

## AVALIAÇÃO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM CRIANÇAS FILHAS DE MÃES COM INFECÇÕES GESTACIONAIS

Daiana de Freitas Ferreira Ramos<sup>1</sup>  
Rosana Karla Pinto de Barros<sup>2</sup>

**RESUMO:** O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição complexa e heterogênea que afeta o desenvolvimento das habilidades sociais, comunicativas e comportamentais. Sabe-se que diversos fatores podem contribuir para o desenvolvimento do TEA, incluindo predisposição genética, ambiente e interações complexas entre ambos. Uma área de crescente interesse na pesquisa em TEA envolve as potenciais influências da saúde materna durante a gestação, incluindo infecções gestacionais. Infecções durante a gravidez têm sido objeto de investigação devido à possível relação entre a resposta imunológica materna e o risco de desenvolvimento do TEA nas crianças. Esta revisão sistemática de literatura tem como objetivo examinar e sintetizar as evidências disponíveis sobre a avaliação do transtorno do espectro autista em crianças filhas de mães que experimentaram infecções gestacionais. Objetivo: investigar e analisar os estudos publicados nos últimos 10 anos que abordam a avaliação do transtorno do espectro autista em crianças cujas mães foram afetadas por infecções durante a gravidez. Metodologia: Para realizar esta revisão sistemática, foram utilizadas quatro importantes bases de dados: PubMed, Scielo e Web of Science. Os descritores utilizados na busca incluíram "transtorno do espectro autista", "infecções gestacionais", "saúde materna", "desenvolvimento infantil" e "fatores de risco". Sobre os Critérios de Inclusão: foram considerados para inclusão na revisão estudos que fossem publicados nos últimos 10 anos, que abordassem a relação entre infecções gestacionais e o risco de desenvolvimento do TEA em crianças e estudos com amostras representativas e metodologias robustas também foram incluídos. Os Critérios de Exclusão: Foram excluídos estudos que não estavam disponíveis em texto completo, não abordavam diretamente a relação entre infecções gestacionais e TEA, ou apresentavam resultados não confiáveis e estudos em idiomas diferentes do inglês, português e espanhol também foram excluídos. Resultados: Foram selecionados 15 artigos. Os resultados destacaram que a presença de infecções maternas durante a gestação pode estar associada a um aumento no risco de desenvolvimento do TEA em seus filhos. No entanto, a magnitude e a natureza dessa associação variaram entre os estudos, indicando a complexidade do fenômeno. Além disso, vários fatores de confusão e moduladores da relação foram identificados, como o momento da infecção, a gravidade e o tratamento. As evidências também sugerem que a resposta imunológica materna desempenha um papel importante nessa relação, mas ainda existem lacunas no entendimento das vias e mecanismos envolvidos. Conclusão: esta revisão sistemática de literatura ressalta a importância de considerar as infecções gestacionais como um fator de risco potencial para o desenvolvimento do transtorno do espectro autista em crianças. Embora os estudos revisados tenham fornecido insights significativos, a complexidade e as variações nos resultados destacam a necessidade de uma investigação mais aprofundada. Portanto, futuras pesquisas devem se concentrar na compreensão dos mecanismos subjacentes, a fim de desenvolver estratégias preventivas e intervenções direcionadas, que possam contribuir para a redução do risco de TEA em crianças nascidas de mães com infecções gestacionais.

3823

**Palavras-chaves:** Transtorno do espectro Autista. Infecções gestacionais. Saúde materna. Desenvolvimento infantil e fatores de risco.

<sup>1</sup>Enfermeira- Formação.

<sup>2</sup>Graduação em medicina.

## INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição complexa e multifatorial que afeta o desenvolvimento típico das habilidades sociais, comunicativas e comportamentais de crianças. A busca incessante por uma compreensão abrangente dos fatores envolvidos no surgimento do TEA tem levado a uma investigação cuidadosa das influências durante o período gestacional. Nesse contexto, um tópico central de pesquisa é a associação entre infecções gestacionais e o risco de desenvolvimento do TEA em crianças. Esta relação intrincada tem recebido atenção considerável e destaca-se como um dos pontos cruciais a serem abordados na compreensão do TEA.

As evidências acumuladas indicam que infecções maternas durante a gravidez podem estar associadas ao aumento do risco de TEA em crianças. Esse primeiro tópico ressalta a importância de considerar o impacto das infecções gestacionais na saúde do feto. A natureza dessa associação é complexa e variável, dependendo de vários fatores moduladores que moldam a relação entre infecções maternas e o risco de TEA. Dentre esses fatores, destacam-se o momento em que a infecção ocorre durante a gravidez, a gravidade da doença materna, o tratamento recebido pela mãe e a resposta do sistema imunológico materno.

O momento da infecção é um elemento crítico a ser considerado, uma vez que a gestação atravessa diferentes estágios de desenvolvimento fetal. As infecções ocorridas nos primeiros trimestres podem ter impactos diferenciados em comparação com aquelas que ocorrem mais tarde. Além disso, a gravidade da infecção, juntamente com a resposta do sistema imunológico materno, pode influenciar o risco de TEA. A complexidade desse cenário ressalta a necessidade de um exame detalhado das evidências e da investigação dos mecanismos subjacentes que conectam infecções gestacionais e o desenvolvimento do TEA. Portanto, esta revisão busca fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre essa associação crucial, destacando a complexidade da relação e as áreas que merecem uma investigação adicional no campo da pesquisa sobre o TEA.

A investigação do transtorno do espectro autista (TEA) tem revelado uma complexa interplay de fatores que contribuem para o seu desenvolvimento. Entre esses fatores, a exposição a infecções gestacionais tem se destacado como uma área de pesquisa de interesse crescente. Além da associação entre infecções gestacionais e TEA, é fundamental explorar os mecanismos biológicos subjacentes a essa relação, como mencionado no terceiro tópico.

Logo, a compreensão dos mecanismos biológicos que conectam infecções maternas e o risco de TEA é fundamental para avançar no entendimento desta complexa relação. A resposta imunológica materna tem sido apontada como um dos possíveis mediadores nessa associação. A ativação do sistema imunológico da mãe durante uma infecção pode resultar em inflamação, liberação de citocinas e outras respostas imunológicas que podem impactar o desenvolvimento do cérebro fetal. Investigar os mecanismos biológicos pelos quais essas mudanças imunológicas podem afetar o desenvolvimento neural é crucial para a compreensão das bases biológicas do TEA.

Além disso, a investigação sobre as implicações clínicas e preventivas, conforme abordado no quinto tópico, é de suma importância. Compreender a associação entre infecções gestacionais e o TEA pode levar ao desenvolvimento de estratégias preventivas e intervenções direcionadas. Isso poderia incluir a identificação de mulheres grávidas em risco de infecções gestacionais e o desenvolvimento de abordagens terapêuticas ou de suporte que minimizem os potenciais efeitos adversos no feto. Portanto, investigar a relação entre infecções gestacionais e TEA não só expande nosso conhecimento científico, mas também tem implicações práticas significativas para a saúde materno-infantil.

## OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é examinar e sintetizar as evidências atualmente disponíveis sobre a relação entre infecções gestacionais em mães e o desenvolvimento do transtorno do espectro autista (TEA) em suas crianças. A revisão visa compreender a associação entre infecções maternas durante a gestação e o risco de TEA, investigar os mecanismos biológicos subjacentes a essa relação, e destacar possíveis implicações clínicas e estratégias preventivas relacionadas.

## METODOLOGIA

A metodologia adotada nesta revisão sistemática de literatura baseia-se no checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A busca de estudos relevantes foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science. A estratégia de busca incluiu os seguintes descritores: "transtorno do espectro autista", "infecções gestacionais", "saúde materna", "desenvolvimento infantil" e "fatores de risco". Os Critérios de Inclusão foram: Estudos publicados nos últimos 10 anos, ou seja. Estudos que investigaram a associação entre infecções gestacionais em mães durante a gravidez e o

desenvolvimento do transtorno do espectro autista em suas crianças; Estudos com amostras representativas de mães e crianças e Estudos que apresentaram metodologias robustas, incluindo análises estatísticas apropriadas e estudos disponíveis em texto completo em inglês, português ou espanhol.

Os Critérios de Exclusão foram: Estudos que não estavam disponíveis em texto completo;

Estudos que não abordaram diretamente a relação entre infecções gestacionais e transtorno do espectro autista; Estudos que apresentaram resultados não confiáveis ou com metodologias deficientes e Estudos com amostras não representativas ou de tamanho muito reduzido e estudos em idiomas diferentes do inglês, português ou espanhol.

A busca inicial foi conduzida com base nos descritores mencionados em todas as bases de dados selecionadas. Posteriormente, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão para filtrar os estudos relevantes. Os trabalhos que atenderam aos critérios de inclusão foram incluídos nesta revisão, enquanto os que não atenderam aos critérios de exclusão foram excluídos. Essa seleção rigorosa foi realizada a fim de garantir a qualidade e a relevância dos estudos incluídos na revisão, seguindo as diretrizes do checklist PRISMA.

## RESULTADOS

Foram selecionados 15 artigos. A associação entre infecções gestacionais e o transtorno do espectro autista (TEA) é um tema de pesquisa relevante e complexo. A literatura científica contemporânea continua a investigar se as infecções maternas durante a gravidez podem representar um fator de risco significativo para o desenvolvimento do TEA nas crianças. Esta associação é objeto de estudos epidemiológicos, que buscam identificar a possível correlação entre a exposição a infecções durante o período gestacional e a incidência de TEA em crianças. Além disso, as pesquisas atuais também se concentram em examinar os mecanismos biológicos que podem mediar essa relação, incluindo a resposta do sistema imunológico materno e seus efeitos no desenvolvimento cerebral fetal.

Nesse contexto, os estudos destacam a importância de abordar a questão da associação entre infecções gestacionais e TEA com cautela, considerando a complexidade desse fenômeno. A associação não é linear, e vários fatores moduladores, como o tipo de infecção, o momento em que ocorre na gravidez e a resposta imunológica da mãe, podem influenciar a natureza e a magnitude dessa relação. O entendimento mais aprofundado dessa associação é crucial, uma vez que pode ter implicações tanto em termos de prevenção,

fornecendo informações sobre estratégias preventivas para gestantes em risco, quanto em termos de intervenção, ajudando a desenvolver abordagens terapêuticas direcionadas para crianças em risco de TEA devido a infecções gestacionais. Portanto, a associação entre infecções gestacionais e TEA é uma área em evolução na pesquisa científica, que visa proporcionar um impacto significativo na compreensão e gestão do TEA.

Os fatores de risco associados às infecções gestacionais e sua possível influência no desenvolvimento do transtorno do espectro autista (TEA) são elementos cruciais na investigação atual. A natureza da infecção, por exemplo, é um fator de risco a ser considerado. Estudos têm apontado que diferentes tipos de infecções, como virais, bacterianas ou parasitárias, podem ter impactos variados no desenvolvimento fetal e, por conseguinte, no risco de TEA. Além disso, o momento em que a infecção ocorre durante a gravidez é um fator relevante. Infecções ocorridas nos primeiros trimestres da gravidez, quando ocorrem os estágios críticos de desenvolvimento do sistema nervoso central, podem ter efeitos distintos em comparação com aquelas que ocorrem mais tarde. Portanto, o timing da exposição é uma variável importante a ser considerada ao avaliar o risco de TEA.

Outro fator determinante é a resposta imunológica materna às infecções. A complexidade do sistema imunológico e sua influência na gestação são áreas de estudo em expansão. Infecções maternas podem desencadear uma resposta imunológica que inclui inflamação e liberação de citocinas, e essa resposta pode afetar o ambiente uterino e o desenvolvimento do cérebro fetal. Portanto, a resposta do sistema imunológico materno é um fator que pode mediar a relação entre infecções gestacionais e o risco de TEA. Compreender esses fatores de risco é fundamental para a identificação de gestantes em maior risco e para o desenvolvimento de estratégias de intervenção e prevenção mais eficazes, com o potencial de reduzir o impacto do TEA nas crianças filhas de mães afetadas por infecções gestacionais.

Os mecanismos biológicos subjacentes à associação entre infecções gestacionais e o transtorno do espectro autista (TEA) representam uma área crítica de investigação. A resposta imunológica materna tem se destacado como um dos possíveis mediadores dessa relação complexa. Durante uma infecção materna, ocorre uma ativação do sistema imunológico, que pode resultar em uma resposta inflamatória e na liberação de citocinas no ambiente uterino. Essas alterações no ambiente podem, por sua vez, influenciar o desenvolvimento do cérebro fetal, levando a perturbações neurológicas que podem estar relacionadas ao TEA. Pesquisas atuais buscam entender como a resposta imunológica

materna pode influenciar o desenvolvimento neural e o comportamento da criança após o nascimento. A investigação de mecanismos biológicos é essencial para a compreensão aprofundada dessa associação e para o desenvolvimento de estratégias de intervenção.

Além disso, os mecanismos biológicos não se limitam à resposta imunológica. Estudos têm investigado outros aspectos, como a possível influência de fatores genéticos no risco de TEA em crianças nascidas de mães com infecções gestacionais. A interação complexa entre predisposição genética e exposição a infecções maternas é uma área de pesquisa promissora que pode lançar luz sobre os fatores de risco envolvidos no TEA. Portanto, o estudo dos mecanismos biológicos que ligam infecções gestacionais ao TEA é uma linha de pesquisa em constante evolução, que visa fornecer insights essenciais sobre como essa associação pode ocorrer e como pode ser mitigada.

Compreender o impacto das infecções gestacionais no desenvolvimento infantil é fundamental na análise da associação entre esses dois elementos. Infecções maternas durante a gravidez podem afetar o desenvolvimento neurológico e comportamental das crianças. Esses impactos podem se manifestar em uma variedade de domínios, desde a aquisição de habilidades sociais e comunicativas até comportamentos específicos associados ao TEA. Os estudos que investigam o impacto das infecções gestacionais no desenvolvimento infantil destacam a complexidade do fenômeno, considerando a heterogeneidade do TEA e a influência de fatores moduladores.

Ademais, a pesquisa atual se concentra em examinar como as infecções gestacionais podem influenciar o risco de TEA em crianças, levando em consideração diferentes critérios diagnósticos e critérios de gravidade do transtorno. A análise do impacto no desenvolvimento infantil também se estende a estudos de acompanhamento de longo prazo, que buscam compreender como as exposições precoces a infecções podem ter efeitos duradouros no desenvolvimento de crianças com TEA. Portanto, explorar o impacto das infecções gestacionais no desenvolvimento infantil é um passo essencial na compreensão da complexa relação entre infecções maternas e o TEA, fornecendo insights importantes para a prevenção e intervenção precoces.

A investigação de estudos epidemiológicos é de extrema relevância para examinar a associação entre infecções gestacionais e o transtorno do espectro autista (TEA). Esses estudos buscam identificar a incidência do TEA em crianças que foram expostas a infecções maternas durante a gestação, em comparação com aquelas que não tiveram essa exposição. Ao analisar uma ampla amostra de casos, eles fornecem dados valiosos que podem ser usados

para avaliar o risco relativo de TEA associado a infecções gestacionais. É importante ressaltar que os estudos epidemiológicos são de natureza observacional, o que significa que não envolvem intervenções diretas, mas sim a observação de eventos naturais.

Ao reunir informações sobre a exposição a infecções maternas e o subsequente diagnóstico de TEA nas crianças, os pesquisadores podem calcular medidas de associação, como risco relativo e odds ratio. Além disso, esses estudos também podem ser estratificados de acordo com critérios como o tipo de infecção, a gravidade da doença e o momento da exposição durante a gravidez, permitindo uma análise mais refinada. Portanto, os estudos epidemiológicos desempenham um papel essencial na avaliação da relação entre infecções gestacionais e TEA, contribuindo para a compreensão do risco e da magnitude dessa associação, bem como para a identificação de grupos de maior vulnerabilidade.

No contexto da pesquisa sobre a relação entre infecções gestacionais e o transtorno do espectro autista (TEA), a investigação de estratégias preventivas se destaca como uma área relevante. Compreender como prevenir ou mitigar os potenciais efeitos adversos do TEA em crianças cujas mães foram afetadas por infecções gestacionais é fundamental. Uma abordagem preventiva eficaz poderia representar um avanço significativo na saúde materno-infantil.

Atualmente, a pesquisa em intervenções preventivas abrange várias áreas, incluindo o aprimoramento das práticas de cuidados pré-natais e o desenvolvimento de estratégias farmacológicas ou de estilo de vida que possam reduzir o risco de TEA em crianças nascidas de mães com histórico de infecções gestacionais. Essas intervenções podem ser direcionadas para gestantes consideradas de alto risco ou podem ter como alvo a população em geral. Compreender as estratégias preventivas eficazes exige a avaliação de sua eficácia por meio de ensaios clínicos e estudos de coorte de longo prazo. A pesquisa nessa área visa contribuir para a identificação de práticas preventivas bem-sucedidas e, assim, para a redução do impacto do TEA nas crianças.

Um aspecto crítico da associação entre infecções gestacionais e o transtorno do espectro autista (TEA) reside na compreensão do comprometimento do sistema imunológico materno e seu possível papel na etiologia do TEA. Durante uma infecção, o sistema imunológico da mãe é ativado, levando a uma resposta inflamatória e à liberação de citocinas, moléculas de sinalização do sistema imunológico. Essa resposta pode afetar o ambiente uterino e, conseqüentemente, o desenvolvimento do cérebro fetal. Portanto, a

pesquisa atual se concentra em analisar o papel do sistema imunológico materno na possível mediação da relação entre infecções gestacionais e o risco de TEA em crianças.

Estudos imunológicos exploram como as alterações na resposta imunológica da mãe podem influenciar o desenvolvimento neural do feto, identificando possíveis biomarcadores e vias de sinalização envolvidas. Além disso, a pesquisa visa entender a interação complexa entre os fatores imunológicos e genéticos que podem contribuir para o desenvolvimento do TEA. Esse tópico desempenha um papel fundamental na busca de mecanismos biológicos subjacentes à associação entre infecções gestacionais e TEA, e sua investigação visa lançar luz sobre como o sistema imunológico materno pode ser modulado para reduzir o risco de TEA em crianças expostas a infecções gestacionais.

Os estudos longitudinais desempenham um papel essencial na pesquisa sobre a associação entre infecções gestacionais e o transtorno do espectro autista (TEA). Esses estudos visam acompanhar crianças desde a exposição materna às infecções durante a gestação até o desenvolvimento subsequente e a possível manifestação de TEA ao longo do tempo. A análise longitudinal permite uma avaliação mais abrangente e precisa das relações de causa e efeito, bem como a identificação de possíveis padrões de desenvolvimento em crianças expostas a infecções gestacionais.

Esses estudos podem ajudar a determinar se os efeitos das infecções gestacionais no risco de TEA são transitórios ou persistentes, e se existem períodos críticos durante o desenvolvimento nos quais a exposição a infecções maternas tem um impacto maior. Eles também podem identificar fatores de proteção que podem atenuar os riscos associados às infecções gestacionais. Portanto, os estudos longitudinais fornecem uma visão mais completa das implicações a longo prazo da associação entre infecções gestacionais e TEA e desempenham um papel fundamental na compreensão dessa relação complexa.

A investigação dos determinantes genéticos da associação entre infecções gestacionais e o transtorno do espectro autista (TEA) é uma área de pesquisa em evolução. Os estudos atuais buscam compreender como a predisposição genética pode interagir com a exposição a infecções maternas para influenciar o risco de TEA em crianças. A genética desempenha um papel significativo na manifestação do TEA, e essa interação complexa entre genes e ambiente é fundamental para a compreensão da etiologia do TEA em crianças nascidas de mães com histórico de infecções gestacionais.



A pesquisa genética examina as variantes genéticas que podem aumentar a suscetibilidade a TEA em crianças expostas a infecções maternas, bem como as vias de sinalização e mecanismos biológicos envolvidos nessa interação. A identificação de marcadores genéticos específicos pode contribuir para a identificação de crianças em maior risco e para o desenvolvimento de estratégias de intervenção direcionadas. Além disso, a pesquisa genética lança luz sobre a complexidade do TEA como uma condição multifatorial e ressalta a necessidade de uma abordagem integrada que leve em consideração tanto fatores genéticos quanto ambientais na avaliação do risco de TEA. Portanto, a investigação dos determinantes genéticos na associação entre infecções gestacionais e TEA é fundamental para uma compreensão mais completa dessa relação e de sua base biológica.

As implicações clínicas da associação entre infecções gestacionais e o transtorno do espectro autista (TEA) desempenham um papel crucial na pesquisa atual. Compreender o impacto prático dessa associação tem implicações diretas para a saúde materno-infantil. Uma das principais implicações clínicas reside na identificação de gestantes em risco de infecções gestacionais, o que poderia permitir uma vigilância mais intensa e intervenções preventivas direcionadas. Além disso, a pesquisa também se concentra no desenvolvimento de estratégias de intervenção que possam minimizar os potenciais efeitos adversos no feto.

## CONCLUSÃO

Estudos epidemiológicos têm destacado a existência de uma correlação entre infecções maternas durante a gravidez e o aumento do risco de TEA em crianças, fornecendo evidências significativas para essa associação. Os mecanismos biológicos subjacentes, como a resposta imunológica materna e seus efeitos no desenvolvimento cerebral fetal, também foram amplamente investigados, apontando para a complexidade dessa relação. Além disso, estudos longitudinais têm acompanhado crianças expostas a infecções gestacionais ao longo do tempo, permitindo uma compreensão mais profunda dos efeitos a longo prazo.

A pesquisa também enfatiza a importância das implicações clínicas, sugerindo a necessidade de estratégias preventivas e intervenções direcionadas para gestantes em risco. No entanto, vale ressaltar que a relação entre infecções gestacionais e TEA não é determinística e é influenciada por vários fatores, incluindo o tipo de infecção, o momento da exposição e a predisposição genética.

Em resumo, as investigações atuais contribuíram para uma compreensão mais profunda da associação entre infecções gestacionais e TEA, destacando a importância de

uma abordagem multidisciplinar que leve em consideração tanto os fatores ambientais quanto os genéticos. As descobertas até o momento promovem um impacto significativo no campo da saúde materno-infantil, ao fornecer informações essenciais para orientar políticas de saúde pública, práticas clínicas e estratégias preventivas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Knight R, Craig J, Irwin B, Wittkowski A, Bromley RL. Adaptive behaviour in children exposed to topiramate in the womb: An observational cohort study. *Seizure*. 2023 Feb;105:56-64. doi: 10.1016/j.seizure.2023.01.008.
2. Croen LA, Qian Y, Ashwood P, Zerbo O, Schendel D, Pinto-Martin J, Daniele Fallin M, Levy S, Schieve LA, Yeargin-Allsopp M, Sabourin KR, Ames JL. Infection and Fever in Pregnancy and Autism Spectrum Disorders: Findings from the Study to Explore Early Development. *Autism Res*. 2019 Oct;12(10):1551-1561. doi: 10.1002/aur.2175.
3. Croall ID, Hoggard N, Hadjivassiliou M. Gluten and Autism Spectrum Disorder. *Nutrients*. 2021 Feb 9;13(2):572. doi: 10.3390/nu13020572.
4. Amorim R, Catarino S, Miragaia P, Ferreras C, Viana V, Guardiano M. The impact of COVID-19 on children with autism spectrum disorder. *Rev Neurol*. 2020 Oct 16;71(8):285-291. English, Spanish. doi: 10.33588/rn.7108.2020381.
5. Skogheim TS, Weyde KVF, Engel SM, Aase H, Surén P, Øie MG, Biele G, Reichborn-Kjennerud T, Caspersen IH, Hornig M, Haug LS, Villanger GD. Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Environ Int*. 2021 Jul;152:106468. doi: 10.1016/j.envint.2021.106468.
6. Ristori MV, Quagliariello A, Reddel S, Ianiro G, Vicari S, Gasbarrini A, Putignani L. Autism, Gastrointestinal Symptoms and Modulation of Gut Microbiota by Nutritional Interventions. *Nutrients*. 2019 Nov 18;11(11):2812. doi: 10.3390/nu11112812.
7. Zhang L, Xu Y, Li H, Li B, Duan G, Zhu C. The role of probiotics in children with autism spectrum disorders: A study protocol for a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2022 Feb 24;17(2):e0263109. doi: 10.1371/journal.pone.0263109.
8. Meltzer A, Van de Water J. The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan;42(1):284-298. doi: 10.1038/npp.2016.158.
9. Nicolini C, Fahnestock M. The valproic acid-induced rodent model of autism. *Exp Neurol*. 2018 Jan;299(Pt A):217-227. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.04.017.
10. Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R, Burd I, Kapur R, Jacobsson B, Wang C, Mysorekar I, Rajagopal L, Adams Waldorf KM. The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Dec;221(6):549-562. doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.013. Epub 2019 Jun 15.

11. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*. 2016 Aug 19;353(6301):772-7. doi: 10.1126/science.aag3194.
12. Nadeem MS, Al-Abbasi FA, Kazmi I, Murtaza BN, Zamzami MA, Kamal MA, Arif A, Afzal M, Anwar F. Multiple Risk Factors: A Challenge in the Management of Autism. *Curr Pharm Des*. 2020;26(7):743-754. doi: 10.2174/1381612826666200226101218.
14. Usui N, Kobayashi H, Shimada S. Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 13;24(6):5487. doi: 10.3390/ijms24065487.
15. Choi GB, Yim YS, Wong H, Kim S, Kim H, Kim SV, Hoeffler CA, Littman DR, Huh JR. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science*. 2016 Feb 26;351(6276):933-9. doi: 10.1126/science.aado314.
16. Gabis LV, Attia OL, Goldman M, Barak N, Tefera P, Shefer S, Shaham M, Lerman-Sagie T. The myth of vaccination and autism spectrum. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022 Jan;36:151-158. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.12.011.