gliconeogênese, Glicogenólise e inibição insulínica. (7) Todas essas funções têm como objetivo desencadear a hiperglicemia, mesmo em estados de jejum prolongado. (8) A promoção da hiperglicemia tem a finalidade de adaptar o organismo ao estímulo estressor. (9) Em determinado momento, de acordo com a demanda hormonal, a concentração sérica de cortisol se eleva. (10) Essa elevação de concentração faz com que o cortisol chegue ao hipotálamo cessando a produção CRH e ACTH, o que levará à diminuição de cortisol sérico, processo esse chamado de retroalimentação negativa, o que possibilita a autorregulação do cortisol.



Fonte: AUTORES (2023).

2.2.2 Cortisol gestacional

Durante a gestação, o estímulo para a produção do cortisol é realizado majoritariamente pela placenta, através do hormônio liberador de corticoide (CRH), este peptídeo desempenha inúmeras funções como por exemplo durante o trabalho de parto, onde seus níveis estão elevados ao máximo, proporciona a maturação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) fetal, além de promover, juntamente com a resistência insulínica, a manutenção dos níveis mais elevados de glicose sérica, auxiliando no crescimento do feto. (PLOWS et al., 2018. RENNÓ et al., 2013) Entretanto os elevados níveis de cortisol não são transferidos em sua totalidade ao feto, isso ocorre devido a enzima 11 beta-hidroxiesteróide desidrogenase 2 (11βHSD2), presente na placenta, que transforma este hormônio em uma forma inativa de cortisona. (RENNÓ et al., 2013) Além da concentração fisiológica de cortisol durante a gestação, que se encontra naturalmente elevada, os níveis desse peptídeo podem aumentar consideravelmente perante as ocasiões de estresse crônico desencadeando níveis ainda mais elevados de glicose sérica. (RODWELL et al., 2021)

Os quadros de estresse crônico tendem a levar a gestante a consumir alimentos mais palatáveis ricos em carboidratos, os quais consumidos em excesso provocam o aumento exacerbado de glicose

sérica. Esses alimentos ativam o sistema de recompensa, sendo esse sistema induzido por sinais prazerosos que estimulam os neurônios dopaminérgicos a liberarem um neurotransmissor conhecido como dopamina no Sistema Nervoso Central (SNC), mais especificamente no núcleo de *accumbens*, gerando uma sensação de prazer e bem-estar. (MORAES; KIRSTEN, 2022. FORMIGONI et al., 2017)

Os níveis de cortisol durante a gravidez associado aos níveis de cortisol gerado em quadros de estresse crônico juntamente com o consumo excessivo de alimentos ricos em carboidratos causam um aumento exacerbado das concentrações de glicose sérica, fazendo com que a gestante não consiga compensar a resistência insulina crônica da gestação e acabe desenvolvendo um quadro de DMG. (PLOWS et al., 2018)

3 METODOLOGIA

Para a realização dessa revisão bibliográfica foi utilizado como base o seguinte questionamento: há algum tipo de correlação no aumento dos níveis de cortisol ocasionados pelo estresse na gestação com o surgimento da DMG?

Utilizaram-se as seguintes bases de dados: *PubMed, Scielo* e MinhaBiblioteca, disponibilizada pela universidade, utilizando como critério o período entre 2002 e 2023.

As palavras-chaves utilizadas para a busca foram: “gestação”, “cortisol”, “diabete mellitus gestacional”, “diabetes mellitus”, “estresse fisiológico”, “hiperglicemia”, “carboidratos na gestação”, “fisiologia do cortisol”, “eixo hipotálamo-hipófise-adrenal” e “gestação de risco”, sendo que todas as palavras foram previamente consultadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS).

Os critérios para a seleção dos artigos foram os idiomas português e inglês e artigos de livre acesso, sendo excluídos artigos que não realizaram ou apontaram uma correlação entre o estresse com a diabetes mellitus gestacional.

A princípio foram selecionados cerca de 100 artigos por meio da leitura dos títulos e dos resumos, após uma leitura mais detalhada do corpo dos artigos, foram excluídos os que não estiveram de acordo com o viés do questionamento inicial.

4 RESULTADOS

Foram analisados cerca de 100 artigos, mas após uma leitura mais detalhada utilizou-se 15, conforme o quadro abaixo.

Quadro 1: Disposição dos artigos utilizados para o desenvolvimento dos resultados sobre a interferência dos níveis elevados de cortisol no desenvolvimento de Diabetes Mellitus Gestacional.

Base de Dados	Autores	Título	Objetivo
PubMed	ALESI S et al. 2021	Biomarcadores metabolômicos no diabetes *mellitus* gestacional: uma revisão das evidências	Resumir algumas anormalidades e mecanismos metabólicos pressupostos ao desenvolvimento do DMG, além de destacar abordagens metabolômicas atuais e emergentes para estudar o DMG e discutir suas implicações com o benefício de compreender esses mecanismos.
Revista Brasileira de Análises Clínicas	MORAES AL; KIRSTEN KS. 2022	Avaliação da relação entre cortisol e perfil lipídico através da análise de prontuários laboratoriais	Avaliar a relação entre os níveis séricos de cortisol e o perfil lipídico em uma população com base em resultados de exames laboratoriais.
PubMed	NAYA CH et al. 2021	O cortisol no terceiro trimestre está positivamente associado ao ganho de peso gestacional em mulheres grávidas com obesidade de classe um	Examinar a associação entre o índice de massa corporal (IMC) pré-gravidez, o cortisol diurno no terceiro trimestre e o ganho excessivo de peso durante a gravidez em mulheres de baixa renda.
PubMed	HAMBLIN R et al. 2022	O diagnóstico e tratamento da síndrome de Cushing na gravidez	Destacar os desafios diagnósticos e terapêuticos enfrentados por pacientes grávidas com Síndrome de Cushing. Além de fornecer orientações sobre o diagnóstico e tratamento desta situação e das complicações associadas.
PubMed	PLOWS JF et al. 2018	A Fisiopatologia do Diabetes *Mellitus* Gestacional	Discutir o que se sabe sobre a fisiopatologia do diabetes *mellitus* gestacional e lacunas na literatura que precisam ser mais exploradas.
ScienceDirect	GILLES M et al. 2018	Atividade do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) materno e estresse durante a gravidez: efeitos na idade gestacional e nas medidas antropométricas do bebê ao nascer	Testar a hipótese de que o sofrimento durante a gestação está associado à disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, bem como às alterações antropométricas no recém-nascido.
ScienceDirect	ROSS KM et al. 2023	Ansiedade específica da gravidez e duração da gestação: o papel mediador dos índices diurnos de cortisol	Verificar se a variação diurna nos índices de cortisol medeia relações entre a duração da gestação e a ansiedade específica da gravidez.

PubMed	VAN DEN BERGH BRH, et al. 2020	Origens do desenvolvimento pré-natal do comportamento e da saúde mental: a influência do estresse materno na gravidez	Compreender a relação entre o estresse materno durante a gravidez e problemas comportamentais e de saúde mental na prole.
PubMed	LIGHTMAN SL; BIRNIE MT; CONWAY-CAMPBELL BL. 2020	Dinâmica da secreção de ACTH e cortisol e implicações para doenças	Reunir novos conceitos de equilíbrio dinâmico contínuo e como estes fornecem uma base para a compreensão da importância dos ritmos. circadianos e ultradianos para um eixo HPA responsivo e adaptativo.
Brazilian Journal of Development	GODINHO BV et al. 2023	Diabetes *Mellitus* Gestacional: Fisiopatologia, fatores de risco e manejo terapêutico	Reunir informações, através da análise de estudos atuais, sobre os aspectos intrínsecos à Diabetes *Mellitus* Gestacional, especialmente os aspectos fisiopatológicos e a gestão terapêutica.
SciELO	TURAN A; KAYA C. 2023	Efeito dos níveis de cortisol materno sobre os padrões de frequência cardíaca fetal em gestantes primíparas no terceiro trimestre	Definir se os níveis de cortisol materno influenciam a frequência cardíaca fetal em mulheres grávidas no terceiro trimestre.
ScienceDirect	GARCÍA ASE; MORENO AGM; CASTILLO ZR. 2021	O papel da grelina e da leptina no comportamento alimentar: evidências genéticas e moleculares.	Apresentar e analisar as evidências científicas sobre a associação entre fatores genéticos (polimorfismos de nucleotídeo único [SNPs]) nos genes GHRL e LEP como possíveis elementos envolvidos no aparecimento da obesidade através da modulação dos comportamentos alimentares.
Research, Society and Development	SILVA, et al. 2022	A atuação neuroendócrina no controle da fome e saciedade e sua relação com a Obesidade	Delinear os mecanismos neuroendócrinos que atuam no controle da fome e saciedade e como eles implicam na obesidade.
LUME: repositório digital da UFRGS	FORMIGONI MLOS et al. 2017	Neurobiologia: mecanismos de reforço e recompensa e os efeitos biológicos comuns às drogas de abuso	Não apresenta.
ScienceDirect	SACCARO LF et al. 2021	Inflamação, ansiedade e estresse no transtorno bipolar e no transtorno de personalidade borderline: uma revisão narrativa	Revisar as evidências disponíveis sobre a relação entre desequilíbrio imunológico e estresse no transtorno bipolar (TB) e no transtorno de bipolaridade borderline (TPB),

			e como o estresse agudo pode induzir respostas inflamatórias alteradas nesses distúrbios.

Fonte: AUTORES (2023)

5 DISCUSSÃO

Durante a gestação, é comum, principalmente no último trimestre, ocorrer um quadro de resistência insulínica proporcionado por hormônios gestacionais. (ALESI et al., 2021. PLOWS et al., 2018) A diminuição da sensibilização à insulina ocorre devido às necessidades energéticas de se obter maior disponibilidade de glicose destinado ao desenvolvimento fetal. Além do quadro de resistência insulínica, acontece a gliconeogênese , síntese de glicose endógena por meio da lipólise, degradação dos estoques de energia presentes nos adipócitos. (PLOWS et al., 2018) Com o propósito do organismo não entre em desordem fisiológica, é imprescindível que se mantenha a homeostase, e com esse fim, o mesmo promove um processo compensatório de hipertrofia e hiperplasia das células beta pancreáticas somados a estimulação de insulina devido aos altos níveis de glicose sérica, porém quando esse mecanismo compensatório não consegue suprir o quadro de resistência insulina fisiológica ocorre o desenvolvimento de Diabetes Mellitus Gestacional. (ALESI et al., 2021)

Dentre os hormônios responsáveis pela promoção da resistência insulínica destaca-se o cortisol, o qual também é conhecido como o hormônio do estresse, que durante a gestação é elevado em até mil vezes devido a demanda placentária, promovendo a hiperglicemia materna. (HAMBLIN et al., 2022) Esse processo hiperglicêmico é fisiológico e decorrente do aumento da produção hepática de globulina ligadora de corticosteroides (CBG), a qual é responsável pela maior parte do transporte de cortisol na corrente sanguínea. A CBG, juntamente com o cortisol, é gradualmente elevada na gestação, contudo quando a gestante se encontra em estresse crônico, principalmente durante o terceiro trimestre, ocorre o aumento exacerbado dessas moléculas gerando um estado de cronicidade hiperglicêmica o que pode acarretar no desenvolvimento de DMG. (HAMBLIN et al., 2022. PLOWS et al., 2018)

Além de sua associação com o desenvolvimento fetal, o cortisol também possui uma correlação com processos inflamatórios, visto que o estresse promove o aumento de biomarcadores inflamatórios, como citocinas e interleucinas, em indivíduos que não possuem doenças crônicas. Segundo Saccaro et al. (2021), pessoas que vivenciam situações de estresse crônico como ansiedade e transtornos de humor, por exemplo, demonstram altos níveis séricos desses biomarcadores,

apresentando desequilíbrio das respostas imunológicas, além de impactar na função de algumas estruturas cerebrais e em determinadas funções metabólicas.

Durante a inflamação, os macrófagos teciduais, que se apresentam em quantidades elevadas, liberam citocinas pró-inflamatórias, as quais impedem a sinalização da insulina e inibem a liberação da mesma pelas células beta pancreáticas. A não sinalização da insulina faz com que haja diminuição da atividade da tirosina quinase presente nos receptores de insulina (IR), promovendo a fosforilação de um componente do IR chamado serina, ocasionando a degradação do receptor insulínico e induzindo a resistência insulínica. No período gestacional, as citocinas pró-inflamatórias estão comumente mais elevadas, porém, se aumentadas além do esperado fisiologicamente, a presença dessas moléculas está indiretamente ligada ao desenvolvimento da DMG pela promoção da resistência insulínica. (PLOWS et al., 2018)

O estresse crônico, caracterizado por estímulos estressores de alta intensidade e que persistem por um longo período, diminui a efetividade do feedback negativo que o hormônio cortisol promove sobre eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, responsável pela regulação dos níveis séricos de cortisol, levando a um aumento da concentração desse hormônio na corrente sanguínea. (MORAES; KIRSTEN, 2022. TURAN A; KAYA C, 2023) Gilles et al. (2018), Ross et al. (2023) e Van denBergh et al. (2020) afirmam que durante a gravidez, além dos estresses cotidianos, a mulher pode passar por eventos estressores, que podem se agravar a sintomas depressivos ou de ansiedade, induzindo o aumento dos níveis séricos de cortisol.

No interior do hipotálamo, há neurônios conhecidos como parvocelulares que possuem a capacidade de reconhecimento à estímulos fisiológicos externos, como o estresse, promovendo a síntese do hormônio cortisol. (LIGHTMAN; BIRNIE e CAMPBELL, 2020) Em resposta a esse estímulo, ocorre uma disfunção neuro-hormonal devido ao cortisol secretado, o qual se comunica com uma extensa rede de sinais centrais e periféricos responsáveis pela regulação do centro de recompensa e do apetite, respectivamente. (PLOWS et al., 2018. GARCÍA; MORENO; CASTILLO, 2021. SILVA et al., 2022)

Adicionalmente a todas essas situações que podem promover a DMG, segundo Moraes e Kirsten (2022) há relação entre os elevados níveis de cortisol e o aumento da ingestão de alimentos mais palatáveis, conhecidos também como alimentos de conforto, os quais são ricos em açúcares e gorduras. Isso ocorre devido ao sistema de recompensa, o qual é ativado quando um sinal prazeroso (como atividade sexual, comida, assistir um filme ou escutar uma música do agrado e drogas de abuso, por exemplo) atinge o Sistema Nervoso Central (SNC) e estimula neurônios dopaminérgicos. Após isso, o neurônio libera o neurotransmissor dopamina no núcleo de accumbens, o qual é

responsável por promover uma sensação prazerosa de recompensa, porém quando há elevação abrupta e acentuada desse neurotransmissor no SNC, o que geralmente ocorre quando há ingestão de alimentos de conforto durante situações de estresse, esse mecanismo é reforçado de maneira negativa fazendo com que a busca pelo estímulo prazeroso seja cada vez mais recorrente. (FORMIGONI et al., 2017)

Uma dieta rica em alimentos gordurosos e polissacarídeos durante a gestação pode causar o ganho de peso materno excessivo, principalmente no terceiro trimestre gestacional, tal condição está intrinsecamente ligada ao desenvolvimento da Diabete Mellitus Gestacional, visto que o sobrepeso é um dos fatores de risco dessa condição metabólica. (PLOWS et al., 2018. NAYA, et al. 2021. SILVA et al., 2022)

6 CONCLUSÃO

Diante do exposto, as literaturas encontradas referenciam que durante o terceiro trimestre de gestação, ocorre o processo fisiológico natural de resistência insulínica promovido principalmente pelo hormônio cortisol, o qual tem sua produção estimulada pela placenta para promover o transporte de glicose ao feto proporcionando seu crescimento.

Entretanto, o estresse crônico e eventos estressores adicionais podem induzir a uma exacerbação do nível de cortisol gestacional, o qual pode acarretar acentuada resistência insulínica não compatível com a fisiologia, e consequentemente o desenvolvimento da DMG.

Além do desenvolvimento fetal, o cortisol está naturalmente relacionado a processos inflamatórios, entretanto, o aumento desse hormônio em situações de estresse prolongado promove a elevação de citocinas pró-inflamatórias, as quais inibem a liberação de insulina desencadeando resistência insulínica. Durante a gestação esse biomarcador inflamatório se encontra normalmente elevado, porém em condições de estresse crônico as citocinas aumentam além do esperado, agravando o quadro de resistência insulínica e desencadeando indiretamente a DMG.

Ademais, a disfunção neuro-hormonal desencadeada pelo cortisol durante o estresse crônico, pode afetar o sistema de recompensa e sensibilizar o apetite, levando a uma maior ingestão de alimentos palatáveis, ricos em açúcares e gorduras, contribuindo para o ganho de peso materno excessivo, sendo este mais um agravante para o Diabetes Mellitus Gestacional.

Portanto, o acompanhamento de níveis séricos de cortisol e glicose durante a gestação é fundamental para a prevenção da Diabetes Mellitus Gestacional. Ao considerarmos abordagens para seu tratamento e prevenção, fica evidente que alterações na dieta e nos hábitos possuem um papel significativo, além da incorporação de atividades de lazer, tais como exercícios, meditação,

cromoterapia, aromaterapia, dentre outros, contribuindo para a redução de fatores estressores e controle de cortisol, o qual está naturalmente elevado durante a gestação.

REFERÊNCIAS

1. Alesi S, Ghelani D, Rassie K, Mousa A. Metabolomic Biomarkers in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of the Evidence. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 May [acesso em 2023 abril 12]; 22(11):5512. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8197243/

2. Moraes AL, Kirsten KS. Avaliação da relação entre cortisol e perfil lipídico através da Análise de prontuários laboratoriais. RBAC [Internet]. 2022 [acesso em 2023 março 04]; 54(2):183-7. Disponível em: https://www.rbac.org.br/artigos/avaliacao-da-relacao-entre-cortisol-e-perfil-lipidico-atraves-da-analise-de-prontuarios-laboratoriais/

3. Bueno JR, Gouvêa CMCP. Cortisol e exercício: efeitos, secreção e metabolismo. Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício (RBPFEX) [Internet]. 2011 [acesso em 2023 maio 21]; 10(3):7. Disponível em: https://portalatlanticaeditora.com.br/index.php/revistafisiologia/article/download/3443/5426

4. Formigoni MLOS, Kessler FHP, Pechansky F, Baldisserotto CFP, Abrahão KP. Neurobiologia: mecanismos de reforço e recompensa e os efeitos biológicos comuns às drogas de abuso. 11° edição. Brasília: MJC; 2017. Páginas 15-7. Disponível em: https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/198411/001097859.pdf?sequence=1

5. Geloneze B, Lamounier RN, Coelho OR. Hiperglicemia pós-prandial: tratamento do seu potencial aterogênico. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2006 Nov [acesso em 2023 abril 29]; 87(5):660–70. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0066-782X2006001800018

6. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Metabolismo da glicose e hiperglicemia. The American Journal of Clinical Nutrition [Internet]. 2008 [acesso em 2023 maio 02]; 87(1): 217-22. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523234632

7. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus - Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). Wien Klin Wochenschr [Internet]. 2019 May [acesso em 2023 abril 26]; 131(1):6-15. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-019-1450-4

8. Inzucchi SE. Diabetes Melito. 6ª edição. Inthy C, translator. Porto Alegre: Artmed; 2007. p. 299-301. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788536309743/.

9. Jansen JM, Lopes AJ, Jansen U, Capone D, Maeda TY, Noronha A, et al. Medicina da noite: da cronobiologia à prática clínica. 1 ª edição. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2007. 137-161 p. Disponível em: https://books.scielo.org/id/3qp89

10. Landeiro FM, Quarantini LC. Obesidade: controle neural e hormonal do comportamento alimentar. Revista de Ciências Médicas e Biológicas [Internet]. 2011 [acesso em 2023 abril 21]; 10(3):236-45. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/handle/ri/22873

11. Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. Obstet Gynecol Clin North Am [Internet]. 2017 Jun [acesso em 2023 março 16]; 44(2):207-17. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S088985451730013X

12. McLellan KCP, Barbalho SM, Cattalini M, Lerario AC. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. Rev Nutr [Internet]. 2007 Sep [acesso em 2023 março 24]; 20(5):515–24. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1415-52732007000500007

13. Medeiros C. A cronicidade da dor: narrativas clínicas e teóricas. Psicologia Clínica [Internet]. 2018 [acesso em 2023 abril 23]; 30(2):383-88. Disponível em: http://www.psi.puc-rio.br/site/images/psi_puc/publicacoes/psi3002.pdf#page=189

14. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clinical chemistry [Internet]. 2004 [acesso em 2023 maio 21]; 50(9):1511-25. Disponível em: https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.032482

15. Molina PE. Fisiologia endócrina. 5ª edição. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda; 2021. p. 1-13. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786558040071/.

16. Muniz LC, Madruga SW, Araújo CL. Consumo de leite e derivados entre adultos e idosos no Sul do Brasil: um estudo de base populacional. Ciênc saúde coletiva [Internet]. 2013; 18(12):3515-22. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1413-81232013001200008

17. Muniz NA, Reis LBSM. Terapia nutricional do Diabetes Mellitus na gestação. Comun. ciênc. saúde [Internet]. 2013 [acesso em 2023 março 18]; 24(4):363-74. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-755199

18. Pereira AFA, Conceição DR, Souza IS, Cavalcante LAS, Brito APA. RELAÇÃO ENTRE O HORMÔNIO CORTISOL E A SÍNDROME METABÓLICA. Seminário Estudantil de Produção Acadêmica [Internet] 2018 [acesso em 2023 maio 22]; 17:13. Disponível em: https://revistas.unifacs.br/index.php/sepa/article/view/5592/3622

19. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. Fisiopatologia do Diabetes Mellitus Gestacional. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 [acesso em 2023 março 26]; 19(11):3342. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6274679/

20. Raff H, Levitzky MG. Fisiologia médica: uma abordagem integrada. Lange. Porto Alegre: HMGH; 2009. p. 589-608. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580551488/.

21. Rennó Jr J, Cavalsan JP, Demarque R, Lobo HR, Cantilino A, Rocha R, et al. A influência do estresse na gestação. Debates em Psiquiatria [Internet]. 2013 [acesso em 2023 março 19]; 3(3):6-11. Disponível em: https://revistardp.org.br/revista/article/view/356/313

22. Semião TM, Rodrigues JS, Ferreira LS. Diabético Tipo 2: Percepção Do Autocuidado E Suas Principais Complicações. Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde [Internet]. 2022 [acesso em 2023 março 12]; 4(4):21-9. Disponível em: https://revistarebis.rebis.com.br/index.php/rebis/article/view/440/229

23. Silverthorn DU. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. 7ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2017. p. 205. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582714041/.

24. Garbelini MCL, Lopes KK, Stival VRC, Rozin L, Sanches LC. Impacto do estresse gestacional no desenvolvimento fetal: uma revisão integrativa / Impact of management stress on fetal development: an integrative review. Braz. J. Hea. Rev. [Internet]. 2022 [acesso em 2023 outubro 27]; 5(2):7027-43. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/46776

25. Vanputte C, Jennifer R, Russo A. Anatomia e fisiologia de Seeley. 10ª edição. Porto Alegre: AMGH; 2016. p. 65-6, 580-6, 618-26. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555899/

26. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Bioquímica ilustrada de Harper. 31ª edição. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda; 2021. p. 129, 157-72. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786558040033/.

27. Whitham JC, Bryant JL, Miller LJ. Beyond Glucocorticoids: Integrating Dehydroepiandrosterone (DHEA) into Animal Welfare Research [Internet]. Animals: an open access journal from MDPI. 2020 [acesso em 2023 maio 21]; 10(8):1381. Disponíve em: https://doi.org/10.3390/ani10081381

28. Naya CH, Toledo-Corral CM, Chavez T, Lerner D, Lurvey N, Eckel SP, et al. Thirdtrimester cortisol ispositivelyassociatedwithgestationalweightgain in pregnantwomenwithclassoneobesity. Int J Obes (Lond) [Internet]. 2022 Feb [acesso em 2023 setembro 22]; 46(2):366-373. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41366-021-01009-8

29. Hamblin R, Coulden A, Fountas A, Karavitaki N. The diagnosisand management ofCushing'ssyndrome in pregnancy. J Neuroendocrinol [Internet]. 2022 Aug [acesso em 2023 setembro 15]; 34(8):13118. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jne.13118.

30. Gilles M, Otto H, Wolf IAC, Scharnholz B, Peus V, Schredl M, et al. Maternal hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system activityand stress duringpregnancy: Effectsongestational age andinfant'santhropometricmeasuresatbirth. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2018 Aug [acesso em 2023 setembro 20]; 94:152-161. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.04.022

31. Ross KM, Mander H, Rinne G, Okun M, Hobel C, Coussons-Read M, et al. Pregnancy-specificanxietyandgestationallength: The mediating role ofdiurnal cortisol índices. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2023 Jul [acesso em setembro 30]; 153:106114. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106114

32. Van denBergh BRH, Van denHeuvel MI, Lahti M, Braeken M, de Rooij SR, Entringer S, et al. Prenataldevelopmentaloriginsofbehaviorand mental health: The influenceof maternal stress in pregnancy. NeurosciBiobehavRev [Internet]. 2020 Oct [acesso em 2023 setembro 29]; 117:26-64. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.003

33. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and Cortisol SecretionandImplications for Disease. EndocrRev [Internet]. 2020 Jun [acesso em 2023 setembro 24]; 41(3):bnaa002. Disponível em: https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa002

36 Godinho BV, Parma IT, Ferraz NO, Borges MSG, Rocha TAF, Nascimento MEM, et al. Diabetes Mellitus Gestacional: Fisiopatologia, fatores de risco e manejo terapêutico. Braz. J. Develop. [Internet]. 2023 Apr. 19 [acesso em 2023 setembro 15]; 9(4):13859-70. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/59019

34. Turan A, Kaya C. Efeito dos níveis de cortisol materno nos padrões de frequência cardíaca fetal em mulheres grávidas primíparas no terceiro trimestre. RevAssoc Med Bras [Internet]. 2023 [acesso em 2023 setembro 3]; 69(5):e20221610. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1806-9282.20221610

35. García ASE, Moreno AGM, Castillo ZR. The role ofghrelinandleptin in feedingbehavior: Geneticand molecular evidence. Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.) [Internet]. 2021 [acesso em 2023 outubro 05]; 68(9):654-663. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2530018021001517?via%3Dihub

36. Silva SS, Silva SH, Aguiar GA, Batista SO, Santos ACM, Bandeira FLC, et al. O papel neuroendócrino no controle da fome e da saciedade e a sua relação com a obesidade. RSD [Internet]. 26 de janeiro de 2022 [acesso em 2023 outubro 5]; 11(2):e33311225621. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25621

37. Saccaro LF, Schilliger Z, Dayer A, Perroud N, Piguet C. Inflammation, anxiety, and stress in bipolar disorder and borderline personality disorder: A narrative review. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2021 [acesso em 2023 outubro 25]; 127:184-192. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.017