**Universidade do Minho**
Escola de Psicologia

Cláudia Rafaela da Silva Ferreira

# Bebés nascidos durante a pandemia COVID-19: efeitos no perfil sensorial e na metilação do gene NR3C1

junho de 2024

Bebés nascidos durante a pandemia COVID-19: efeitos no perfil sensorial e na metilação do gene NR3C1
Cláudia Rafaela da Silva Ferreira
UMinho | 2024

**Universidade do Minho**
Escola de Psicologia

Cláudia Rafaela da Silva Ferreira

# Bebés nascidos durante a pandemia COVID-19: efeitos no perfil sensorial e na metilação do gene NR3C1

Dissertação de Mestrado
Mestrado em Psicologia Clínica na Infância e Adolescência

Trabalho efetuado sob a orientação da
**Professora Doutora Ana Mesquita** e da
**Professora Doutora Isabel Soares**

junho de 2024

**DIREITOS DE AUTOR E CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO TRABALHO POR TERCEIROS**

Este é um trabalho académico que pode ser utilizado por terceiros desde que respeitadas as regras e boas práticas internacionalmente aceites, no que concerne aos direitos de autor e direitos conexos.

Assim, o presente trabalho pode ser utilizado nos termos previstos na licença abaixo indicada.

Caso o utilizador necessite de permissão para poder fazer um uso do trabalho em condições não previstas no licenciamento indicado, deverá contactar o autor, através do RepositóriUM da Universidade do Minho.

***Licença concedida aos utilizadores deste trabalho***



**Atribuição-Não Comercial-Sem Derivações**
**CC BY-NC-ND**

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

**Agradecimentos**

Primeiramente, o meu sincero agradecimento às minhas orientadoras, Professora Doutora Ana Mesquita e Professora Doutora Isabel Soares. Obrigada por todo o apoio durante estes dois anos e pela valiosa partilha de conhecimento. Sou grata por terem contribuído para que a escrita desta dissertação fosse uma experiência positiva e extremamente enriquecedora.

O meu obrigado a todas as pessoas que contribuíram para a concretização deste projeto, nomeadamente, o meu agradecimento à Joana Antunes e à Doutora Inês Fachada pela colaboração no levantamento de dados, e pela disponibilidade que sempre demonstraram em esclarecer todas as minhas dúvidas.

O meu agradecimento às minhas colegas de curso com as quais compartilhei esta jornada, e a toda a equipa do grupo de investigação de Vinculação e Parentalidade por todo o feedback, sugestões, e palavras de incentivo.

Expresso também a minha gratidão aos meus companheiros de quatro patas que foram tantas vezes o meu aconchego e alegria. Nunca vos vou esquecer.

Por fim, o meu maior agradecimento à minha família. Muito obrigada por terem sempre acreditado em mim. Não tenho palavras suficientes para agradecer e transmitir os quão importantes são. Este meu percurso académico foi só possível graças ao vosso esforço e amparo e, por isso, sou eternamente grata.

## DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Declaro ter atuado com integridade na elaboração do presente trabalho académico e confirmo que não recorri à prática de plágio nem a qualquer forma de utilização indevida ou falsificação de informações ou resultados em nenhuma das etapas conducente à sua elaboração.

Mais declaro que conheço e que respeitei o Código de Conduta Ética da Universidade do Minho.

Universidade do Minho, 6 de junho 2024

Cláudia Ferreira

**Bebés nascidos durante a pandemia COVID-19: efeitos no perfil sensorial e na metilação do gene NR3C1**

A pandemia COVID-19 constitui-se um evento de grande imprevisibilidade, perturbando o normal funcionamento do sistema de saúde, afetando particularmente grávidas e puérperas num período de vida muito significativo. A literatura reporta o impacto negativo de perturbações no ambiente intrauterino, como as que resultam de uma infeção viral materna, bem como o impacto de fatores de *stress* pré-natal, em vários domínios desenvolvimentais do bebé.

O presente estudo visa avaliar o impacto de alterações na saúde mental materna associadas à pandemia COVID-19, bem como o impacto da infeção materna pelo vírus SARS-CoV-2, no perfil sensorial e níveis de metilação do gene recetor dos glucocorticoides NR3C1 de bebés com 6 e 12 meses. Foram utilizados questionários *online* para avaliação da sintomatologia e perturbação psicológica materna, um questionário de avaliação do perfil sensorial do bebé, e a recolha de saliva para análise epigenética. Os resultados obtidos sugerem uma ausência de associação entre sintomatologia e perturbação psicológica materna associada à pandemia, o perfil sensorial dos bebés, e a metilação do gene NR3C1, bem como uma ausência de impacto da infeção materna por SARS-CoV-2 nestas dimensões.

**Palavras-chave:** COVID-19; epigenética; perfil sensorial.

**Babies born during the COVID-19 pandemic: effects on sensory profile and NR3C1 gene methylation**

The COVID-19 pandemic is an event of great unpredictability, disrupting the normal functioning of the healthcare system and particularly affecting pregnant and postpartum women during a very significant period of their lives. The literature reports the negative impact of disturbances in the intrauterine environment, such as those resulting from maternal viral infection, as well as the impact of prenatal stress factors on various domains of infant development.

The present study aims to assess the impact of changes in maternal mental health associated with the COVID-19 pandemic, as well as the impact of maternal infection with SARS-CoV-2, on babies sensory profile and methylation levels of NR3C1 glucocorticoid receptor gene, at 6 and 12 months. Online questionnaires were used to assess maternal psychological disorder and symptomatology, a questionnaire was used to assess babies sensory profile, and saliva collected for epigenetic analysis. The results suggest an absence of association between maternal psychological disorder and symptomatology, babies sensory profile, and NR3C1 gene methylation, as well as an absence of impact from maternal SARS-CoV-2 infection.

**Key-words:** COVID-19; epigenetics; sensory profile.

## Índice de conteúdos

Introdução ..... 9

Objetivos e hipóteses ..... 13

Metodologia ..... 14

Participantes e procedimentos ..... 14

Medidas ..... 15

Procedimentos analíticos ..... 18

Resultados ..... 18

Análises descritivas ..... 18

Avaliação na faixa etária dos 6 meses ..... 18

Avaliação na faixa etária dos 12 meses ..... 20

Associação entre sintomatologia/perturbação psicológica materna, perfil sensorial, e metilação do gene NR3C1 dos bebés ..... 21

Impacto da infeção materna por SARS-CoV-2 no perfil sensorial e metilação do gene NR3C1 dos bebés ..... 23

Discussão ..... 24

Conclusão ..... 27

Referências ..... 28

## Índice de tabelas

Tabela 1. Coeficiente de correlação Ponto-Bisserial ($r_{pb}$) entre a sintomatologia e perturbação psicológica materna, e o perfil sensorial dos bebés, com 6 e 12 meses ..... 22

Tabela 2. Coeficiente de correlação Ponto-Bisserial ($r_{pb}$) entre a sintomatologia e perturbação psicológica materna, e a metilação do gene NR3C1 dos bebés, com 6 e 12 meses ..... 22

Tabela 3. Teste T-Student (t) do valor médio do perfil sensorial entre os grupos, aos 6 e 12 meses ..... 23

Tabela 4. Teste T-Student (t) do valor médio da metilação do gene NR3C1 entre os grupos, aos 6 e 12 meses ..... 24

## Introdução

A pandemia COVID-19 e respetivas restrições impostas como forma de controlo da doença SARS-CoV-2 configuram um contexto de grande adversidade, com um profundo impacto a nível global, particularmente em populações de maior vulnerabilidade como mulheres grávidas e os seus bebés (Perez et al., 2022). Globalmente estima-se que mais de 200 milhões de bebés tenham nascido desde o início do período pandémico, dos quais milhões nasceram no contexto de uma exposição *in utero* à infeção materna pelo vírus SARS-CoV-2 (Shuffrey et al., 2022). Apesar da transmissão vertical do vírus SARS-CoV-2 da mãe para o feto ser rara, é um dado conhecido da literatura que perturbações no ambiente intrauterino, como as resultantes de uma infeção viral materna, estão associadas a alterações no desenvolvimento do cérebro fetal, aumentando a vulnerabilidade de existirem sequelas neurodesenvolvimentais ou psiquiátricas a longo prazo (Shuffrey et al., 2022). O impacto que pode advir de infeções por vírus durante a gravidez, à semelhança do vírus SARS-CoV-2, está descrito na literatura, que destaca a associação das infeções virais com as perturbações do espectro do autismo, perturbação de défice de atenção e hiperatividade, ansiedade, depressão, ou esquizofrenia (Shook et al., 2022).

A literatura acerca do impacto da infeção materna por SARS-CoV-2 nos resultados desenvolvimentais dos bebés é mais vasta em amostras de mulheres que testaram positivo à infeção durante a gravidez. Shuffrey et al. (2022) estudaram o neurodesenvolvimento de um coorte de bebés nascidos durante o período pandémico, expostos ao vírus SARS-CoV-2 por meio da infeção materna durante a gravidez. Os autores conferiram que a exposição viral não estava associada a diferenças significativas no neurodesenvolvimento aos 6 meses. No entanto, verificaram que as crianças que nasceram durante a pandemia COVID-19, tendo sido expostas ou não ao vírus *in utero*, apresentavam valores significativamente mais baixos nos domínios da motricidade fina, motricidade motora, e subdomínios pessoais-sociais, comparativamente a crianças que nasceram antes do período pandémico. Este estudo conclui que, nascer durante a pandemia COVID-19, independentemente da infeção materna, está associado a diferenças neurodesenvolvimentais aos 6 meses. Por outro lado, outros estudos que avaliaram bebés cujas mães testaram positivo ao vírus SARS-CoV-2 durante a gravidez, constataram prejuízos no desenvolvimento neurocomportamental aos 3 meses (Wang et al., 2020) e uma maior probabilidade de receberem um diagnóstico neurodesenvolvimental aos 12 meses, comparativamente a bebés nascidos no mesmo período, mas cujas mães não testaram positivo à infeção (Edlow et al., 2022). Foi ainda constatado que a maioria destes diagnósticos

evidencia dificuldades na função motora, fala, e linguagem, sendo mais comuns quando a infeção ocorreu durante o terceiro trimestre de gestação (Edlow et al., 2022). Também Ayed e colaboradores (2022) identificaram atrasos desenvolvimentais aos 10 meses em 10% da sua amostra de bebés nascidos durante a pandemia e cujas mães testaram positivo à infeção por SARS-CoV-2 durante a gravidez. Os domínios da comunicação, motricidade grossa, motricidade fina, e resolução de problemas foram os mais afetados, e estes resultados foram mais prevalentes quando a infeção ocorreu nos primeiro e segundo trimestres. Shah e colaboradores (2023) obtiveram conclusões semelhantes quando identificaram uma maior probabilidade de bebés cujas mães testaram positivo ao vírus SARS-CoV-2 durante a gravidez, apresentarem atrasos desenvolvimentais aos 16 e 18 meses. Os domínios da comunicação, motricidade fina, e resolução de problemas, foram os mais afetados na sua amostra. Por último, um estudo que comparou bebés cujas mães foram infetadas pelo vírus SARS-CoV-2 durante a gravidez, com bebés não expostos ao vírus *in utero*, concluíu que o grupo com exposição intra-uterina apresentava um padrão diferencial de metilação em genes associados a vias que desempenham um papel importante no neurodesenvolvimento (Hill et al., 2023).

Não obstante o possível impacto da infeção materna por SARS-CoV-2 no feto em desenvolvimento, existe outro fator que importa analisar quando refletimos sobre o impacto da pandemia COVID-19 nesta população. A saúde mental materna foi negativamente afetada pelo contexto pandémico, tendo sido reportado um aumento de sintomas de ansiedade e depressão comparativamente ao contexto pré-pandemia (Aydin et al., 2022; Costa et al., 2023; Perez et al., 2022). Este deverá ser um fator de preocupação dada a evidência do impacto negativo da sintomatologia ansiosa e depressiva materna no desenvolvimento infantil a longo prazo (Schetter & Tanner, 2012). A literatura demonstra que um contexto pré-natal adverso, caracterizado por sintomas de ansiedade e depressão materna, está associado a um temperamento difícil e menor capacidade regulatória do bebé (Della Vedova, 2014; Erickson, Gartstein, & Dotson, 2017). De igual forma, retrata consistentemente repercussões negativas do *stress* pré-natal no desenvolvimento do feto, nomeadamente, a sua relação com a prematuridade e o baixo peso à nascença (Graignic-Philippe et al., 2014). Existe também evidência do seu impacto a longo prazo no desenvolvimento socioemocional e comportamental da criança (Graignic-Philippe et al., 2014; O`Connor et al., 2002), desenvolvimento motor e cognitivo (Graignic-Philippe et al., 2014), e processamento sensorial (Gandara-Gafo et al., 2021). Mais precisamente, num estudo conduzido por Gandara-Gafo (2021) no qual foram avaliadas crianças com dificuldades ao nível do

processamento sensorial, foram identificadas diferenças significativas no processamento sensorial visual das crianças cujas mães reportaram maior *stress* durante a gravidez.

A investigação relativa ao impacto de alterações na saúde mental materna associadas ao contexto pandémico, nos bebés que nasceram durante a pandemia COVID-19, foi realizada principalmente em amostras de bebés cujas mães não testaram positivo à infeção por SARS-CoV-2 em nenhum momento da sua gravidez. Estes estudos denotam o impacto negativo de fatores que decorrem do contexto pandémico, no temperamento e capacidade regulatória do bebé aos 3, 6, 12, e 13 meses, nomeadamente, fatores como um maior *stress* parental, *stress* materno pré e pós natal, menor qualidade do vínculo mãe-criança, e experiências negativas associadas à pandemia (Bianco et al., 2022; Bradley et al., 2023; Buthmann, Miller, & Gotlib, 2022; Lopez Morales et al., 2022; Provenzi et al., 2021a,b).

Provenzi e colaboradores (2021a) demonstraram que bebés nascidos durante a pandemia COVID-19 manifestavam menor capacidade regulatória aos 3 meses, tendo concluído que o seu temperamento foi indiretamente afetado por um maior nível de *stress* materno, maior nível de *stress* parental, e menor qualidade do vínculo mãe-criança que decorreu do contexto pandémico. Por sua vez, Lopez Morales e colaboradores (2022) demonstraram que mães que vivenciaram uma maior quantidade de experiências negativas associadas à pandemia, apresentavam maiores níveis de ansiedade pré-natal, que demonstraram ser preditores de maior afeto negativo nos seus bebés aos 6 meses. Também Bianco et al. (2022) demonstraram que maiores níveis de *stress* pós-natal em mulheres que foram mães durante o período pandémico, estavam associados a menor afeto positivo e maior afeto negativo nos seus bebés aos 6 meses. Num estudo realizado por Buthmann e colaboradores (2022) foi encontrada uma associação entre *stress* materno pré-natal decorrente da pandemia e sintomas depressivos maternos no período pré-natal, que por sua vez estavam associados a um maior afeto negativo nos bebés aos 13 meses. Esta relação entre sintomas depressivos maternos e o temperamento infantil foi igualmente encontrada por Chang et al. (2023), que demonstrou que a depressão pós-parto está associada a níveis elevados de afeto negativo nos bebés aos 5 meses, e a maiores dificuldades na relação mãe-bebé. No entanto, não foram observadas diferenças entre coortes de crianças que nasceram antes e após o período pandémico. Por último, Bradley e colaboradores (2023) demonstraram que bebés nascidos durante a pandemia, e cujas mães reportaram maior *stress*, apresentavam maiores dificuldades regulatórias aos 6 e 12 meses. O *stress* materno percebido manteve-se constante entre os dois momentos temporais.

Sendo a investigação relativa ao impacto de alterações na saúde mental materna associadas à pandemia, ou da infeção materna por SARS-CoV-2, muito precoce, de momento não foram

reportados dados relativos à avaliação da dimensão do perfil sensorial, foco do presente estudo. No entanto, as evidências relativas ao impacto das variáveis mencionadas no temperamento e capacidade regulatória do bebé fornecem-nos indicações dos resultados que poderão ser identificados ao nível do processamento sensorial, visto serem dimensões que surgem associadas na literatura (DeSantis et al., 2011). O perfil sensorial descreve a capacidade do indivíduo receber, interpretar, organizar, e reagir aos estímulos sensoriais provenientes do seu próprio corpo e do meio envolvente, em diferentes contextos do seu quotidiano (Chen et al., 2021). A maturação adequada das vias associadas à perceção sensorial é crucial para a interação que o bebé estabelece com o meio, e consequentemente para o seu neurodesenvolvimento, pois promove a capacidade do sistema nervoso central (SNC) gerar respostas adaptativas aos estímulos sensoriais (Almohalha, Santos, & Pfeifer, 2023). Quando existe uma dificuldade do SNC processar corretamente estes estímulos, estamos perante a existência de uma alteração ao nível do processamento sensorial. Como resultado, a resposta aos mesmos fica comprometida, o que pode originar respostas comportamentais, emocionais, cognitivas, e motoras desajustadas (Gomes, 2021). A importância da avaliação do perfil sensorial dos bebés prende-se nas importantes implicações que as experiências sensoriais têm na sua trajetória futura, nomeadamente, a sua influência no desenvolvimento cerebral, saúde, bem-estar, e aquisição de competências no decurso do desenvolvimento (Almohalha, Santos, & Pfeifer, 2023).

O impacto negativo de alterações na saúde mental materna no bebé surge associado à ação de fatores de natureza ambiental, como a qualidade das interações mãe-bebé (Aydin et al., 2022), bem como à ação de mecanismos neurais e epigenéticos, que aumentam o risco de psicopatologia futura (Lopez-Morales et al., 2022). Destes últimos, os mecanismos epigenéticos, nomeadamente a metilação do DNA, é descrito como um mecanismo molecular através do qual o ambiente perinatal é capaz de programar o funcionamento de diversos sistemas, sendo responsável pelos efeitos duradouros da exposição a *stress in utero* (Cao-Lei et al., 2020). A sua ação pode ser melhor compreendida à luz da hipótese da programação fetal, que se refere ao período pré-natal como um período sensível para o desenvolvimento, no qual o feto se encontra em adaptação fisiológica às características do ambiente intra-uterino bem como a mudanças e perturbações que sucedem no mesmo (Barker & Osmond, 1986). A exposição constante do feto a estímulos *stressores* pode moldar a programação de diferentes sistemas corporais por meio de mecanismos epigenéticos, como a metilação do DNA, que alteram a expressão do genoma humano no decorrer do desenvolvimento. Como consequência, o desenvolvimento do organismo pode sofrer um impacto negativo a nível

cognitivo, emocional, neuroendócrino, e comportamental, que persiste a longo-prazo (Lopez-Morales et al., 2022).

Neste sentido, o presente estudo visa avaliar o impacto da infeção materna por SARS-CoV-2, assim como o impacto de alterações na saúde mental materna associadas ao contexto pandémico, em bebés que nasceram durante a pandemia COVID-19. Os bebés foram avaliados na faixa etária dos 6 e 12 meses, relativamente ao seu perfil sensorial, e níveis de metilação do gene recetor dos glucocorticoides NR3C1. A importância de estudar este gene prende-se na evidência de que experiências de adversidade precoce, inclusive as vivenciadas no período pré-natal, estão associadas a maiores níveis de metilação do mesmo, reduzindo a sua expressão (Palma-Gudiel et al., 2015). Este desempenha um importante papel na regulação do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), responsável por mediar a nossa resposta a estímulos *stressores*. Assim, tais modificações epigenéticas estão associadas a uma desregulação deste eixo, predispondo ao desenvolvimento de psicopatologias na vida adulta (Palma-Gudiel et al., 2015).

Neste contexto, a avaliação dos bebés aos 6 e 12 meses assume especial relevância, na medida em que, o primeiro ano de vida constitui um período de extrema importância no desenvolvimento infantil, caracterizado pela aquisição de importantes marcos desenvolvimentais (Ribeiro, 2017), nomeadamente, a maturação de regiões cerebrais envolvidas no processamento sensorial (Shonkof & Phillips, 2000). Assim, compreender as possíveis repercussões que advêm da mais recente pandemia mundial, começando por estudar o seu impacto em dois momentos desenvolvimentais de grande importância, será um importante contributo deste estudo.

Considerando a revisão da literatura realizada, é possível constatar a importância de compreendermos o impacto de alterações na saúde mental, bem como da infeção materna por SARS-CoV-2, nos bebés nascidos durante a pandemia COVID-19, podendo este conhecimento ser útil para a identificação e intervenção precoce em possíveis problemas desenvolvimentais.

## Objetivos e Hipóteses

O presente estudo tem como objetivo avaliar o impacto de alterações na saúde mental materna, nomeadamente, sintomatologia e perturbação psicológica associadas ao contexto pandémico, em bebés que nasceram durante a pandemia COVID-19. Pretendemos, também, avaliar o impacto da infeção materna por SARS-CoV-2, comparando um grupo de bebés cujas

mães testaram positivo à infeção no momento do parto, e um grupo nascido de mães não infetadas. Os bebés avaliados pertencem à faixa etária dos 6 e dos 12 meses. Os níveis de metilação do gene recetor dos glucocorticoides NR3C1 e o perfil sensorial são as duas dimensões alvo de estudo. Foram elaborados quatro objetivos específicos que pretendemos alcançar com esta investigação: Avaliar a associação entre alterações na saúde mental materna associadas ao contexto pandémico, com o perfil sensorial, e níveis de metilação do gene NR3C1 de bebés nascidos durante a pandemia, com 6 e 12 meses. Comparar o grupo de bebés nascido de mães infetadas com o grupo nascido de mães não infetadas relativamente ao seu perfil sensorial, aos 6 e 12 meses. Comparar o grupo de bebés nascido de mães infetadas com o grupo nascido de mães não infetadas relativamente aos níveis de metilação do gene NR3C1, aos 6 e 12 meses. Por último, se identificadas diferenças significativas no perfil sensorial e metilação do gene NR3C1 entre os grupos, pretendemos avaliar se o grupo a que os bebés pertencem será uma variável preditora do seu perfil sensorial, aos 6 e 12 meses, procurando perceber se a sua ação é moderada pelos níveis de metilação do gene NR3C1 nos bebés.

No que concerne ao primeiro objetivo, colocamos como hipótese que os bebés cujas mães reportaram alterações na saúde mental associadas ao contexto pandémico, sintomatologia e/ou perturbação psicológica, revelem maiores alterações no processamento sensorial, e maiores níveis de metilação do gene NR3C1, aos 6 e 12 meses. Relativamente ao segundo objetivo, hipotisámos que sejam encontradas maiores alterações no processamento sensorial dos bebés pertencentes ao grupo de mães infetadas, comparativamente ao grupo nascido de mães não infetadas, aos 6 e 12 meses. Em relação ao terceiro objetivo, esperamos encontrar maiores níveis de metilação do gene NR3C1 nos bebés do grupo de mães infetadas, comparativamente ao grupo nascido de mães não infetadas, aos 6 e 12 meses. Por último, esperamos encontrar um efeito moderador da metilação do gene NR3C1, onde bebés do grupo de mães infetadas apresentem maiores alterações no processamento sensorial, aos 6 e 12 meses, apenas nos casos em que os níveis de metilação do gene forem também mais elevados.

## Metodologia

### Participantes e procedimentos

Para a concretização deste estudo foram recrutadas díades, mãe-bebé, cujos bebés nasceram no contexto da pandemia COVID-19, entre setembro de 2020 e novembro de 2022. A amostra correspondente ao grupo experimental é constituída por bebés, e respetivas mães, que

testaram positivo à infeção por SARS-CoV-2 no momento do parto. A amostra que constitui o grupo de controlo é constituída por bebés, e respetivas mães, que testaram negativo à infeção nesse mesmo momento. Os critérios de inclusão para a seleção das mães destas amostras foram os seguintes: idade igual ou superior a 18 anos, falarem fluentemente português, e residirem em Portugal. Foram excluídos bebés prematuros, com alguma condição clínica significativa, cujo parto ocorreu no domicílio, ou com ausência de dados para verificar os critérios de exclusão. O recrutamento e a avaliação das díades foram realizados num centro hospitalar da região norte do país.

O presente estudo foi submetido e aprovado pela comissão de ética da Universidade do Minho (CEICVS 045/2020), bem como pelo centro hospitalar no qual foram realizadas as avaliações das díades (CEHSJ 411-20). A participação teve um carácter totalmente voluntário, podendo os participantes interromper a sua colaboração a qualquer momento. Todos os participantes leram e assinaram o termo de consentimento informado para a sua participação no estudo e utilização dos seus dados com o propósito de investigação científica. Em ambos os grupos, constam díades que foram avaliadas na faixa etária dos 6 meses de idade do bebé, e outras na faixa etária dos 12 meses. Considerando os critérios de exclusão, foram incluídos no presente estudo a avaliação aos 6 meses de 38 díades, 21 do grupo experimental, e 17 do grupo de controlo. Aos 12 meses, participaram na avaliação 49 díades, 23 do grupo experimental, e 26 do grupo de controlo.

### Medidas

A informação sociodemográfica, e os dados relativos à sintomatologia psicológica materna foram obtidos por meio de um questionário *online* preenchido pelas mães dos bebés na faixa etária dos 6, e 12 meses. Este permitiu avaliar sintomas de depressão e ansiedade materna por meio, respetivamente, das seguintes escalas de autorrelato: "*Edinburgh Postpartum Depression Scale*" (EPDS; Cox, Holden, & Sagovsky, 1987; Portuguese version: Augusto et al., 1996) e "*Generalized Anxiety Disorder Scale-7*" (GAD-7; Spitzer et al., 2006; Portuguese version: Sousa et al., 2015). O EPDS é constituído por 10 itens pontuados numa escala do tipo Linkert de 4 pontos. A pontuação total possível de obter varia de 0 a 30 pontos, onde pontuações mais elevadas refletem mais sintomas depressivos. Uma pontuação total de 13 ou mais pontos indica a presença de sintomas de depressão clinicamente significativos (Levis et al., 2020). Por sua vez, o GAD-7 é constituído por 7 itens pontuados numa escala do tipo Linkert de 4 pontos. A pontuação total varia de 0 a 21 pontos, onde maiores pontuações

refletem a presença de mais sintomas de ansiedade. Uma pontuação total de 10 ou mais pontos indica a presença de sintomas de ansiedade clinicamente significativos (Spitzer et al., 2006). As experiências perinatais associadas ao contexto pandémico foram avaliadas por meio do "*Coronavirus Perinatal Experiences – Impact Survey*" (COPE-IS; Thomason, Graham, & VanTieghem, 2020; Translated to Portuguese: Mesquita et al., 2020), versão destinada a mulheres no pós-parto. Este questionário de autorrelato foi preenchido em formato *online,* pelas mães dos bebés na faixa etária dos 6, e 12 meses. Através do mesmo, foi possível avaliar o nível de *distress* associado ao contexto pandémico, por meio da questão Q6.34_1: "*No geral, qual o nível de angústia que considera ter vivenciado devido às alterações ao parto e às experiências pós-natal devido à COVID-19?".* Esta é respondida numa escala do tipo Linkert de 7 pontos, onde 1 significa que não existiu *distress* e 7 significa que existiu um elevado nível de *distress*. Foi considerado o ponto de corte de 5 pontos, que corresponde à mediana das respostas, como indicativo da presença significativa de *distress* associado ao contexto pandémico. Com base nestes questionários, foram consideradas alterações na saúde mental materna associadas à pandemia, a presença de sintomatologia e/ou perturbação psicológica materna. A sintomatologia psicológica materna corresponde à presença de sintomas de depressão e/ou ansiedade clinicamente significativos, avaliados pelas escalas EPDS e GAD-7. A perturbação psicológica materna corresponde à presença de sintomatologia psicológica e/ou *distress* significativo associado ao contexto pandémico, avaliado pela questão Q6.34_1 do COPE-IS.

O perfil sensorial dos bebés foi avaliado por meio dos questionários *"Infant Sensory Profile 2"* (ISP2) e *"Toddler Sensory Profile 2"* (TSP2). Estes integram a bateria "*Sensory Profile 2"* de Dunn (2014), e foram administrados em papel às mães dos bebés na faixa etária dos 6, e 12 meses, respetivamente. O ISP2 é aplicado dos 0 aos 6 meses e é constituído por 25 itens, distribuídos em seis dimensões do processamento sensorial: processamento sensorial geral, auditivo, visual, tátil, movimento, e oral (Saruga, 2022). Por sua vez, o TSP2 é aplicado dos 7 aos 35 meses e é constituído por 54 itens, distribuídos nas mesmas seis dimensões do processamento sensorial, às quais acresce a dimensão de respostas comportamentais associadas ao processamento sensorial (Alves, 2022). No TSP2, os itens agrupados nas sete dimensões do processamento sensorial refletem quatro quadrantes que traduzem o tipo de responsividade da criança às experiências sensoriais, tendo por base o modelo do processamento sensorial de *Dunn* (1997): registo, procura, sensibilidade, e evitamento sensorial.

Os itens de ambos os questionários são respondidos numa escala do tipo Linkert de 5 pontos, onde a resposta dos pais/cuidadores indica a frequência com que o comportamento mencionado ocorre. A pontuação 1 é selecionada quando o comportamento quase nunca ocorre (10% ou menos do tempo), 2 quando ocorre ocasionalmente (25% do tempo), 3 quando ocorre metade do tempo (50% do tempo), 4 quando ocorre frequentemente (75% do tempo) e 5 quando ocorre quase sempre (90% do tempo ou mais). A pontuação 0 é selecionada caso o comportamento não se observe de todo (Alves, 2022; Saruga, 2022).

A pontuação bruta total obtida no ISP2, e a pontuação bruta de cada dimensão e quadrante avaliado pelo TSP2, são situadas numa curva de normalidade com cinco intervalos: "Muito mais do que outros", "Mais do que outros", "Igual à maioria dos outros", "Menos do que os outros" e "Muito menos do que os outros". As categorias "Mais do que outros" e "Muito mais do que outros" indicam que a criança apresenta os comportamentos listados no grupo de itens em questão, mais ou muito mais frequentemente do que seria de esperar, estando entre 1 a 2 desvios padrão acima da média e mais do que 2 desvios padrão acima da média, respetivamente (Dunn, 2014). As categorias "Menos que os outros" e "Muito menos do que os outros" indicam que a criança apresenta os comportamentos listados no grupo de itens, menos ou muito menos do que seria de esperar, estando entre 1 a 2 desvios padrão abaixo da média e mais do que 2 desvios padrão abaixo da média, respetivamente (Dunn, 2014). A classificação da pontuação bruta total (ISP2), ou das pontuações brutas das dimensões do processamento sensorial (TSP2), fora do intervalo normativo, indica que a criança apresenta um padrão de processamento sensorial que difere dos dados normativos para a sua faixa etária. Estes resultados foram considerados como indicativos da presença de uma alteração ao nível do processamento sensorial.

O perfil epigenético dos bebés foi avaliado por meio de uma amostra de DNA, extraída das células epiteliais da boca através de uma amostra de saliva dos bebés na faixa etária dos 6, e 12 meses. Foi utilizado o dispositivo OG500 da *OraGene* para recolha e armazenamento da amostra à temperatura ambiente, até a extração do DNA. Posteriormente, este foi utilizado para as análises epigenéticas, com recurso à metodologia EpiTYPER. Esta permite a deteção e análise quantitativa da metilação do DNA em regiões genómicas específicas do gene de interesse (Kunze, 2018). Foi obtido o valor da metilação de várias regiões do gene NR3C1 para dois fragmentos do DNA, o amplicão 1 (NR3C1_1) e o amplicão 2 (NR3C1_2). O valor médio da metilação dessas regiões foi calculado para os amplicões correspondentes, de acordo com o descrito por Van der Knaap e colaboradores (2015).

Foi também realizada a avaliação desenvolvimental dos bebés na faixa etária dos 6, e 12 meses, através da Escala de Desenvolvimento Mental de Griffiths-Versão Revista dos 0 aos 2 anos (Griffiths, 2007), administrada presencialmente por um examinador qualificado para o efeito. Permite a realização de uma avaliação global do desenvolvimento em cinco áreas/subescalas: locomotora, coordenação olho-mão, audição e linguagem, realização, e pessoal-social. Para cada subescala, é realizado o somatório do número total de itens bem-sucedidos, posteriormente convertidos num quociente de desenvolvimento global. Este apresenta um resultado médio de 100 pontos, onde resultados mais elevados, refletem a aquisição de uma maior gama de competências esperadas para idade (Bernardo, 2019). O desenvolvimento global dos bebés foi considerado uma variável de controlo.

### Procedimentos analíticos

O tratamento estatístico dos dados foi realizado com recurso ao programa *IBM- SPSS* versão 27.0. Inicialmente, foi realizado a análise descritiva dos dados sociodemográficos das díades, sintomatologia e perturbação psicológica materna, perfil sensorial, e desenvolvimento global dos bebés. Diferenças entre os grupos foram estimadas, recorrendo ao teste paramétrico de T-Student para amostras independentes (t), ou teste não paramétrico de Mann-Whithney (U), para as variáveis de natureza ordinal e escalar, e teste do Qui-quadrado (x2) para as variáveis de natureza nominal. Estas análises foram realizadas separadamente para as díades avaliadas na faixa etária dos 6, e dos 12 meses de idade do bebé.

Satisfeitas as condições de aplicabilidade, foram realizados testes de associação e testes de diferenças entre grupos, de modo a concretizar os objetivos do estudo. Foi utilizado o coeficiente de correlação Ponto-Bisserial ($r_{pb}$) de modo a realizar estudos de associação, e o teste T-Student (t) para estudar diferenças entre os grupos.

## Resultados

## Análises descritivas

### Avaliação aos 6 meses

Relativamente aos dados sociodemográficos da amostra global das díades avaliadas na faixa etária dos 6 meses (N=38), as mães dos bebés têm idades compreendidas entre os 20 e os 46 anos (*M*=33,76 anos, *DP*=4,78); são maioritariamente de nacionalidade portuguesa (97,1%); o

ensino superior é a escolaridade máxima mais reportada (65,8%); maioritariamente encontravam-se empregadas (88,6%); na sua maioria, não era a sua primeira gravidez (54,5%), e a gravidez não foi de risco (69,7%); sobre o tipo de parto, a maioria dos bebés nasceu num parto eutócico (47,4%), seguindo-se o parto distócico por cesariana (36,8%), e o parto distócico por ventosa (15,8%); a maioria relata que não ocorreram complicações no parto (75,8%); das mães que constituem a amostra global, e que testaram positivo à infeção por SARS-CoV-2 no momento do parto, a maioria relata que se encontrava sintomática (52,4%) nesse momento. Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas na distribuição da escolaridade entre as mães do grupo experimental (N=21) e do grupo de controlo (N=17), na qual estas últimas apresentam um nível de escolaridade mais elevado (U=65,000, $p$=0,003). Foram também detetadas diferenças significativas no tipo de parto ($x2$=16,267, $p$ <0,001), onde as mães do grupo experimental reportaram com maior frequência o parto distócico, enquanto as mães do grupo de controlo reportaram com maior frequência o parto eutócico. Relativamente às restantes variáveis, não existem diferenças significativas entre os grupos.

Em relação à amostra global dos bebés avaliados na faixa etária dos 6 meses (N=38), a idade mínima em que foram avaliados foi os 5 meses, e a idade máxima os 7 meses ($M$=5,92 meses, $DP$=0,59). Verificamos também que 20 dos bebés são do sexo feminino (52,6%), e 18 do sexo masculino (47,4%). Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas na distribuição das idades entre os grupos (U=93,000, $p$=0,011), onde os bebés do grupo de controlo apresentam maior média de idades. Não existem diferenças significativas na distribuição do sexo, entre os grupos.

Relativamente às variáveis da sintomatologia e perturbação psicológica materna, para a mostra global das mães (N=38), a pontuação média obtida no EPDS encontra-se abaixo do ponto de corte de 13 pontos ($M$=9,41, $DP$=5,77), o que indica a ausência de sintomatologia depressiva clinicamente significativa. A pontuação média do GAD-7 também encontra-se abaixo do ponto de corte de 10 pontos ($M$=7,45, $DP$=4,93), o que indica a ausência de sintomatologia ansiosa clinicamente significativa. Na questão relativa aos *distress* associado ao contexto pandémico, a mediana de respostas ($ME$=5,00, $DP$=0,32) indica que 50% das mães atribuiu uma pontuação de 5 ou mais pontos, e 50% das mães atribuiu uma pontuação inferior a 5 pontos, numa escala de 1 a 7 pontos. Não existem diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito à sintomatologia depressiva, ansiosa, e *distress* associado ao contexto pandémico.

Em relação ao perfil sensorial dos bebés da amostra global, os bebés avaliados por meio do ISP2 (N=34), apresentam uma média da pontuação bruta total de 51,73 (*DP*=7,42), que se situa no intervalo normativo da curva de normalidade ("Igual à maioria dos outros"). Os bebés avaliados com o TSP2 (N=4) apresentam uma média das dimensões do processamento sensorial que se situa no intervalo normativo da curva ("Igual à maioria dos outros"), com exceção do processamento sensorial oral (*M*=18,25, *DP*=4,57), que se situa um desvio padrão acima do intervalo normativo ("Mais do que os outros"). Não existem diferenças significativas entre os grupos, no que diz respeito aos resultados obtidos por meio do ISP2.
Por último, relativamente ao desenvolvimento global dos bebés, avaliado por meio da escala de desenvolvimento mental de Griffiths, o quociente global situa-se ligeiramente abaixo da pontuação média normativa de 100 pontos (*M*=98,32, *DP*=5,48), para a amostra global dos bebés (N=38). Não existem diferenças significativas nos resultados do quociente global da Griffiths, entre os grupos.

**Avaliação aos 12 meses**

Relativamente aos dados sociodemográficos da amostra global das díades avaliadas na faixa etária dos 12 meses (N=49), as mães dos bebés têm idades compreendidas entre os 20 e os 46 anos (*M*=33,22 anos, *DP*=5,00); são maioritariamente de nacionalidade portuguesa (97,7%); o ensino superior é a escolaridade máxima mais reportada (65,8%); maioritariamente encontravam-se empregadas (90,9%); na sua maioria, não era a sua primeira gravidez (57,5%), e a gravidez não foi de risco (77,5%); sobre o tipo de parto, a maioria dos bebés nasceu num parto eutócico (42,9%), seguindo-se o parto distócico por cesariana (32,9%), e o parto distócico por ventosa (14,3%); a maioria relata que não ocorreram complicações no parto (67,5%); das mães que constituem a amostra global, e que testaram positivo à infeção por SARS-CoV-2 no momento do parto, a maioria relatou que se encontrava assintomática (56,5%) nesse momento. Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas na distribuição da escolaridade das mães entre o grupo experimental (N=23) e o grupo de controlo (N=26), onde as mães do grupo de controlo apresentam um nível de escolaridade mais elevado (U=61,000, $p$ <0,001). Foram também detetadas diferenças significativas no tipo de parto (*x2*=8,085, *p*=0,018), onde as mães do grupo experimental reportaram com maior frequência o parto distócico, enquanto as mães do grupo de controlo reportaram com maior frequência o parto eutócico. Relativamente às restantes variáveis, não se verificaram diferenças significativas entre os grupos.

Em relação à amostra global dos bebés avaliados na faixa etária dos 12 meses (N=49), a idade mínima em que foram avaliados foi os 11 meses, e a idade máxima os 13 meses (*M*=11,98 meses, *DP*=0,44). Verificamos também que 26 dos bebés são do sexo feminino (53,1%), e 23 do sexo masculino (46,9%). Não existem diferenças significativas na distribuição das idades e sexo, entre os grupos.

Relativamente às variáveis da sintomatologia e perturbação psicológica materna, para a mostra global das mães (N=49), a pontuação média obtida no EPDS encontra-se abaixo do ponto de corte de 13 pontos (*M*=6,86, *DP*=5,21), o que indica a ausência de sintomatologia depressiva clinicamente significativa. A pontuação média do GAD-7 também encontra-se abaixo do ponto de corte de 10 pontos (*M*=7,83, *DP*=6,48), o que indica a ausência de sintomatologia ansiosa clinicamente significativa. Na questão relativa aos *distress* associado ao contexto pandémico, a mediana de respostas (*ME*=5,00, *DP*=1,83) indica que 50% das mães atribuiu uma pontuação de 5 ou mais pontos, e 50% das mães atribuiu uma pontuação inferior a 5 pontos, numa escala de 1 a 7 pontos. Não existem diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito à sintomatologia depressiva, ansiosa, e *distress* associado ao contexto pandémico.

Em relação ao perfil sensorial dos bebés da amostra global (N=49), todos foram avaliados por meio do TSP2, e a média de todas dimensões do processamento sensorial situa-se no intervalo normativo da curva ("Igual à maioria dos outros"). Não existem diferenças significativas entre os grupos, no que diz respeito aos resultados deste questionário.

Por último, relativamente ao desenvolvimento global dos bebés, avaliado por meio da escala de desenvolvimento mental de Griffiths, o quociente global situa-se na média normativa de 100 pontos (*M*=100,91, *DP*=7,36), para a amostra global dos bebés (N=49). Foi identificada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, no quociente global da Griffiths (*t*=-2,043, *p*=0,048), onde os bebés do grupo de controlo obtiveram uma pontuação média superior.

**Associação entre sintomatologia/perturbação psicológica materna, perfil sensorial, e metilação do gene NR3C1 dos bebés**

De modo a concretizar o primeiro objetivo, avaliar a associação entre alterações na saúde mental materna associadas ao contexto pandémico, com o perfil sensorial, e níveis de metilação do gene NR3C1 dos bebés com 6 e 12 meses, foi utilizado o coeficiente de correlação Ponto-Bisserial ($r_{pb}$).

Não foi encontrada associação estatisticamente significativa, aos 6 e 12 meses, entre a sintomatologia e perturbação psicológica materna, a média das pontuações brutas do processamento sensorial, e a metilação do gene NR3C1. Estes resultados encontram-se na **tabela 1** e na **tabela 2**.

**Tabela 1**

*Coeficiente de correlação Ponto-Bisserial ($r_{pb}$) entre a sintomatologia e perturbação psicológica materna, e o perfil sensorial dos bebés, com 6 e 12 meses*

| | 6meses | 12 meses | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Variáveis | ISP pontuação bruta total | TSP pontuação bruta processamento tátil | TSP pontuação bruta processamento visual | TSP pontuação bruta processamento movimento | TSP pontuação bruta processamento oral | TSP pontuação bruta processamento auditivo | TSP pontuação bruta processamento geral | TSP pontuação bruta respostas comportamentais |
| Sintomatologia psicológica materna | $r_{pb}$= -0,153 p= 0,465 N=25 | $r_{pb}$= 0,100 p= 0,666 N=21 | $r_{pb}$= -0,141 p= 0,542 N=21 | $r_{pb}$= -0,328 p= 0,146 N=21 | $r_{pb}$= -0,273 p= 0,231 N=21 | $r_{pb}$= -0,231 p= 0,314 N=21 | $r_{pb}$= -0186 p= 0,420 N=21 | $r_{pb}$= -0,357 p= 0,122 N=20 |
| Perturbação psicológica materna | $r_{pb}$= 0,237 p= 0,243 N=26 | $r_{pb}$= 0,253 p= 0,256 N=22 | $r_{pb}$= -0,317 p= 0,150 N=22 | $r_{pb}$= 0,096 p= 0,672 N=22 | $r_{pb}$= 0,093 p= 0,681 N=22 | $r_{pb}$= 0,040 p= 0,860 N=22 | $r_{pb}$= 0,272 p= 0,221 N=22 | $r_{pb}$= 0,109 p= 0,639 N=21 |

**Tabela 2**

*Coeficiente de correlação Ponto-Bisserial ($r_{pb}$) entre a sintomatologia e perturbação psicológica materna, e a metilação do gene NR3C1 dos bebés, com 6 e 12 meses*

| | 6 meses | 12 meses |
|---|---|---|

| Variáveis | Metilação gene NR3C1_1 | Metilação gene NR3C1_2 | Metilação gene NR3C1_1 | Metilação gene NR3C1_2 |
|---|---|---|---|---|
| Sintomatologia psicológica materna | $r_{pb}$= 0,115<br>p= 0,672<br><br>N=16 | $r_{pb}$= -0,060<br>p= 0,825<br><br>N=16 | N=7 | N=7 |
| Perturbação psicológica materna | $r_{pb}$= 0,048<br>p= 0,856<br><br>N=17 | $r_{pb}$= -0,358<br>p= 0,159<br><br>N=17 | N=8 | N=8 |

**Impacto da infeção materna por SARS-CoV-2 no perfil sensorial e metilação do gene NR3C1 dos bebés**

Relativamente ao segundo objetivo, comparar o grupo de bebés nascido de mães infetadas com o grupo nascido de mães não infetadas relativamente ao seu perfil sensorial aos 6 e 12 meses, foi realizado o teste T-Student (t) do valor médio das pontuações brutas do processamento sensorial, entre os grupos de bebés com e sem infeção materna no momento do parto. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos aos 6 e 12 meses, o que sugere a ausência de um efeito significativo do grupo a que os bebés pertencem no seu perfil sensorial. Estes resultados encontram-se na **tabela 3**.

**Tabela 3**

*Teste T-Student (t) do valor médio do perfil sensorial entre os grupos, aos 6 e 12 meses*

| | 6 meses | 12 meses | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Variáveis | ISP pontuação bruta total | TSP pontuação bruta processamento tátil | TSP pontuação bruta processamento visual | TSP pontuação bruta processamento movimento | TSP pontuação bruta processamento oral | TSP pontuação bruta processamento auditivo | TSP pontuação bruta processamento geral | TSP pontuação bruta respostas comportamentais |
| Grupo | t= -1,422<br>p= 0,165 | t= 0,564<br>p= 0,576 | t= -0,854<br>p= 0,397 | t= -1,841<br>p= 0,731 | t= -0,507<br>p= 0,615 | t= -1,425<br>p= 0,162 | t= -1,216<br>p= 0,231 | t= -0,644<br>p= 0,523 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N=34 | N=46 | N=47 | N=44 | N=44 | N=44 | N=44 | N=46 |

No que concerne ao terceiro objetivo, comparar o grupo de bebés nascido de mães infetadas com o grupo nascido de mães não infetadas relativamente aos níveis de metilação do gene NR3C1 aos 6 e 12 meses, foi realizado o teste T-Student (t) do valor médio da metilação do gene NR3C1, entre os grupos de bebés com e sem infeção materna no momento do parto. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos aos 6 e 12 meses, o que sugere a ausência de um efeito significativo do grupo a que os bebés pertencem na metilação do gene NR3C1. Estes resultados encontram-se na **tabela 4.**

**Tabela 4**

*Teste T-Student (t) do valor médio da metilação do gene NR3C1 entre os grupos, aos 6 e 12 meses*

| | 6 meses | | 12 meses | |
|---|---|---|---|---|
| Variáveis | Metilação gene NR3C1_1 | Metilação gene NR3C1_2 | Metilação gene NR3C1_1 | Metilação gene NR3C1_2 |
| Grupo | t= -0,918<br>p= 0,369<br><br>N=23 | t= 0,126<br>p= 0,901<br><br>N=23 | t=- 0,745<br>p= 0,463<br><br>N=26 | t= 0,238<br>p= 0,814<br><br>N=26 |

Em relação ao quarto objetivo, uma vez que não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos no perfil sensorial e níveis médios de metilação do gene NR3C1, não se justifica o estudo do efeito preditor do grupo nos resultados do perfil sensorial, ou o estudo da metilação do gene NR3C1 como moderador.

**Discussão**

A presente dissertação teve o propósito de explorar o impacto da pandemia COVID-19 nos bebés que nasceram durante o contexto pandémico. Procuramos perceber o impacto de alterações na saúde mental materna associadas à pandemia, mais precisamente, sintomatologia e perturbação psicológica, bem como o impacto da infeção materna por SARS-CoV-2 no perfil de sensorial e níveis de metilação do gene NR3C1 dos bebés.

Contrariamente ao hipotisado, não foi observada associação estatisticamente significativa entre sintomatologia ou perturbação psicológica materna associada ao contexto pandémico, o perfil sensorial, e a metilação do gene NR3C1 dos bebés, aos 6 e 12 meses. Não foi igualmente identificada, para estes dois momentos temporais, uma diferença estatisticamente significativa no perfil sensorial e níveis de metilação do gene NR3C1, entre os bebés do grupo experimental e os bebés do grupo de controlo, o que parece denotar uma ausência de impacto da infeção materna por SARS-CoV-2 nestas dimensões.

O presente estudo têm um caracter exploratório, na medida em que, não foram reportados até ao momento estudos que relatem o impacto de alterações na saúde mental materna associadas à pandemia, ou da infeção materna por SARS-CoV-2 no momento do parto, no perfil sensorial dos bebés. Assim, o sentido das hipóteses elaboradas, teve como base literatura que explora o impacto de fatores associados ao contexto pandémico, e da infeção materna por SARS-CoV-2 durante a gravidez, no temperamento e capacidade regulatória do bebé, assim como em outros domínios desenvolvimentais.

A literatura sobre a pandemia COVID-19 revela o impacto negativo de fatores que decorrem do contexto pandémico, como um maior *stress* parental e *stress* materno pré e pós natal, menor qualidade do vínculo mãe-criança, e experiências negativas associadas à pandemia, no temperamento e capacidade regulatória do bebé aos 3, 6, 12, e 13 meses (Bianco et al., 2022; Bradley et al., 2023; Buthmann, Miller, & Gotlib, 2022; Lopez Morales et al., 2022; Provenzi et al., 2021a,b). Estas dimensões foram associadas por DeSantis et al. (2011) ao perfil sensorial dos bebés, pelo que seriam de esperar alterações ao nível do seu processamento sensorial, associadas ao comprometimento da saúde mental materna decorrente da pandemia. Não obstante, é importante realçar que existe apenas uma evidência empírica conhecida do impacto de alterações na saúde mental materna, nomeadamente, sintomas de ansiedade e depressão, no perfil sensorial do bebé, à luz do modelo de processamento sensorial de Dunn (Gee, Aubuchon-Endsley, & Prow, 2021). Nesse estudo, os bebés tinham idades compreendidas entre os 6 e os 18 meses, e o seu perfil sensorial foi avaliado por meio dos questionários ISP2 e TSP2 (Dunn, 2014). Assim, seriam necessários novos estudos que se proponham a explorar esta dimensão, de modo a corroborar estes resultados.

Sobre o impacto da infeção materna por SARS-CoV-2, os estudos que comparam os resultados desenvolvimentais de crianças expostas ao vírus *in utero*, com crianças não expostas ao vírus, seguem direções ambíguas. Alguns autores constataram prejuízos no desenvolvimento neurocomportamental aos 3 meses (Wang et al., 2020), e a ocorrência mais frequente de atrasos desenvolvimentais aos 10 (Ayed et al., 2022), 16, e 18 meses (Shah et al.,

2023). Alterações neurodesenvolvimentais aos 12 meses também foram identificadas (Edlow et al., 2022). Por outro lado, outros estudos não observaram diferenças significativas no neurodesenvolvimento (Munian et al., 2021; Shuffrey et al., 2022), ou no temperamento (Bianco et al., 2022) dos bebés aos 6 meses.

Relativamente à dimensão epigenética, a literatura retrata consistentemente o papel dos mecanismos epigenéticos, nomeadamente, a metilação do DNA, como mediadores do impacto a longo prazo associado à exposição a eventos de *stress* e adversidade no período perinatal (Palma-Gudiel et al., 2015). No entanto, a literatura relativa a esta dimensão, no contexto da pandemia COVID-19, apresenta resultados divergentes.

Nazzari e colaboradores (2022) demonstraram que díades expostas à pandemia COVID-19, revelavam maiores níveis de metilação de genes envolvidos na resposta ao *stress*, nomeadamente o gene NR3C1. Foram identificados níveis de metilação mais elevados nas díades cujo período de confinamento ocorreu no segundo e terceiro trimestres de gravidez. Apesar destes resultados, não foi encontrada uma associação significativa entre a metilação do gene NR3C1 e a sintomatologia psicológica materna. Por outro lado, Provenzi et al. (2021b) identificaram maiores níveis de metilação do gene SLC6A4 (gene codificador do transportador da serotonina), em bebés cujas mães reportaram maiores níveis de *stress* pré-natal associado ao contexto pandémico, tendo concluído que a metilação deste gene estava associada a uma maior desregulação temperamental aos 3 meses. Em ambos os estudos, a metilação do gene foi avaliada por meio da recolha de uma amostra de saliva nas díades, 6 a 24 horas após o nascimento do bebé.

Relativamente ao impacto da infeção materna por SARS-COV-2 no perfil epigenético dos bebés, Hill e colaboradores (2023) identificaram um padrão diferencial de metilação de genes que desempenham um papel importante no neurodesenvolvimento, em bebés com 3 meses cujas mães foram infetadas pelo vírus durante a gravidez, comparativamente a bebés que não foram expostos ao vírus *in utero*. Estes resultados diferem do estudo de Kocher et al. (2023), que não encontrou diferenças epigenéticas significativas associadas à infeção materna por SARS-CoV-2 durante a gravidez. No entanto, nesse mesmo estudo, foram identificadas alterações na metilação genética, nomeadamente no gene NR3C1, em bebés que nasceram durante a pandemia COVID-19, comparativamente a bebés pré pandemia, pelo que os autores sugerem que estes resultados estarão associados à natureza do contexto pandémico, e não à infeção materna. Este poderá ser um fator explicativo da ausência de diferenças significativas entre os grupos, observadas no presente estudo, uma vez que o impacto da infeção materna poderá ser "mascarado" por fatores inerentes à natureza do contexto pandémico, que serão

transversais. Acresce a impossibilidade de controlar se as mães foram expostas à infeção em outros momentos da gravidez, uma vez que apenas foram testadas no momento do parto.

Apesar do período perinatal e da infância serem períodos de maior suscetibilidade a modificações epigenéticas com repercussões no funcionamento do eixo HPA, algumas regiões cerebrais não se desenvolvem por completo até à idade adulta, pelo que existe a possibilidade das alterações epigenéticas não se restringirem aos períodos iniciais do desenvolvimento (Van der Knaap et al., 2015). Assim, a ausência de alterações significativas na metilação do gene NR3C1 associadas à sintomatologia/perturbação e infeção materna por SARS-CoV-2, nos bebés da faixa etária dos 6 e 12 meses, não indica necessariamente a sua ausência durante o percurso desenvolvimental destes bebés, pelo que seria necessária a replicação destas análises em outros momentos temporais de forma consolidar estes resultados.

Considerando a fase preliminar em que se encontram os estudos relativos à pandemia COVID-19, a presente dissertação propôs-se explorar de que forma alterações na saúde mental materna, e a infeção pelo vírus SARS-CoV-2, podem constituir fatores de risco para o desenvolvimento dos bebés que nasceram durante a pandemia. Apesar dos resultados obtidos não identificarem repercussões destes fatores na expressão genética e perfil sensorial dos bebés no primeiro ano de vida, constituem um contributo significativo para a reflexão sobre o impacto da pandemia COVID-19 nestas dimensões, que carecem de maior exploração neste contexto.

## Conclusão

A pandemia COVID-19 configura a maior crise global de saúde pública do século XXI (Aydin et al., 2022; Wang et al., 2020). A transmissão do vírus SARS-CoV-2, juntamente com as medidas restritivas de combate ao mesmo, tiveram um profundo impacto a nível mundial (Frigerio, Nettuno, & Nazzari, 2023) e as suas consequências serão sentidas a longo prazo, particularmente em populações de maior vulnerabilidade (Perez et al., 2022).

A presente dissertação contribui para um maior entendimento sobre o impacto de alterações na saúde mental materna associadas ao contexto pandémico, bem como do impacto da infeção materna pelo vírus SARS-CoV-2 no momento do parto, em bebés que nasceram durante a pandemia COVID-19. Apesar dos resultados obtidos nos direcionarem para uma ausência de associação entre a sintomatologia/perturbação psicológica materna, o perfil sensorial dos bebés, e a metilação do gene NR3C1, bem como para uma ausência de efeito da infeção

materna por SARS-CoV-2 nestes resultados, este estudo tem um carácter exploratório pelo serão necessários novos estudos para consolidar estes resultados.

O presente estudo apresenta vários pontos fortes. Destacamos seu *design* que permite avaliar bebés que nasceram durante a pandemia COVID-19, em dois momentos desenvolvimentais distintos e de grande importância no desenvolvimento infantil, pois correspondem ao primeiro ano de vida (Ribeiro, 2017). A avaliação do perfil sensorial dos bebés e níveis de metilação do gene NR3C1, constitui igualmente uma potencialidade, uma vez que combina o estudo de variáveis de natureza biológica e comportamental. Sendo a pandemia COVID-19 uma realidade ainda recente, a investigação relativa ao seu impacto nos bebés que nasceram neste contexto encontra-se numa fase preliminar. Assim, a natureza deste estudo apresenta uma grande relevância social, constituindo um importante contributo face à literatura existente.

Não obstante, podem ser identificadas algumas limitações. O tamanho da amostra reduzido, e a área geográfica restrita de onde foi recrutada, são factores que podem comprometer a generalização dos resultados. Adicionalmente, existem variáveis que não foram possível controlar e podem dificultar a interpretação dos dados, nomeadamente, a presença de uma infeção por SARS-COV-2 durante a gravidez, no grupo de mães que testaram negativo à infeção no momento do parto. A avaliação do perfil sensorial dos bebés por meio de questionários preenchidos pelas mães deve ser também interpretada com algum cuidado, uma vez que a perceção parental do processamento sensorial dos bebés pode apresentar algum viés. Por último, a avaliação retrospetiva do *distress* materno pode também constituir uma limitação, uma vez que os dados reportados podem ser afetados por vieses de memória.

Em virtude do exposto, torna-se clara a necessidade de investir na busca de conhecimento sobre o impacto do contexto pandémico nesta população especialmente vulnerável. A pandemia COVID-19 constitui uma oportunidade para consolidar o conhecimento científico sobre o impacto das experiências perinatais adversas, nomeadamente, a exposição a infeções virais *in utero* e exposição a *distress* materno, na trajetória desenvolvimental de bebés que nasceram em contextos desta natureza. Este conhecimento contribui para identificação precoce de problemáticas emergentes, bem como para a definição de estratégias de intervenção adequadas.

## Referências

Almohalha, L., Santos, J. L. F., & Pfeifer, L. I. (2023). Cross-Cultural Adaptation and Reliability of the Toddler Sensory Profile 2 for Brazilian Children Aged 7 to 35

Months. *Hong Kong Journal of Occupational Therapy*, *36*(2), 92-100. https://doi.org/10.1177/15691861231183097

Alves, J. (2022). *Toddler Sensory Profile 2: adaptação linguístico-cultural para português europeu e contributo para a validação em crianças dos 7 aos 35 meses*. [Dissertação de Mestrado, Escola Superior de Saúde do Alcoitão]. http://hdl.handle.net/10400.26/39794

Augusto, A., Kumar, R., Calheiros, J. M., Matos, E., & Figueiredo, E. (1996). Postnatal depression in an urban area of Portugal: comparison of childbearing women and matched controls. *Psychological Medicine*, *26*(1), 135-141. https://doi.org/10.1017/s0033291700033778

Aydin, E., Weiss, S. M., Glasgow, K. A., Barlow, J., Austin, T., Johnson, M.H., & Lloyd-Fox, S. (2022). COVID-19 in the context of pregnancy, infancy and parenting (CoCoPIP) study: protocol for a longitudinal study of parental mental health, social interactions, physical growth and cognitive development of infants during the pandemic. *BMJ open*, *12*(6), e053800. 10.1136/bmjopen-2021-053800

Ayed, M., Embaireeg, A., Kartam, M., More, K., Alqallaf, M., AlNafisi, A., Alsaffar, Z., Bahzad, Z., Buhamad, Y., Alsayegh, H., Al-Fouzan, W., & Alkandari, H. (2022). Neurodevelopmental outcomes of infants secondary to in utero exposure to maternal SARS-CoV-2 infection: A national prospective study in Kuwait. *BMC pediatrics*, *22*(1), 319. https://doi.org/10.1186/s12887-022-03359-2

Barker, D. J., & Osmond, C. (1986). Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *The Lancet*, *327*(8489), 1077-1081. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91340-1

Bernardo, A. C. C. (2019). *Funcionamento neuroendócrino, psicopatologia materna e os comportamentos interativos em bebés prematuros* [Dissertação de Mestrado, Universidade do Minho]. https://hdl.handle.net/1822/62415

Bianco, C., Sania, A., Kyle, M. H., Beebe, B., Barbosa, J., Bence, M., Coskun, L., Fields, A., Firestein, M. R., Goldman, S., Hane, A., Hott, V., Hussain, M., Hyman, S., Lucchini, M., Marsh, R., Mollicone, I., Myers, M., Ofray, D., Pini, N., Rodriguez, C., & Roth, R. (2022). Pandemic beyond the virus: maternal COVID-related postnatal stress is associated with infant temperament. *Pediatric Research*, *93*(1), 253-259. https://doi.org/10.1038/s41390-022-02071-2

Bradley, H., Fine, D., Minai, Y., Gilabert, L., Gregory, K., Smith, L., Gao, W., Giase, G., Krogh-Jespersen, S., Zhang, Y., Wakschlag, L., Brito, N., Feliciano, I., Thomason,

M., Cabral, L., Panigrahy, A., Potter, A., Cioffredi, L A., & Smith, B. A. (2023). Maternal perceived stress and infant behavior during the COVID-19 pandemic. *Pediatric research*, 1-7. https://doi.org/10.1038/s41390-023-02748-2

Buthmann, J. L., Miller, J.G., & Gotlib, I. H. (2022). Maternal-prenatal stress and depression predict infant temperament during the COVID-19 pandemic. *Development and Psychopathology*, 1-9. https://doi.org/10.1017/S0954579422001055

Cao-Lei, L., De Rooij, S. R., King, S., Matthews, S. G., Metz, G. A. S., Roseboom, T. J., & Szyf, M. (2020). Prenatal stress and epigenetics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 117, 198-210. http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.016

Chang, O., Huh, K., Savoy, C. D., Krzeczkowski, J. E., & Van Lieshout, R. J. (2023). Associations between maternal postpartum depression and infant temperament in treatment-seeking mothers prior to and during the COVID-19 pandemic. *Development Psychopathology*, 1-9. https://doi.org/10.1017/S0954579422001353

Chen, Y. C., Tsai, W. H., Ho, C. H., Wang, H. W., Wang, L. W., Wang, L. Y., Wang, H. H., & Hwang, Y. S. (2021). Atypical sensory processing and its correlation with behavioral problems in late preterm children at age two. *International journal of environmental research and public health*, *18*(12), 6438. https://doi.org/10.3390/ijerph18126438

Costa, R., Pinto, T. M., Conde, A., Mesquita, A., Motrico, E., & Figueiredo, B. (2023). Women's perinatal depression: Anhedonia-related symptoms have increased in the COVID-19 pandemic. General hospital psychiatry, 84, 102–111. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2023.06.007

Cox, J. L., Holden, J. M., & Sagovsky, R. (1987). Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *British Journal of Psychiatry*, *150*(6), 782–786. https://doi.org/10.1192/bjp.150.6.782

Della Vedova, A. M. (2014). Maternal psychological state and infant's temperament at three months. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, *32*(5), 520-534. https://doi.org/10.1080/02646838.2014.947472

DeSantis, A., Harkins, D., Tronick, E., Kaplan, E., & Beeghly, M. (2011). Exploring an integrative model of infant behavior: What is the relationship among temperament, sensory processing, and neurobehavioral measures? *Infant Behavior and Development*, *34*(2), 280-292. https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2011.01.003

Dunn, W. (1997). The impact of sensory processing abilities on the daily lives of young children and their families: A conceptual model. *Infants and Young Children*, 9, 23-35.

Dunn, W. (2014). *Sensory Profile 2: strengths-based approach to assessment and planning*. Pearson.

Edlow, A. G., Castro, V. M., Shook, L. L., Kaimal, A. J., & Perlis, R. H. (2022). Neurodevelopmental outcomes at one year in offspring of mothers who test positive for SARS-CoV-2 during pregnancy. *JAMA network open*, *5*(6), e2215787-e2215787. 10.1001/jamanetworkopen.2022.15787.

Erickson, N. L., Gartstein, M. A., & Dotson, J. A. W. (2017). Review of prenatal maternal mental health and the development of infant temperament. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, *46*(4), 588-600. http://dx.doi.org/10.1016/j.jogn.2017.03.008

Frigerio, A., Nettuno, F., & Nazzari, S. (2023). Maternal mood moderates the trajectory of emotional and behavioural problems from pre-to during the COVID-19 lockdown in preschool children. *European child & adolescent psychiatry*, *32*(7), 1189-1199. https://doi.org/10.1007/s00787-021-01925-0

Gandara-Gafo, B., Delgado-Lobete, L., Montes-Montes, R., Vila-Paz, A., & Santos-del-Riego, S. (2021). Predictive Factors for Sensory Processing Disorders. *Physical Medicine and Rehabilitation – International.* 10.26420/physmedrehabilint.2021.1174

Gee, B. M., Aubuchon-Endsley, N. L., & Prow, A. (2021). Perinatal maternal mental health and breastfeeding are associated with infant and toddler sensory profiles. *Children*, *8*(9), 766. https://doi.org/10.3390/children8090766

Gomes, I. (2021). *Child Sensory Profile 2: adaptação linguístico-cultural para português europeu e contributo para a validação em crianças dos 3 aos 14 anos*. [Dissertação de Mestrado, Escola Superior de Saúde do Alcoitão]. http://hdl.handle.net/10400.26/39793

Graignic-Philippe, R.., Dayan, J., Chokron, S., Jacquet, A. Y., & Tordjman, S. (2014). Effects of prenatal stress on fetal and child development: a critical literature review. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 43, 137-162. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.022

Griffiths, R. (2007). Manual da Escala de Desenvolvimento Mental de Griffiths - Dos 0 aos 2 anos. Lisboa, Portugal: CEGOC.

Hill, R. A., Gibbons, A., Han, U., Suwakulsiri, W., Taseska, A., Hammet, F., Southey, M., Malhotra, A., Fahey, M., Palmer, K. R., Hunt, R. W., Lim, I., Newman-Morris, V., & Sundram, S. (2023). Maternal SARS-CoV-2 exposure alters infant DNA methylation. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 27, 100572. https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100572

Kocher, K., Bhattacharya, S., Niforatos-Andescavage, N., Almalvez, M., Henderson, D., Vilain, E., Limperopoulos, C., & Délot, E. C. (2023). Genome-wide neonatal epigenetic changes associated with maternal exposure to the COVID-19 pandemic. *BMC medical genomics*, *16*(1), 268. https://doi.org/10.1186/s12920-023-01707-4

Kunze, S. (2018). Quantitative region-specific DNA methylation analysis by the EpiTYPER™ Technology. DNA *Methylation Protocols*, 515-535. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7481-8_26

Levis, B., Negeri, Z., Sun, Y., Benedetti, A. & Thombs, B. D. (2020). Accuracy of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) for screening to detect major depression among pregnant and postpartum women: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*,371. https://doi.org/10.1136/bmj.m4022

López-Morales, H., Gelpi Trudo, R., del-Valle, M. V., Canet-Juric, L., Biota, M., Andrés, M. L., & Urquijo, S. (2022). The Pandemial babies: effects of maternal stress on temperament of babies gestated and born during the pandemic. *Current Psychology*, 1-13. https://doi.org/10.1007/s12144-022-03976-1

Mesquita, A. R., Antunes, J., Pereira, R., Martins, S., Soares, I., & Sampaio, A. (2020). Escala de Impacto do Coronavírus nas Experiências Perinatais (EICEP - II). https://mfr.osf.io/render?url=https://osf.io/kwqxe/?direct%26mode=render%26action=download%26mode=render

Munian, D., Das, R., Hazra, A., & Ray, S. (2021). Outcome of neonates born to COVID-positive women at 6 months of age. *Indian pediatrics*, 58, 853-856. 10.1007/s13312-021-2308-1

Nazzari, S., Grumi, S., Mambretti, F., Villa, M., Giorda, R., Provenzi, L., & MOM-COPE Study Group. (2022). Maternal and infant *NR3C1* and *SLC6A4* epigenetic signatures of the COVID-19 pandemic lockdown: when timing matters. *Translational Psychiatry*, *12*(1), 386. https://doi.org/10.1038/s41398-022-02160-0

O'Connor, T. G., Heron, J., Golding, J., Beveridge, M., & Glover, V. (2002). Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years: Report

from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *The British Journal of Psychiatry*, *180*(6), 502-508. https://doi.org/10.1192/bjp.180.6.502

Palma-Gudiel, H., Córdova-Palomera, A., Leza, J. C., & Fañanás, L. (2015). Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: A critical review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 55, 520-535. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.05.016

Perez, A., Göbel, A., Stuhrmann, L. Y., Schepanski, S., Singer, D., Bindt, C., & Mudra, S. (2022). Born Under COVID-19 Pandemic Conditions: Infant Regulatory Problems and Maternal Mental Health at 7 Months Postpartum. *Frontiers in Psychology*, 12, 805543. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.805543

Provenzi, L., Grumi, S., Altieri, L., Bensi, G., Bertazzoli, E., Biasucci, G., Cavallini, A., Decembrino, L., Falcone, R., Freddi, A., Gardella, B., Giacchero, R., Giorda, R., Grossi, E., Guerini, P., Magnani, M. L., Martelli, P., Motta, M., Nacinovich, R., Pantaleo, D., Pisoni, C., Prefumo, F., Riva, L., Scelsa, B., Spartà, M. V., Spinillo, A., Vergani, P., Orcesi., S., Borgatti, R., & MOM-COPE Study Group. (2021a). Prenatal maternal stress during the COVID-19 pandemic and infant regulatory capacity at 3 months: A longitudinal study. *Development and Psychopathology*, *35*(1), 35-43. https://doi.org/10.1017/S0954579421000766

Provenzi, L., Mambretti, F., Villa, M., Grumi, S., Citterio, A., Bertazzoli, E., Biasucci, G., Decembrino, L., Falcone, R., Gardella, B., Longo, M. R., Nacinovich, R., Pisoni, C., Prefumo, F., Orcesi, S., Scelsa, B., Giorda, R., & Borgatti, R. (2021b). Hidden pandemic: COVID-19-related stress, SLC6A4 methylation, and infants' temperament at 3 months. *Scientific Reports*, *11*(1), 15658. https://doi.org/10.1038/s41598-021-95053-z

Ribeiro, C. D. C. (2017). *A influência da idade gestacional nas habilidades do desenvolvimento infantil e a qualidade da interação na díade mãe-bebê ao longo do primeiro ano de vida* [Dissertação de Doutoramento, Universidade de São Paulo].

Saruga, L. (2022). *Sensory profile 2-Infant: Adaptação linguística-cultural para o português europeu e contributo para a validação em bebés dos 0 aos 6 meses.* [Dissertação de Mestrado, Escola Superior de Saúde do Alcoitão]. http://hdl.handle.net/10400.26/44080

Schetter, C. D., & Tanner, L. (2012). Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Current opinion in psychiatry*, *25*(2), 141. https://doi.org/10.1097%2FYCO.0b013e3283503680

Shah, A. V., Howell, H. B., Kazmi, S. H., Zaccario, M., Sklamberg, F. E., Groth, T., Martindale , P., Dreyer, B., & Verma, S. (2023). Developmental screening of full-term infants at 16 to 18 months of age after in-utero exposure to maternal SARS-CoV-2 infection. *Journal of Perinatology*, *43*(5), 659-663. https://doi.org/10.1038/s41372-023-01642-3

Shonkoff, J. P., Phillips, D. A., & National Research Council. (2000). The developing brain. In *From neurons to neighborhoods: The science of early childhood development*. National Academies Press (US).

Shook, L. L., Sullivan, E. L., Lo, J. O., Perlis, R. H., & Edlow, A. G. (2022). COVID-19 in pregnancy: implications for fetal brain development. *Trends in Molecular Medicine*, *28*(4), 319-330. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.02.004

Shuffrey, L. C., Firestein, M. R., Kyle, M. H., Fields, A., Alcántara, C., Amso, D., Austin, J., Bain, J. M., Barbosa, J., Bence, M., Bianco, C., Fernández, C. R., Goldman, S., Gyamfi-Bannerman, C., Hott, V., Hu, Y., Hussain, M., Factor-Litvak, P., Lucchini, M., Mandel, A., Marsh, R., McBrian, D., Mourad, M., Muhle, R., Noble, K. G., Penn, A. A., Rodriguez, C., Sania, A., Silver, W. G., O'Reilly, K. C., Stockwell, M., Tottenham, N., Welch, M. G., Zork, N., Fifer, W. P., Monk, C., & Dumitriu, D. (2022). Association of Birth During the COVID-19 Pandemic With Neurodevelopmental Status at 6 Months in Infants With and Without In Utero Exposure to Maternal SARS-CoV-2 Infection. *JAMA pediatrics*, *176*(6), e215563-e215563. 10.1001/jamanetworkopen.2021.30775

Sousa, T. V., Viveiros, V., Chai, M. V., Vicente, F. L., Jesus, G., Carnot, M. J., Gordo, C. A. & Ferreira, P. L. (2015). Reliability and validity of the Portuguese version of the Generalized Anxiety Disorder (GAD-7) scale. *Health and Quality of Life Outcomes*, *13*(1), 1-8. https://doi.org/10.1186/s12955-015-0244-2

Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B., & Löwe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of internal medicine*, *166*(10), 1092-1097. https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092

Thomason, M. E., Graham, A., & Vantieghem, M. R. (2020). *COPE: Coronavirus Perinatal Experiences-Impact Survey (COPE-IS)*. https://nlm.nih.gov/dr2/COPE-Impact_Survey_Perinatal_Pandemic_Survey.pdf

Van der Knaap, L. J., Oldehinkel, A. J., Verhulst, F. C., Van Oort, F. V., & Riese, H. (2015). Glucocorticoid receptor gene methylation and HPA-axis regulation in adolescents.

The TRAILS study. *Psychoneuroendocrinology*, 58, 46–50. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.04.012

Wang, Y., Chen, L., Wu, T., Shi, H., Li, Q., Jiang, H., Zheng, D., Wang, X., Wei, Y., Zhao, Y., & Qiao, J. (2020). Impact of COVID-19 in pregnancy on mother's psychological status and infant's neurobehavioral development: a longitudinal cohort study in China. *BMC medicine*, *18*(1),1-10.https://doi.org/10.1186/s12916-021-01956-9