



BACHARELADO EM MEDICINA

**GIOVANNA RENATA MACÊDO BRAGA
IVAN GABRIEL SANTOS ARAGÃO
JAMILY DE LIMA PONTES**

**IMPACTO DA PRÉ-ECLÂMPsia E ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS NO
DESENVOLVIMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: Uma
revisão integrativa**

Jaboatão dos Guararapes

2025

**GIOVANNA RENATA MACÊDO BRAGA
IVAN GABRIEL SANTOS ARAGÃO
JAMILY DE LIMA PONTES**

**IMPACTO DA PRÉ-ECLÂMPsia E ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS NO
DESENVOLVIMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: Uma
revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para o
cumprimento da disciplina de TCC II,
para a obtenção de título em bacharel
em Medicina.

Orientador: Prof. Esp. Diego Felliphe
Pessoa Reis

Jaboatão dos Guararapes

2025

AGRADECIMENTOS

A conclusão da graduação em Medicina e a concretização deste Trabalho de Conclusão de Curso representam a realização de um sonho edificado sobre a força e o apoio de pessoas insubstituíveis. Agradeço imensamente a todos que, de alguma forma, tornaram esta longa e desafiadora jornada possível.

Acima de tudo, minha mais profunda gratidão a Deus, pela saúde, discernimento e pela fé inabalável que me sustentaram nos momentos de maior desafio, permitindo que eu alcançasse este marco com perseverança.

A Raul e Dianne, meus amados pais, a quem dedico esta vitória. O apoio incondicional, os sacrifícios silenciosos e a confiança inabalável em minha capacidade foram o alicerce fundamental de toda a minha trajetória. O amor de vocês é a minha maior inspiração. Agradeço também aos meus irmãos, Raulzinho e Mariana, por serem a lembrança constante da infância, da pureza e do propósito e o motor de todas as minhas conquistas. Aos meus queridos avós, Alexandre, Norma, Vamberg e Dione, sou eternamente grata pelo exemplo de vida, sabedoria e amor incondicional que me proporcionaram a base e a força para voar.

Aos demais familiares, em especial à minha tia Alanna e ao meu primo Felipinho, agradeço a generosidade de me oferecerem um lar e um refúgio seguro durante os anos da faculdade, tornando a distância da casa menos pesada.

Aos meus amigos, a família que escolhi, que com companheirismo e alegria tornaram esta caminhada mais leve e humana. Em especial, agradeço a Ivan e Jamily, meus companheiros de TCC. A parceria, a dedicação mútua e o suporte que compartilhamos foram cruciais para o sucesso e a qualidade deste projeto. Vocês são parte essencial da minha formação.

Aos meus professores, mestres que compartilharam não apenas conhecimento técnico, mas também ética e paixão pela medicina. Deixo minha admiração e respeito. Em especial, ao meu orientador, Dr. Diego Reis, por sua orientação precisa, competência técnica e inestimável paciência. Sua dedicação foi vital para a elevação da qualidade deste trabalho.

Giovanna Braga

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, quero agradecer a Deus por sempre iluminar minha vida, abençoar cada ciclo e guiar todos os passos que percorri até aqui. Aos meus queridos pais, Carlos Ivan e Maria Gorete, não existem palavras que possam descrever a imensa gratidão que sinto por vocês — por todo o amor, dedicação e, mais importante, pelo apoio, por terem acreditado no meu sonho e embarcado nele comigo. Reconheço em vocês todo o alicerce, caráter e profissionalismo que moldaram a pessoa que sou, sendo as melhores referências que eu poderia ter.

Ao meu irmão, André, agradeço pela amizade, pelo companheirismo, pelo exemplo profissional e por estar sempre presente em minha vida, dividindo preocupações, bem como os melhores e os piores momentos desta jornada.

À minha família, especialmente à minha avó materna, Helena, e, em memória, ao meu avô materno, Manoel, e à minha bisavó paterna, dona Dionélia. O exemplo de vida, amor, sabedoria e dedicação de vocês foi um pilar silencioso. Mesmo que em outro plano, tenho certeza de que sempre me guardaram e me guiaram nesta trajetória. A concretização deste sonho só foi possível graças ao incentivo de vocês, especialmente nos estudos. Sem vocês, nada disso teria sido alcançável. Agradeço também aos meus tios, que sempre estiveram presentes em minha vida, colaborando para minha formação e celebrando minhas conquistas.

“Diga-me com quem tu andas e eu te direi quem tu és.” Utilizando esta frase dita pelo meu avô Manoel Messias, agradeço aos meus amigos. Vocês são parte da minha história e formação. Serei eternamente grato pelo refúgio, companheirismo e por todas as histórias que compartilhamos. Especialmente, a Giovanna e a Jamily, que realizaram este trabalho junto comigo. A parceria, a dedicação e o suporte de vocês foram cruciais para o sucesso e a conclusão deste projeto.

Por fim, agradeço aos meus professores de toda a vida, que, ao longo da minha formação, compartilharam não apenas conhecimento, mas também ética, profissionalismo e amor pela docência. Em especial, agradeço ao Dr. Diego Reis, por ter conduzido este trabalho com confiança e paciência.

Ivan Gabriel

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, pela dádiva da vida, por me dar força nos momentos de fraqueza e pela sabedoria concedida para seguir com coragem e esperança. Em cada obstáculo superado, percebo Sua presença me guiando e fortalecendo para não desistir.

Aos meus amados pais, José Luiz e Zenilda, minha mais profunda gratidão. Vocês são o alicerce da minha vida, os maiores exemplos de amor, dedicação e perseverança. Agradeço por acreditarem em mim mesmo quando duvidei de mim mesma, por cada palavra de incentivo, por cada gesto de carinho e por todos os sacrifícios feitos para que eu pudesse chegar até aqui. Este trabalho é também uma conquista de vocês, que sempre estiveram comigo, incondicionalmente.

À minha família, por estar sempre presente com carinho, alegria e companheirismo. Agradeço por compartilharem comigo tantos momentos de incentivo e por acreditarem no meu potencial, mesmo quando o caminho parecia distante.

Aos meus amigos, que tornaram essa jornada mais leve e que estiveram ao meu lado nos momentos de incertezas e também nas alegrias. Em especial, à Giovanna e ao Ivan, meus companheiros de TCC, pela parceria, pela cumplicidade e pela dedicação compartilhada em cada etapa deste projeto. Juntos, desde o primeiro período, enfrentamos desafios, dividimos responsabilidades e celebramos conquistas. Agradeço por cada momento de aprendizado, por cada conversa de incentivo e pela amizade que tornou essa caminhada mais sólida e humana.

Meu sincero agradecimento ao meu orientador, Dr. Diego Reis, por toda paciência, disponibilidade e comprometimento. Sua orientação foi fundamental para a construção deste trabalho e para o meu amadurecimento acadêmico e pessoal. Agradeço por compartilhar seu conhecimento, por acreditar no nosso potencial e por guiar este processo com tanta sabedoria.

Por fim, agradeço aos meus queridos professores, o meu mais sincero e eterno muito obrigada. Vocês que contribuíram para a minha formação, deixo minha admiração e respeito. Cada ensinamento transmitido, cada desafio proposto e cada palavra de incentivo foram essenciais para a consolidação do meu aprendizado e para a formação de profissional que me torno hoje.

Jamilly Pontes

IMPACTO DA PRÉ-ECLÂMPsia E ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS NO DESENVOLVIMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: Uma revisão integrativa.

IMPACT OF PREECLAMPSIA AND EPIGENETIC ALTERATIONS ON THE DEVELOPMENT OF AUTISM SPECTRUM DISORDER: An Integrative Review.

Giovanna Renata Macedo Braga¹, Ivan Gabriel Santos Aragão¹, Jamily de Lima Pontes¹, Diego Felliphe Pessoa Reis².

RESUMO

Objetivo: Expor, por meio de uma revisão integrativa, como a exposição intrauterina à pré-eclâmpsia (PE) favorece o surgimento de alterações epigenéticas que influenciam o risco de desenvolvimento do transtorno do espectro autista (TEA). **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, utilizando as bases PubMed/MEDLINE, SciELO e ScienceDirect. A busca focou em descritores da PE, insuficiência placentária e TEA, abordando mecanismos moleculares e inflamatórios no eixo placenta-cérebro. De 115 artigos iniciais, 6 foram incluídos. **Resultados:** Os estudos mostraram associação entre PE, principalmente de início precoce, e maior risco de TEA. A disfunção placentária decorrente da PE desencadeia processos inflamatórios que modificam o epigenoma fetal (metilação do DNA, desregulação de microRNAs - miR-210/miR-155). Essas alterações atingem genes cruciais (MECP2, SHANK3, NRXN1, OXTR). Análises de mediação reforçaram o papel da prematuridade e restrição intrauterina como fatores intermediários, sublinhando a disfunção placentária como eixo central do risco. **Considerações finais:** A PE configura um modelo de programação fetal adversa, induzindo modificações epigenéticas que aumentam o risco de TEA e reforçam a placenta como mediadora essencial. O reconhecimento do papel central da placenta destaca a importância de biomarcadores epigenéticos e estratégias de vigilância pré-natal para identificação precoce de risco.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia, Transtorno do Espectro Autista, Epigenética.

ABSTRACT

Objective: To describe, through an integrative review, how intrauterine exposure to preeclampsia (PE) promotes the emergence of epigenetic alterations that influence the risk of developing autism spectrum disorder (ASD). **Methods:** This is an integrative literature review, utilizing the PubMed/MEDLINE, SciELO, and ScienceDirect databases. The search focused on descriptors for PE, placental insufficiency, and ASD, addressing molecular and inflammatory mechanisms within the placenta-brain axis. Of 115 initial articles, 6 were included. **Results:** The studies showed an association between PE, mainly of early onset, and an increased risk of ASD. Evidence indicated that placental dysfunction resulting from PE triggers inflammatory processes that modify the fetal epigenome (DNA methylation, microRNA dysregulation—miR-210/miR-155). These alterations affect crucial genes (MECP2, SHANK3, NRXN1, OXTR). Mediation analyses reinforced the role of prematurity and intrauterine restriction as intermediate factors, underscoring placental dysfunction as the central axis of risk. **Final Considerations:** PE constitutes a model of adverse fetal programming, inducing epigenetic modifications that increase the risk of ASD and reinforce the placenta as an essential mediator. Recognizing the central role of the placenta highlights the importance of epigenetic biomarkers and prenatal surveillance strategies for early risk identification.

Key words: Preeclampsia, Autism Spectrum Disorder, Epigenetics.

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome hipertensiva específica da gestação, de etiologia multifatorial, caracterizada pelo aumento da pressão arterial após a 20ª semana de gravidez, geralmente acompanhada de sinais de disfunção de órgãos-alvo, como fígado, rins, sistema hematológico ou sistema nervoso central (WHO, 2011). Estima-se que essa condição afete entre 2% e 8% das gestações no mundo, sendo uma das principais causas de morbimortalidade materno-fetal, especialmente em países de baixa e média renda, onde o acesso ao pré-natal é deficiente (Zeisel, 2024; Brown et al., 2021).

Historicamente, os desfechos da PE têm sido analisados sob a perspectiva obstétrica aguda, incluindo parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino, eclâmpsia e a síndrome HELLP (Roberts & Cooper, 2001). No entanto, avanços nas áreas de medicina fetal e neurociências têm ampliado esse olhar, sugerindo que a exposição intrauterina à PE pode acarretar efeitos prolongados sobre o neurodesenvolvimento fetal. Estudos recentes têm indicado uma possível associação entre a PE e o Transtorno do Espectro Autista (TEA), transtorno do neurodesenvolvimento cuja prevalência vem aumentando nas últimas décadas (Valencia-Narbona e González-Rojas, 2024; Getahun et al., 2017).

Complicações nos períodos pré, peri e neonatal também têm sido associadas ao desenvolvimento do TEA, sobretudo quando somadas à predisposição genética. Além disso, hipóteses imunológicas sugerem a possível presença de anticorpos maternos que, ainda durante a gestação, poderiam reagir contra antígenos fetais, contribuindo para alterações no neurodesenvolvimento (Hartmann et al., 2023).

O TEA é caracterizado por déficits persistentes na comunicação e interação social, além de comportamentos repetitivos e padrões restritivos de interesse (APA, 2022). Embora sua etiologia envolva predominantemente fatores genéticos, há crescente reconhecimento da importância de fatores ambientais e epigenéticos que atuam durante períodos críticos da gestação (Hallmayer et al., 2011; Laird, 2010; Gluckman et al., 2008). Alterações ambientais intrauterinas, como hipóxia e inflamação, podem modular a expressão gênica sem alterar a sequência do DNA, interferindo na neurogênese e na organização funcional do cérebro (López-Tello & Rojas, 2020).

Nesse contexto, a PE desponta como um fator de risco relevante, uma vez

que está associada à inflamação sistêmica materna, estresse oxidativo e hipóxia placentária — condições que interferem negativamente no ambiente intrauterino e comprometem o desenvolvimento do sistema nervoso fetal (Brien et al., 2020; Stojanovska et al., 2024). A perfusão placentária inadequada compromete o fornecimento de oxigênio e nutrientes ao feto, além de favorecer a liberação de metabólitos tóxicos que prejudicam o desenvolvimento neuronal. A exposição do cérebro fetal a um ambiente inflamatório durante a PE pode alterar o crescimento e a ramificação dos neurônios corticais. Esse processo é potencializado pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, o qual reflete um estado de inflamação crônica materna e tem sido relacionado à manifestação do TEA (Mendes et al., 2022).

Apesar da consistência dos achados até o momento, ainda existem lacunas importantes na compreensão da relação entre PE e TEA. Uma dessas lacunas refere-se à variabilidade temporal da PE, que pode manifestar-se precocemente (antes da 34^a semana) ou tardiamente (após a 34^a semana), apresentando perfis clínicos e fisiopatológicos distintos. Há evidências de que a PE precoce, por representar uma exposição mais prolongada do feto a condições adversas, esteja mais fortemente associada a desfechos neurológicos negativos (Getahun et al., 2017; Brown et al., 2021).

Diante desse panorama, o presente estudo tem como objetivo investigar de que forma a exposição intrauterina à pré-eclâmpsia contribui para alterações epigenéticas compatíveis com o desenvolvimento de TEA. A proposta busca não apenas analisar a associação entre essas duas condições, mas também explorar os mecanismos moleculares e imunoinflamatórios subjacentes, com vistas a ampliar a compreensão da gênese do transtorno (Gluckman et al., 2008; Laird, 2010).

Essa abordagem reveste-se de relevância clínica e epidemiológica, pois contribui para o aprimoramento da triagem pré-natal, o acompanhamento neurológico precoce e o desenvolvimento de estratégias de prevenção em saúde pública. Ao investigar os vínculos entre PE, epigenética e neurodesenvolvimento, espera-se fomentar práticas clínicas mais personalizadas e baseadas em evidências nas áreas da obstetrícia, neonatologia e neuropediatria (WHO, 2011; Valencia-Narbona e González-Rojas, 2024).

METODOLOGIA

Desenho do Estudo

O presente estudo constituiu-se em uma Revisão Integrativa da Literatura, de natureza exploratória, descritiva e qualitativa, com o objetivo de sintetizar estudos teóricos e empíricos acerca da interconexão entre Pré-eclâmpsia, Epigenética e Transtorno do Espectro Autista. Para a elaboração desta revisão de literatura, foi seguido um protocolo sistemático de oito etapas: 1) formulação da pergunta de pesquisa; 2) estratégia de busca; 3) definição dos critérios de inclusão e exclusão; 4) seleção dos estudos; 5) avaliação da qualidade dos estudos; 6) extração de dados; 7) síntese e avaliação da qualidade da evidência; e 8) redação da revisão.

O método PICOS (acrônimo apresentado por P= população, I= intervenção/exposição, O= outcome-desfecho, S= tipo de estudo) foi aplicado a fim de estruturar a problemática desta pesquisa (Quadro 1). Assim, pôde-se estabelecer a seguinte pergunta condutora: Qual é o impacto das alterações epigenéticas e dos mecanismos relacionados à pré-eclâmpsia no desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista na prole

Coleta e análise dos dados

Como estratégia de busca da literatura científica, utilizou-se dos vocabulários controlados do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), para a determinação dos seguintes descritores: "Pré-eclâmpsia" / "Preeclampsia", "Transtorno do Espectro Autista" / "Autism Spectrum Disorder" e "Insuficiência Placentária" / "Placental Insufficiency". Estes descritores foram combinados com os termos booleanos de adição (AND) e intersecção (OR), bem como termos livres (como *DNA Methylation*, *MicroRNAs*, placenta e *Inflammation*), nas bases de dados eletrônicas: PubMed/MEDLINE e SciELO (Scientific Electronic Library Online).

A pesquisa teve como foco principal especificamente a análise e compreensão dos mecanismos epigenéticos e inflamatórios envolvidos no eixo placenta-cérebro. Foi definido como critério de elegibilidade fundamental a inclusão exclusiva de estudos originais, tais como coortes, estudos epidemiológicos de base populacional, estudos de análise de mediação e estudos translacionais/experimentais.

Como critérios de exclusão, foram descartados: trabalhos publicados fora do recorte temporal estabelecido (anteriores a 2019). Estudos de síntese da literatura, como revisões sistemáticas, meta-análises, revisões narrativas e artigos de opinião, foram excluídos, pois a amostra visava apenas a geração de dados primários para a discussão. Também foram excluídos estudos que não estavam disponíveis gratuitamente na íntegra e outras publicações que não representassem estudos científicos rigorosos, a fim de manter a qualidade e a confiabilidade dos dados analisados. O processo de seleção dos estudos está detalhado no Fluxograma PRISMA Adaptado (Figura 1), resultando em uma amostra final de 6 artigos.

Quadro 1. Componentes da pergunta condutora, seguindo o anagrama PICOS

Componente	Acrônimo	Aplicação
População	P	Prole (ou crianças) expostas à PE no período pré-natal.
Intervenção / Exposição	I	Pré-eclâmpsia e os mecanismos biológicos (Exposição à inflamação e estresse placentário).
Comparação	C	Não é aplicável.
Outcome (Desfecho)	O	Transtorno do Espectro Autista.
Study Design (Tipo de Estudo)	S	Estudos originais (coortes, translacionais) focados em mecanismos moleculares (epigenética e inflamação).

Fonte: Aragão, Braga & Pontes (2025), Autoria própria.

Interpretação dos dados

Inicialmente, os dados extraídos dos estudos incluídos foram organizados de maneira integrativa em um quadro sinóptico no aplicativo Google Planilhas.

Informações relacionadas à associação epidemiológica, inflamação e mecanismos epigenéticos (DNAm e miRNAs) foram categorizadas e estruturadas, permitindo uma visão clara e ordenada das evidências acumuladas.

Durante a interpretação dos dados, foi dada atenção especial à identificação de lacunas e limitações metodológicas na literatura. Isso permitiu uma análise crítica das limitações existentes e forneceu *insights* valiosos para futuras pesquisas sobre a modulação epigenética do risco de TEA. Ao seguir essas estratégias, a avaliação e interpretação dos dados desta revisão integrativa foi conduzida de maneira metódica, assegurando a confiabilidade e a relevância das conclusões em relação ao impacto da PE e das alterações epigenéticas no desenvolvimento do TEA.

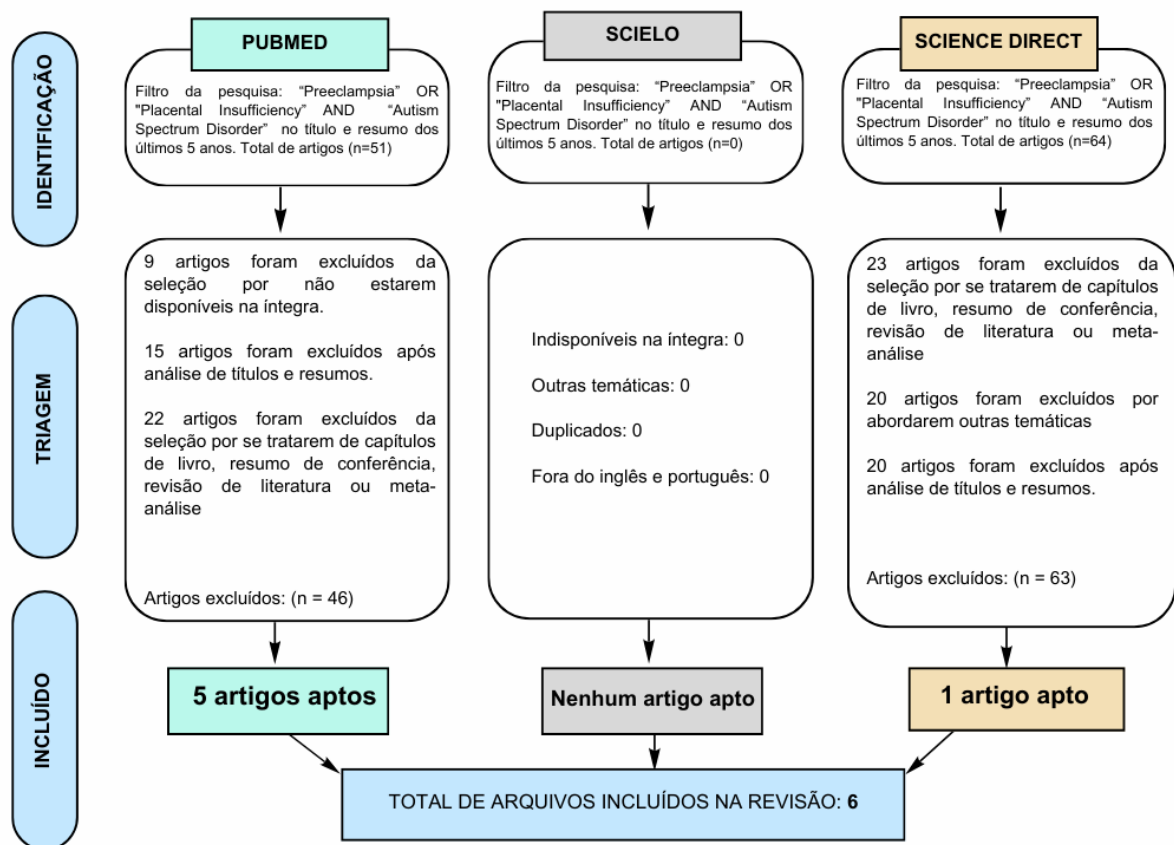
Aspectos éticos

Por tratar-se de uma revisão baseada exclusivamente em dados secundários, sem coleta direta de informações de seres humanos, o estudo não requer apreciação pelo Comitê de Ética e Pesquisa, conforme a resolução CNS 510/2016.

RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou inicialmente em 51 artigos na PubMed e 64 artigos na ScienceDirect; na base SciELO, não foram identificados estudos com os descritores utilizados, totalizando 115 registros iniciais. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, e após a triagem inicial e a leitura na íntegra dos remanescentes, observou-se um alto índice de exclusão. Os demais registros foram descartados por não atenderem aos critérios de elegibilidade, principalmente por: serem estudos de síntese da literatura (revisões, meta-análises), por se tratarem de capítulos de livro ou resumo de conferência (conforme o filtro da ScienceDirect) ou por não abordarem diretamente os mecanismos epigenéticos e inflamatórios que relacionam o risco de TEA na prole. Desse rigoroso processo de seleção, a amostra final foi composta por seis (6) estudos originais, que foram considerados de alta relevância por gerarem dados primários sobre a associação PE-TEA e seus mecanismos. O processo detalhado de identificação, triagem e seleção dos estudos está apresentado na Figura 1 (Fluxograma PRISMA Adaptado), elaborada de acordo com as recomendações PRISMA.

Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos identificados através de base de dados.



Fonte: Aragão, Braga & Pontes (2025), Autoria própria.

O Quadro 2 apresenta a síntese dos seis estudos originais selecionados com os nomes dos autores e ano da publicação, país de origem do estudo, tipo de estudo, número de pacientes (amostra) e o principal mecanismo biológico investigado. Os estudos revisados demonstram uma abrangência geográfica importante, sendo conduzidos em Estados Unidos, Espanha, China, Suécia e Irlanda. Essa diversidade, embora em um número reduzido de estudos primários, oferece uma perspectiva global essencial para investigar a associação PE-TEA em diferentes coortes populacionais e elucidar a causalidade e os mecanismos moleculares em centros de pesquisa de alto impacto. Já o Quadro 3 complementa essa análise ao apresentar a síntese dos resultados e conclusões dos artigos. Ele destaca os resultados principais de cada estudo, desde a prova causal em modelo murino (Liu *et al.*, 2023) até a análise de metilação placentária (Cilleros-Portet *et al.*, 2025), as conclusões estabelecidas pelos autores sobre o elo PE-TEA e as limitações metodológicas inerentes à pesquisa primária. Esta síntese é essencial para a condução da discussão, pois permite a avaliação crítica da qualidade da

evidência e a identificação das lacunas a serem exploradas por futuras pesquisas.

Quadro 2. Caracterização e descrição dos artigos (2019-2025).

Autor, ano, país	Tipo de estudo	N (amostra)	Foco no mecanismo	Objetivos principais
1. Carter <i>et al.</i> , 2024, EUA	Coorte Clínica Retrospectiva	364.588 pares mãe-filho	Associação Epidemiológica e Início da PE	Avaliar o risco de TEA associado ao início da PE (precoce vs. tardia) e o efeito da conduta expectante.
2. Cilleros-Portet <i>et al.</i> , 2025, Espanha	Estudo de Epigenômica (mQTLs)	Variável (Análise de dados de metilação)	Metilação Placentária e Risco Genético	Identificar associações potencialment e causais entre metilação placentária e o risco genético de transtornos do neurodesenvolvimento.
3. Liu <i>et al.</i> , 2023, China	Estudo Translacional (Modelo Murino)	Variável (Modelos de ratas)	Inflamação (TNF- α e NF- κ B) e Causalidade	Investigar o mecanismo causal da PE → TEA e se a inibição de

TNF- α reverte

o quadro

comportament

4. Maher <i>et al.</i> , 2019, Suécia/Irlanda	Coorte Populacional (Sibling-matched analysis)	2.842.230 crianças	Associação Epidemiológica e Plausibilidade Placentária	Examinar a associação entre PE e TEA, utilizando análise com irmãos para controlar fatores genéticos e familiares.
5. Wang H <i>et al.</i> , 2021, China	Coorte de Registro Populacional	Grande coorte populacional	Associação Epidemiológica / Gravidade	Avaliar a associação entre PE e TEA, enfatizando a gravidade e o tempo de exposição intrauterina.
6. Wang LW <i>et al.</i> , 2023, China	Coorte Multicêntrica	Variável (Coorte)	Mediação Placentária (Prematuridade e e PIG)	Analisar se a prematuridade e o PIG são mediadores na relação entre PE e TEA.

Fonte: Aragão, Braga & Pontes (2025), Autoria própria.

Quadro 3. Principais resultados e conclusões dos artigos selecionados (2019-2025).

Autor (Ano)	Resultados Principais	Conclusões	Limitações do Estudo
1. Carter <i>et al.</i> (2024)	Maior risco de TEA na PE de início precoce (HR 1,62). A duração da conduta expectante não aumentou o risco.	O risco de TEA está associado ao início da PE e não à sua duração sob manejo expectante.	Limitações inerentes a estudos de coorte (restrição populacional, acompanhamento limitado).
2. Cilleros-Portet <i>et al.</i> (2025)	Identificadas associações causais entre metilação placentária e o risco genético de neurodesenvolvimento	A placenta atua como um mediador biológico essencial entre fatores genéticos herdados e o ambiente gestacional, reprogramando a expressão gênica.	Necessidade de estudos funcionais para confirmar a causalidade dos achados epigenômicos.
3. Liu <i>et al.</i> (2023)	A elevação de citocinas (TNF- α) levou a descendentes com comportamentos tipo-TEA e alterações na metilação cerebral, via ativação de NF- κ B.	A inflamação materna é um elo causal e modulador epigenético entre a PE e o risco de TEA.	Estudo em modelo animal (murino); resultados precisam ser replicados em humanos.
4. Maher <i>et al.</i>	PE associada a um	A patologia	Limitação no

(2019)	aumento de 25% no risco de TEA (HR 1.25), que sobe para 95% (HR 1.95) quando combinada com PIG (PE/PIG).	placentária (representada por PE + PIG) é o principal mecanismo que aumenta a probabilidade de TEA.	acompanhamento (min. 6 anos); potencial viés residual de confusão.
5. Wang H <i>et al.</i> (2021)	Maior risco de TEA em PE de início precoce, reforçando a gravidade e o tempo de exposição intrauterina.	O risco de TEA está associado ao grau de severidade do insulto placentário.	Coorte de registro; pode haver fatores de confusão não medidos.
6. Wang LW <i>et al.</i> (2023)	Prematuridade e PIG mediam parcialmente a relação entre PE e TEA.	O dano placentário que leva à prematuridade e ao PIG é o principal mediador do risco de TEA.	Caráter retrospectivo da coorte pode introduzir viés de classificação.

Fonte: Aragão, Braga & Pontes (2025), Autoria própria.

DISCUSSÃO

A trajetória do desenvolvimento humano começa no útero, e é notável como as condições desse ambiente intrauterino atuam como um verdadeiro “manual de instruções” para o futuro desenvolvimento fetal (González-Rojas et al., 2024). Dentro desse cenário complexo, a PE emerge não apenas como uma condição obstétrica

de risco, mas como um poderoso disruptor desse manual. A PE tem o potencial de deixar uma “assinatura molecular” duradoura, desencadeando alterações epigenéticas que parecem contribuir de forma significativa para o surgimento de transtornos do neurodesenvolvimento, em especial o TEA.

A PE se estabelece através de uma disfunção endotelial generalizada, hipóxia placentária e intensa resposta inflamatória sistêmica. Esses processos afetam diretamente a placenta, órgão central que atua como mediador entre a mãe e o feto (Diez-Ahijado et al., 2024). É nessa interface que a função epigenética (o controle fino de como os genes são ligados ou desligados) é essencial. A agressão da PE, através da liberação de mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigênio, interfere diretamente nos processos de metilação do DNA, acetilação das histonas e na expressão de microRNAs, mecanismos vitais para a arquitetura cerebral (Diez-Ahijado et al., 2024). Cielleros-Portet et al. (2025), ao estudarem a metilação em profundidade, reforçam essa ideia, descrevendo a placenta como um mediador biológico que traduz os fatores ambientais adversos em reprogramação da expressão gênica fetal.

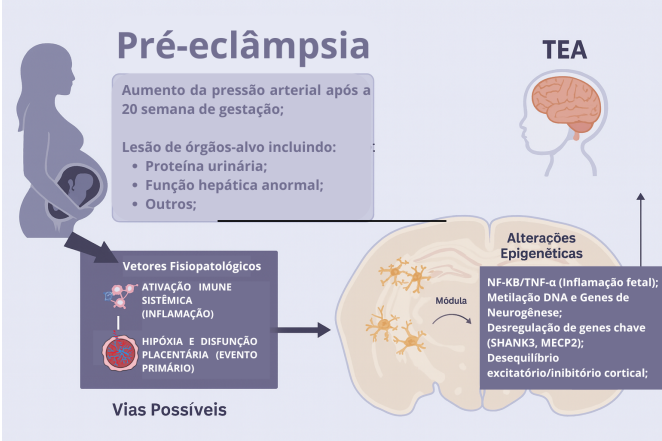
A evidência de coorte estabelece de forma categórica que o risco de TEA é modulado pela gravidade e precocidade do insulto placentário. Wang H *et al.* (2021) e Carter *et al.* (2024) convergem ao demonstrar que a PE de início precoce (<34 semanas) confere maior risco, enquanto Maher *et al.* (2019), por meio de análise com irmãos, reforça que a combinação PE + PIG é o principal determinante biológico dessa vulnerabilidade. Esses achados consolidam a compreensão de que o eixo decisivo não é a hipertensão materna isolada, mas a disfunção placentária e os mecanismos inflamatórios, hipóxicos e epigenéticos desencadeados por ela.

Esse cenário adverso, caracterizado por hipóxia crônica estresse oxidativo e aumento de mediadores inflamatórios, perturba o equilíbrio entre neurogênese, angiogênese e apoptose neural, formando um ambiente teratogênico capaz de produzir alterações estruturais e funcionais compatíveis com o TEA, conforme descrito por González-Rojas *et al.* (2024).

A figura 2 ilustra de forma abrangente como a PE altera o ambiente intrauterino e ativa vias inflamatórias e epigenéticas com impacto direto sobre o cérebro fetal. Contudo, quando esses mecanismos são analisados de maneira integrada, torna-se possível visualizar as interações específicas entre hipóxia,

inflamação, estresse oxidativo e reprogramação epigenética, sintetizadas no Quadro 4.

Figura 2. Representação do eixo placenta-cérebro, destacando a inflamação materna, hipóxia e reprogramação epigenética envolvidos no risco do TEA.



Fonte: Autoria própria, 2025

Quadro 4. Integração dos mecanismos biológicos no eixo PE → Epigenética → TEA

Mecanismo	Alteração induzida pela PE	Impacto epigenético	Efeito potencial no TEA
Hipóxia	Redução da perfusão placentária	↑ miR-210	Prejuízo da neurogênese e angiogênese
Inflamação	↑ TNF-α e ativação de NF-κB	Metilação anômala (MECP2, SHANK3)	Disfunção sináptica e circuital
Estresse oxidativo	Aumento de espécies reativas de oxigênio	Modulação de DNMTs e HDACs	Alterações persistentes de expressão gênica
PIG/Prematuridade	Exposição prolongada ao ambiente adverso	Reprogramação placentária	Aumento global do risco para TEA

Fonte: Aragão, Braga & Pontes (2025), Autoria própria.

A transição da correlação epidemiológica para a causalidade molecular é a área de maior impacto da pesquisa recente. Este salto é fornecido pelos estudos primários de mecanismo, que isolam e quantificam as alterações epigenéticas. O estresse inflamatório e de hipóxia induzido pela PE não apenas causa disfunção orgânica materna, mas atua como um poderoso sinalizador celular (González-Rojas et al., 2024).

Segundo Liu et al. (2023), a elevação materna de TNF- α (citocina amplamente aumentada na PE) ativa diretamente a via NF- κ B no cérebro fetal, desencadeando alterações de metilação e produzindo fenótipos comportamentais análogos ao TEA em modelos murinos. Esse estudo fornece uma ponte causal essencial, demonstrando que a inflamação materna é capaz de alterar o padrão de expressão gênica cerebral ainda na vida uterina: inflamação materna $\rightarrow$ ativação de vias fetais $\rightarrow$ alteração epigenética $\rightarrow$ fenótipo comportamental (Liu et al., 2023; Ashraf et al., 2021; Diez-Ahijado et al., 2024).

Paralelamente, evidências epigenômicas têm fortalecido o entendimento do papel central da placenta como mediadora entre o ambiente materno e o desenvolvimento fetal. Segundo Cilleros-Portet et al. (2025), após utilizar técnicas avançadas de mQTLs (análise de methylation quantitative trait loci), identificou que regiões placentárias com padrões alterados de metilação apresentam associações causais com risco genético para transtornos do neurodesenvolvimento. Ademais, essas alterações estão presentes em genes críticos para o desenvolvimento neuronal e formação dos circuitos neurais do feto, como o MECP2, SHANK3, NRXN1 e OXTR, reforçando a tese que o epigenoma placentário é altamente responsivo ao ambiente adverso e inflamatório da PE (Cilleros-Portet et al., 2025; LaSalle, 2022).

A contribuição dos microRNAs (miRNAs), como o miR-210 e o miR-155, para esse cenário também é relevante. De acordo com Ashraf et al. (2021), o miR-210, regulado por hipóxia, altera processos de metabolismo mitocondrial, angiogênese e diferenciação neural. Assim também, o miR-155, regulado por inflamação, influencia na modulação de vias imunes e aspectos do desenvolvimento cortical. Esses miRNAs funcionam como reguladores pós-transcricionais sensíveis ao ambiente

gestacional, reforçando o papel da PE como moduladora epigenética (Ashraf et al., 2021; González-Rojas & Valencia-Narbona, 2024).

Outro ponto central é a ação dos marcadores epigenéticos placentários: DNMTs e HDACs. Segundo Laird (2010), DNMTs são marcadores responsáveis pela manutenção e estabelecimento da metilação do DNA durante o desenvolvimento fetal, enquanto os marcados HDACs modulam a compactação da cromatina. Condições que alterem a atividade dessas enzimas, como hipóxia e inflamação, induzidas pela pré-eclâmpsia, são biologicamente consistentes com mudanças duradouras na expressão gênica, que persiste até a vida pós-natal. Esse fenômeno, conhecido como “memória epigenética”, é capaz de explicar a persistência de anormalidades neurocomportamentais no indivíduo, mesmo na ausência de mutações genéticas estruturais (LaSalle, 2022; Ashraf et al., 2021; Diez-Ahijado et al., 2024). Do ponto de vista funcional, essas descobertas reforçam a noção de que o epigenoma placentário é um marcador sensível das condições gestacionais, sendo capaz de determinar trajetórias de desenvolvimento cerebral distintas (Cilleros-Portet et al., 2025).

Apesar dos avanços, existem lacunas importantes. Segundo Stojanovska et al. (2024), faltam estudos capazes de integrar simultaneamente dados genéticos, epigenômicos e clínicos ao longo do desenvolvimento infantil. Além disso, muitos estudos populacionais dependem de registros diagnósticos tardios, o que pode introduzir viés de classificação. Wang LW et al. (2023) reforçam a necessidade de modelos longitudinais que avaliem crianças expostas à PE até fases tardias da infância, permitindo melhor compreensão dos desfechos neurocomportamentais (Stojanovska et al., 2024; Wang LW et al., 2023).

Do ponto de vista clínico-translacional, os achados desta revisão têm implicações substanciais. De acordo com Zeisel (2024), as vias de metilação do DNA dependem de cofatores nutricionais, como ácido fólico, colina e vitamina B12, reforçando a necessidade de intervenções nutricionais em gestantes com pré-eclâmpsia, visto que essa doença, ao induzir o estresse oxidativo e inflamação crônica, pode aumentar a demanda e comprometer a absorção e transporte placentários desses nutrientes. Desse modo, a suplementação nutricional, tem como finalidade reduzir a exposição fetal aos efeitos epigenéticos adversos sobre o desenvolvimento cerebral. Além disso, revisões recentes convergem sobre o conhecimento da placenta como fonte promissora de biomarcadores epigenéticos

que, no futuro, poderão ser utilizados para identificar precocemente crianças com risco aumentado de TEA (Ravaei et al., 2023; Diez-Ahijado et al., 2024).

Por fim, os resultados revisados reforçam que a pré-eclâmpsia não é apenas um evento obstétrico agudo, mas deve ser compreendida como um distúrbio com impacto multissistêmico e transgeracional, impactando ao longo prazo a saúde mental de crianças (LaSalle, 2022; Cilleros-Portet et al., 2025; Diez-Ahijado et al., 2024; Ravaei et al., 2023). A integração entre os achados epidemiológicos, bioquímicos, epigenéticos e translacionais amplia a compreensão sobre a etiologia do TEA, fortalecendo a tese de que a disfunção placentária e os processos inflamatórios-epigenéticos constituem o elo fisiopatológico entre pré-eclâmpsia e o transtorno do espectro autista (LaSalle, 2022; González-Rojas & Valencia-Narbona, 2024).

CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa permitiu reunir e analisar as principais evidências científicas que sustentam a associação entre a Pré-eclâmpsia (PE) e o Transtorno do Espectro Autista (TEA), destacando o papel das alterações epigenéticas e inflamatórias como o elo fisiopatológico fundamental entre ambas as condições.

A literatura contemporânea mostra que a PE estabelece não apenas uma complicação obstétrica aguda, mas sim um modelo de programação fetal adversa, capaz de modular de maneira duradoura a expressão gênica e a trajetória do neurodesenvolvimento. A análise dos seis estudos primários selecionados demonstrou que o risco de TEA não é impulsionado pela hipertensão materna isolada, mas sim pela patologia placentária (evidenciada pela combinação de PE e Restrição de Crescimento Fetal), que está mais relacionada ao início precoce da doença.

Os achados revisados comprovam que a placenta exerce papel central como mediadora biológica entre o ambiente materno e o feto. As consequências dessa disfunção, como a inflamação sistêmica (TNF- α) e a hipóxia crônica, desencadeiam alterações epigenéticas (como a metilação do DNA e a desregulação de microRNAs) que configuram uma memória epigenética capaz de influenciar o epigenoma cerebral fetal. Essa memória resulta em padrões de expressão gênica anormais que persistem após o nascimento e que atingem genes cruciais para a neuroplasticidade e a sinaptogênese, os quais estão amplamente implicados na fisiopatologia do TEA.

Do ponto de vista clínico e translacional, a identificação precoce desses marcadores epigenéticos e inflamatórios em gestantes com PE oferece oportunidades pertinentes para o rastreamento e a intervenção preventiva. Estratégias que visam modular as enzimas epigenéticas (DNMTs e HDACs) ou que envolvem o controle rigoroso da pressão arterial e o uso de suplementação de cofatores epigenéticos (como ácido fólico, colina e vitamina B12) representam caminhos promissores para reduzir a exposição fetal a um ambiente intrauterino adverso.

Apesar dos avanços, persistem lacunas. São necessários estudos longitudinais e translacionais em humanos que integrem dados genéticos, epigenéticos e clínicos para validar biomarcadores e estabelecer relações causais robustas. A PE é um modelo paradigmático da interação ambiente-epigenética. Compreender essa relação destaca a importância de uma abordagem baseada em prevenção e personalização do cuidado, reforçando que investir em saúde materna é investir na saúde neurológica das futuras gerações.

REFERÊNCIAS

1. APA – AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5-TR. 5. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2022.
2. ASHRAF, U. M.; HALL, D. L.; RAWLS, A. Z.; ALEXANDER, B. T. Epigenetic regulatory processes during preeclampsia and effects on fetal development and chronic health. *Clinical Science*, v. 135, 2021. DOI: 10.1042/CS20190070.
3. ATKINSON, J. A.; et al. Hypertensive disorders of pregnancy and childhood neurodevelopment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*, v. 22, n. 9, e1004558, 2025. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004558.
4. BAHADO-SINGH, R. O.; et al. Placental DNA methylation changes and the early prediction of autism in full-term newborns. *PLoS ONE*, v. 16, n. 7, e0253340, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0253340.
5. BRAND, J. S.; et al. Maternal hypertensive disorders and neurodevelopmental outcomes in offspring. *JAMA Pediatrics*, v. 175, n. 6, p. 577–585, 2021. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.2796.
6. BRIEN, M. E.; et al. Impact of preeclampsia on neurodevelopmental outcomes in children: a systematic review. *PLoS ONE*, v. 15, n. 9, e0238029, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0238029.
7. CILLEROS-PORTET, A.; et al. Potentially causal associations between placental DNA methylation and schizophrenia and neuropsychiatric disorders. *Nature Communications*, 2025. DOI: 10.1038/s41467-025-57760-3.
8. DIEZ-AHIJADO, L.; et al. Epigenome-wide association study in placental tissue identifies DNA methylation related to child cognitive scores. *Molecular Psychiatry*, 2024. DOI: 10.1038/s41398-024-03094-5.
9. DULEY, L.; et al. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia. *International Journal of Surgery/Open*, v. X, 2019. Sem DOI. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6820858/>
10. GETAHUN, D.; et al. Association of perinatal risk factors with autism spectrum disorder. *American Journal of Perinatology*, v. 34, p. 295–304, 2017. DOI: 10.1055/s-0036-1597621.
11. GONZÁLEZ-ROJAS, S.; VALENCIA-NARBONA, R. Neuroimmune basis of autism in pregnancy complications. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 153, 2024. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2024.105404.
12. HALLMAYER, J.; et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of General Psychiatry*, v. 68, n. 11, p. 1095–1102, 2011. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.76.
13. LAIRD, P. W. Principles and challenges of genome-wide DNA methylation analysis. *Nature Reviews Genetics*, v. 11, p. 191–203, 2010. DOI: 10.1038/nrg2732.
14. MOUAT, J. S.; LASALLE, J. M. The Promise of DNA Methylation in Understanding Multigenerational Factors in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Genetics*, v. 13, art. 831221, 2022. DOI: 10.3389/fgene.2022.831221

15. LIU, X.; et al. Preeclampsia promotes autism-like behaviors in offspring via maternal inflammation and fetal NF- κ B signaling. *Life Science Alliance*, v. 6, n. 8, e202301957, 2023. DOI: 10.26508/lsa.202301957.
16. MAHER, G. M.; et al. Association between preeclampsia and autism spectrum disorder: sibling analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, v. 60, n. 8, p. 907–916, 2019. DOI: 10.1111/jcpp.13127.
17. MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa. *Texto & Contexto Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
18. RAVAEI, A.; et al. Placental methylation biomarkers for autism risk. *Molecular Medicine*, v. 29, p. 2–12, 2023. DOI: 10.1186/s10020-022-00593-3.
19. STOJANOVSKA, V.; et al. Neurodevelopmental effects of preeclampsia on offspring. *Frontiers in Pediatrics*, 2024. DOI: 10.3389/fped.2024.1182991.
20. VALENCIA-NARBONA, R.; GONZÁLEZ-ROJAS, S. Neurodevelopmental disruptions in children of preeclamptic mothers: pathophysiological mechanisms and consequences. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 7, p. 3632, 2024. DOI: 10.3390/ijms25073632.
21. WANG, H.; et al. Maternal hypertensive disorders and risk of autism. *European Journal of Epidemiology*, 2021. DOI: 10.1007/s10654-021-00756-2.
22. WANG, L-W.; et al. Preterm birth and small for gestational age mediate the association between HDP and autism. *Scientific Reports*, v. 13, 9606, 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-36787-w.
23. ZAKI-DIZAJI, M.; et al. DNA methylation profiling in placentas from women with preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 25, n. 953, 2025. DOI: 10.1186/s12884-025-07950-0.
24. ZEISEL, S. H. Epigenetics and fetal brain development. *Annual Review of Nutrition*, v. 44, p. 123–147, 2024. DOI: 10.1146/annurev-nutr-112122-122505.

ANEXOS

ANEXO 1: Estatuto de publicação de Artigos Científicos - 2025 - Revista Eletrônica Acervo Saúde

1.3. Revisão Integrativa

I) Definição: Tem o propósito analítico-observacional dedicado à relevância e ao impacto de temas de interesse científico. Deve objetivar responder a uma pergunta específica e de relevância. Descreve o processo e os critérios utilizados para a pesquisa e seleção dos estudos originais incluídos na revisão e os procedimentos empregados na avaliação e categorização dos artigos. Para que a pesquisa tenha abrangência é necessário que se utilize de metodologia de busca com o uso de bases de periódicos científicos de qualidade como: Acervo+ Index base, Scielo, PubMed, MEDLINE, entre outras.

II) Estrutura: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Considerações finais e Referências.

*Resultados e Discussão podem ser apresentados juntos.

III) Tamanho: Mínimo 3.000 e máximo de 3.500 palavras (excluindo títulos, resumos, palavras-chave, figuras, quadros, tabelas, legendas e lista de referências).

IV) Ética: Não é permitida a prática de cópia de textos e nem a veiculação de imagens de terceiros, respeitando as leis de Direitos Autorais vigentes (LEI Nº 9.610/1988 e Nº 10.695/2003). Todas as referências devem ser citadas de forma correta.

2.1. Título

I) Definições: Deve ser conciso, informativo e com fidedignidade textual.

II) Idioma: Deverá ser apresentado nos 3 (três) idiomas: Português, Inglês e Espanhol.

III) Tamanho: No máximo 150 caracteres SEM espaço.

2.2. Nomes e vínculo

I) Orientação: Incluir os nomes completos do autor e coautores no:

- a. arquivo do artigo;
- b. termo de autores enviado para a revista;
- c. no sistema de submissão da revista.

II) Quantidade de pessoas: No máximo 10 pessoas, incluindo o orientador/pesquisador responsável.

a. Motivo: O intuito é valorizar o processo criativo e construtivo dos autores e o limite de 10 pessoas

é suficiente considerando a quantidade de palavras admitidas no texto do artigo científico.

b. Nota: É vedada a remoção ou omissão de autores para o fim específico de atender o número de integrantes aceitos pela revista. É importante destacar que a revista repudia os atos que contrariam a ética e não se responsabiliza pela má-fé de autores.

III) Direitos de autoria/coautoria: O reconhecimento de participação no artigo deve seguir as condições abaixo:

1. 2. a. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados;
- b. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual;²¹
3. c. Aprovação final da versão a ser publicada.

Nota: As três condições acima devem ser integralmente atendidas e corroborando à essa normativa, a lei de Direitos Autorais Nº 9.610/1998 no seu Art. 15, § 1º esclarece que: [...] "Não se considera co-autor quem simplesmente auxiliou o autor na produção da obra literária, artística ou científica, revendo-a, atualizando-a, bem como fiscalizando ou dirigindo sua edição ou apresentação por qualquer meio."

IV) Posição de autores: Os autores decidirão em consenso sobre a posição das autorias e sequência dos nomes utilizando, preferencialmente, o critério da contribuição. Orientamos que os métodos de sorteio ou ordem alfabética sejam evitados.

V) Orientador/ Pesquisador Responsável: É o autor ou coautor responsável legal do artigo. Seu papel é validar o conteúdo do trabalho, zelando pela qualidade científica, pelo atendimento da legislação e da ética em pesquisa. Com efeito, se fazem necessárias competências técnico-científicas e profissionais para o direcionamento e sucesso do estudo. Por esse motivo, o Orientador/ Pesquisador Responsável deverá ser um profissional docente ou pesquisador com formação na área do estudo ou correlatas, além de deter notável conhecimento sobre o tema abordado. A comissão da revista fará a análise do Currículo Lattes para verificar o atendimento desses requisitos.

- Podem ser orientadores/responsáveis de artigos:
- a. Professores com vínculo institucional;
- b. Mestrando, Doutorando ou Pós-doutorando;
- c. Profissionais atuantes na área clínica com registro profissional;

- d. Pesquisadores independentes que comprove atuação em pesquisa.

VI) Autor correspondente: É autor/coautor que iniciou o processo de submissão do artigo no sistema. Atribui-se ao autor correspondente a responsabilidade de atender as notificações da comissão da revista dentro do prazo fixado, prestando informações ou documentos pertinentes ao processo de avaliação e publicação do artigo. NÃO serão aceitas submissões enviadas por terceiros.

2.3. Resumo

I) Definição: Possui a finalidade de apresentar ao leitor uma ideia geral do artigo: propósitos, principais achados, considerações e possíveis conclusões. Precisa ser escrito de forma clara, objetivo e atrativa, para que o leitor desperte o interesse de ler o trabalho na íntegra.

II) Idioma: Deverá ser apresentado nos 3 (três) idiomas: Português (Resumo), Inglês (Abstract) e Espanhol (Resumen).

III) Tamanho: Entre 150 a 200 palavras.

2.4. Palavras-chave

I) Orientação: Devem ser definidas com base no tema, área e/ou assuntos que serão abordados no artigo.

II) Quantidade: No mínimo 3 e máximo 5 (Português, Inglês e Espanhol).

III) Obrigatoriedade para artigos de saúde e áreas correlatas: Todas as palavras-chave devem estar cadastradas no Sistema de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Você pode usar o sistema DeCS para consultas ou então para definir os termos para o seu artigo.²²

2.5. Introdução

I) Orientação: Deve ser sucinta e compreensível para o leitor em geral, definindo o problema estudado, sintetizando sua importância e destacando as lacunas do conhecimento que serão abordadas no artigo.

II) Siglas e abreviaturas: Quando utilizadas pela primeira vez, deverão ter o significado por extenso. Ex.: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

III) Objetivo: No último parágrafo da introdução deve conter o objetivo do estudo. Deve conter a proposta principal do estudo e começar com verbo no infinitivo: analisar, pesquisar, investigar, avaliar, etc.

IV) Uso de citações no texto:

a. Todos os parágrafos devem ter citação indireta por meio de fundamentação teórica com o uso de fontes atuais (desejável que sejam dos últimos 5 anos) de bases de periódicos científicos de qualidade como: Acervo+ Index base, Scielo, PubMed, MEDLINE, entre outras.

b. Citações diretas (cópia) são permitidas SOMENTE em ocasiões onde não é possível a transcrição da ideia, como é o caso de artigos de leis, os quais deverão ser destacados do texto com recuo de 3 cm, entre aspas "" e em itálico.

c. Não aceitamos artigos com notas de rodapé. A abordagem teórica deve ser feita ao longo do texto.

d. As citações de autores NO TEXTO deverão seguir os seguintes exemplos:

- Início de frase:

- 1 autor - Baptista JR (2022);
- 2 autores - Souza RE e Barcelos BR (2021);
- 3 ou mais autores - Porto RB, et al. (2020).

- Final de frase:

- 1 autor - (BAPTISTA JR, 2022);
- 2 autores - (SOUZA RE e BARCELOS BR, 2021);
- 3 ou mais autores - (PORTO RB, et al., 2020);
- Sequência de citações - (BAPTISTA JR, 2022; SOUZA RE e BARCELOS BR, 2021; PORTO RB, et al., 2020).

2.6. Métodos

I) Orientação: Deve descrever de forma clara e sem prolixidade as fontes de dados, a população estudada, a amostragem, os critérios de seleção, procedimentos analíticos e questões éticas relacionadas à aprovação do estudo por comitê de ética em pesquisa (pesquisa com seres humanos e animais) ou autorização institucional (levantamento de dados onde não há pesquisa direta com seres humanos ou animais).

II) Instrumento de pesquisa: Estudo que utilizar questionário ou formulário já publicado deve citar a origem no texto e incluir a fonte na lista de referências. Caso o instrumento de pesquisa tenha sido criado pelos próprios autores, o mesmo deve ser citado no texto e enviado na submissão em "arquivo

a parte" para que a comissão da revista o avalie e, caso aceito, o instrumento será publicado em arquivo suplementar ao artigo.

III) Ética em pesquisa:23

- a. Para estudos onde há a obrigatoriedade legal de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), os autores devem apresentar no último parágrafo da metodologia os procedimentos éticos e número do parecer e do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE).
- b. Para estudos ORIGINAIS em que haja excludente LEGAL de avaliação do CEP os autores devem justificar no texto e apresentar o dispositivo jurídico para tal.
- c. Lembrando que cabe a revista o papel de garantir o cumprimento das legislações de ética em pesquisa do conteúdo por ela publicado, então, todas as informações serão conferidas.

2.7. Resultados

I) Orientações:

- a. Deve se limitar a descrever os resultados encontrados, incluindo interpretações e comparações de forma clara e seguindo uma sequência lógica de apresentação dos resultados.
- b. Caso o artigo tenha figuras com resultados, estes devem ser citados ao longo do texto.
- c. Se os autores acharem conveniente podem apresentar a seção de Resultados e Discussão em uma mesma seção.

2.8. Figuras

I) Definição: Imagens, tabelas, quadros, gráficos e desenhos ilustrativos são denominadas pela revista como figuras.

II) Quantidade: São aceitas no máximo 6 figuras.

III) Formatação: Devem ter título esclarecedor na parte superior e fonte na parte inferior. Caso seja necessário explicar detalhes ou siglas, incluir legenda. Devem estar no corpo do artigo junto ao texto.

IV) Orientações: As figuras são itens autorais protegidos por lei. Posto isso, a revista definiu que:

- a. Figuras já publicadas NÃO serão aceitas: Independente do tipo de licença NÃO serão aceitas imagens que já estejam publicadas. O propósito da revista não é republicar conteúdo, mas sim trazer o lado autoral e criativo das produções científicas. Essa decisão é pautada no estatuto regimental da revista.

c. Figuras baseadas em outras publicações: Poderão ser criadas mediante citação das fontes de inspiração na legenda, entretanto, devem ter no mínimo 3 (três) fontes. O intuito é que sejam publicadas imagens originais cujo conteúdo seja construído com a reinterpretação do autores por meio de análise de reflexão. Recortes de imagens de outras publicações não são criações originais, portanto, NÃO serão aceitas.

d. Figuras criadas a partir de um software: É obrigatório o envio da autorização (licenciamento) de publicação da imagem emitida pela empresa responsável pelo software. Caso seja software com licença gratuita o autor deverá enviar em formato PDF os termos da licença free extraídos do site da empresa (use a ferramenta: imprimir => salvar como PDF). O nome do software ® , link da licença e data de acesso deverão ser citados na legenda da imagem. Essas exigências são pautadas na Lei de Propriedade Industrial (LEI Nº 9.279/1996).²⁴

e. Imagem criada por profissional: Obrigatório o envio da autorização (licenciamento) de publicação assinada pelo artista criador. O nome do mesmo deve ser citado na legenda da imagem. Essas exigências são pautadas na Lei de Direitos Autorais (LEI Nº 9.610/1998).

f. Imagem de pacientes de Estudo de caso: Caso sejam usados resultados de exames e/ou imagens de peças anatômicas de paciente, os autores deverão apresentar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que constate o uso e publicação de dados e imagens. Este termo deve ser assinado pelo paciente. Essas exigências são pautada na Lei do prontuário do paciente (LEI Nº 13.787/2018). Lembrando que a publicação de Estudos de Caso está condicionada a autorização de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) nos termos da lei (RESOLUÇÃO Nº 466/2012).

2.9. Discussão

I) Orientação: Deve incluir a interpretação dos autores sobre os resultados obtidos e sobre suas principais implicações, a comparação dos achados com a literatura, as limitações do estudo e eventuais indicações de caminhos para novas pesquisas.

II) Argumentação: Deve haver a apresentação de artigos que corroborem e/ou que se oponham aos dados do estudo, criando uma discussão comparativa dos resultados.

III) Fontes de artigos: As fontes DEVEM ser de artigos científicos atuais (desejável que sejam dos

últimos 5 anos) de bases de periódicos científicos de qualidade como: Acervo+ Index base, Scielo, PubMed, MEDLINE, entre outras.

Nota: Se os autores acharem conveniente podem apresentar a seção de Resultados e Discussão em uma mesma seção.

2.10. Conclusão e Considerações Finais

I) Orientação: Deve ser pertinente aos dados apresentados e responder de forma completa ou parcial a pergunta central da pesquisa estabelecida como objetivo. Deve ser limitada a um único parágrafo final e a redação deve explicar o desfecho científico com os principais achados e seus impactos, as limitações da pesquisa e os possíveis caminhos para novos estudos da área.

Nota: O texto deve ser escrito de forma clara, concisa e não poderá conter citações.

2.11. Agradecimentos e Financiamento

I) Agradecimento: Menção opcional de pessoas ou instituições (entidade, órgão ou grupos) que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os requisitos para serem coautores (pessoas) ou financiadores (instituições). É um espaço para agradecimentos profissionais, então NÃO serão permitidos agradecimentos familiares ou religiosos.

II) Financiamento: Menção obrigatória de instituições ou agências que contribuíram financeiramente com o desenvolvimento da pesquisa. Deverá ser fornecido o nome por extenso da instituição/agência seguido do número do processo de concessão.

2.12. Referências

I) Quantidade: Mínimo 20 e máximo de 40 referências científicas.²⁵

II) Fundamentação: Procure usar apenas artigos científicos dos últimos 5 anos. Referências mais antigas podem ser passíveis de rejeição caso não sejam consideradas pelos revisores como sendo basilares para o campo estudado.

a. Motivo: O intuito é manter a linguagem do seu artigo atual e passar segurança tanto para quem lê, quanto para quem o utiliza como referência.

b. Exceção: O conceito de um autor e a relevância temática podem justificar a utilização excepcional de fontes antigas. Por exemplo: não daria para falar de psicanálise sem citar Freud que tem publicações datadas de 1895 a 1905, ou seja, o conceito e a temática exigem a citação nesse caso.

III) Orientações:

- a. Busque por artigos em bases de periódicos científicos como: Acervo+ Index base, Scielo, PubMed, MEDLINE, entre outras bases que possuem controle de qualidade das publicações.
- b. A revista irá validar todas as fontes e caso não sejam compatíveis ou pertinentes será sugerida a remoção.
- c. Em caráter extraordinário poderá ser usada obra literária ou site oficial de órgão técnico-científico, mediante comprovação da importância para o campo estudado.
- d. Não serão aceitas fontes de blogs, magazines, sites jornalísticos, redes sociais ou veículos de comunicação que não sejam científicos.

IV) Formatação: As referências deverão ser numeradas em ordem alfabética conforme os seguintes exemplos:

● Artigo:

- 1 autor - ANDREAZZI DUARTE D. Coronavírus, o monstro microscópico na visão da ciência. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2020; Esp. 46: e3606.
- 2 autores - QUEIROZ BG e MENDONÇA MA. A influência de atividades recreativas com pacientes oncológicos: uma revisão narrativa. Revista Eletrônica Acervo Médico, 2022; 12: e10461.
- 3 ou mais autores - TRAÚZOLA TR, et al. Panorama geral da hanseníase no Brasil: uma análise epidemiológica, Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2022; 15(6): e10223.
- Nota: Não é preciso apresentar “Disponível em” nem a data do acesso “Acesso em”.

● Livro:

- Nota: usar livros apenas em casos extraordinários.
- SOBOTTA J. Atlas de Anatomia Humana. 24 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018; 345p.

● Tese e Dissertação

- DEL ROIO LC. Impacto socioeconômico nos indivíduos com asma relacionada ao trabalho. Tese de Doutorado (Doutorado em Pneumologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022; 48p.

- Página da Internet:

- Nota: usar páginas da internet apenas em casos extraordinários.

- ACERVO+. 2022. Estatuto de publicação de Artigos Científicos. Disponível em:

<https://acervomais.com.br/index.php/saude/como-publicar-artigos>. Acessado em: 10

de agosto de 2022