

Autismo em crianças nascidas por fertilização *in vitro*: uma revisão sistemática

Autism in children born by *in vitro* fertilization: a systematic review

Letícia Simões Brion de Oliveira¹
Karina Vieira Resende Ignacchiti Pimentel¹
Gabriella Cristine Rosolem Silva¹
Marina Vieira Freitas de Campos¹
Gabriele Araújo Gonçalves Maia¹
Nathan Mendes Souza²

¹Discentes do Curso de Medicina da UNIFENAS-BH, Minas Gerais, Brasil.

²Docente do Curso de Medicina da UNIFENAS-BH e da Escola de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto

Endereço para correspondência:

Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS BH, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.
E-mail: nathanmendes@hotmail.com

Recebido em: 12/janeiro/2015
Aprovado em: 04/maio/2015

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre Fertilização *In Vitro* (FIV) e o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Fontes de dados: Revisão sistemática de estudos publicados até fevereiro de 2014 no Medline (via Pubmed), Portal BVS, Scielo e Portal Capes, nos idiomas inglês, espanhol e português. Critérios de inclusão: abordar a relação FIV e TEA e os fatores de risco associados. Critérios de exclusão: estudos que abordavam as causas do autismo em crianças nascidas pelo método biológico natural.

Síntese dos dados: Incluiu-se oito estudos (uma revisão sistemática, uma revisão não sistemática, três estudos coorte e três caso-controle) avaliados como de moderada a alta qualidade metodológica e publicados na Dinamarca, Estados Unidos da América, Finlândia, Israel, Escandinávia e Suécia. Uma revisão sistemática e um estudo caso-controle revelam efeito protetor da FIV em relação ao risco de desenvolvimento do TEA, um estudo coorte relata ser um fator de risco independente e os demais estudos demonstram ausência de relação.

Conclusão: Evidências de moderada a alta qualidade metodológica não associam FIV com desenvolvimento de TEA.

Palavras-chave: Fertilização *in vitro*; Transtorno do espectro do autismo; Autismo.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between *In Vitro* Fertilization (IVF) and the development of Autism Spectrum Disorder (ASD).

Data Sources: A systematic review of studies published through February 2014 in Medline (via Pubmed), Portal BVS, SciELO and Capes Portal, in English, Spanish and Portuguese. Inclusion criteria: address the IVF and ASD relationship and associated risk factors. Exclusion criteria: studies that addressed the causes of autism in children born by natural biological method.

Data synthesis: Eight studies were included (a systematic review, a non-systematic review, three cohort and three case-control studies) assessed as moderate to high methodological quality and published in Denmark, United States of America, Finland, Israel, Sweden and Scandinavia. A systematic review and case-control study showed a protective effect of IVF in relation to the risk of developing ASD, a cohort study reported to be an independent risk factor and other studies showed no relationship.

Conclusion: Evidence of moderate to high methodological quality showed no association of IVF with the development of ASD.

Keywords: *In vitro* fertilization; Autistic disorder; Autism.

Introdução

Entre 2002 e 2003, observou-se aumento de 6,5% e 16% na realização de reprodução assistida nos Estados Unidos da América (EUA) e Austrália, respectivamente. No Brasil em 2012, a média nacional da taxa de Fertilização *In Vitro* (FIV) ficou em 73%, produzindo 93.320 embriões e realizando 21.074 ciclos para FIV. Globalmente em 2012, nasceram cinco milhões de bebês por meio dessa tecnologia.^{1,2}

Os dados epidemiológicos internacionais indicam uma maior incidência do Transtorno do Espectro Autista (TEA) no sexo masculino, com uma proporção de 4,2 nascimentos para cada um do sexo feminino. A prevalência é estimada em um a cada 88 nascimentos confirmando que o autismo tem se tornado um dos transtornos de desenvolvimento mais comuns. No Brasil, apesar de estudos epidemiológicos escassos, no primeiro Encontro Brasileiro para Pesquisa em Autismo, estimou-se uma preva-

lência de aproximadamente 500 mil pessoas com TEA, baseando-se no censo 2000. Dentre os poucos estudos realizados, uma pesquisa piloto feita em 2010 em Atibaia (SP), revelou uma prevalência de aproximadamente 0,3 % de autismo em jovens de até 20 anos.^{3,4}

O TEA é um distúrbio do desenvolvimento neurológico caracterizado por prejuízo qualitativo na comunicação, comportamento repetitivo ou incomum e por um grave comprometimento social. A FIV, também conhecida como reprodução assistida, consiste na fecundação de ovócitos por espermatozoides e na transferência dos zigotos em clivagem para o útero. Concepções resultantes de FIV diferem das espontâneas com o agravamento de ascenderem os riscos materno-fetais. Essa técnica é cada vez mais procurada, sobretudo por casais incapazes ou com dificuldades para conceber uma concepção natural.^{5,6}

Mulheres com idade superior a 43 anos apresentam probabilidade de apenas 2% de obterem um parto bem sucedido. Já as mulheres com cerca de 40 anos possuem probabilidade de 16% e aquelas menores de 35 anos, 37%. Outros estudos demonstraram que a eficácia de reprodução assistida em todas as faixas etárias diminui a cada sucessiva tentativa de terapia analisando o processo de FIV, desde a coleta do ovócito, sua implantação no útero, gestação, parto até os cuidados neonatais. Dessa forma, observou-se um aumento na relação custo-efetividade, conseqüente ao aumento da demanda, ao acesso relativamente restrito ao método e ao custo com despesas médicas. Os gastos com FIV mais que dobraram em um período de cinco anos, partindo de US\$ 66,3 milhões para 156,1 milhões na Austrália.¹

Levando em consideração a possível predisposição para o TEA em crianças nascidas por FIV, os principais fatores de risco são a idade avançada dos genitores, principalmente acima de 35 anos, baixa escolaridade materna, gestação múltipla, prematuridade e baixo peso ao nascimento. Além disso, a técnica escolhida para a FIV parece interferir no nascimento de criança autista. Dentre elas está a técnica de indução da ovulação, principalmente pelo uso de hormônio folículo estimulante (FSH) e a técnica de injeção intracitoplasmática do espermatozói-de. Esta ignora a seleção natural do esperma e pode danificar a anatomia do ovócito ou contaminar seu citoplasma, constituindo um claro fator de risco para os prematuros. A coleta dos espermatozoides pode ser feita através da eja-

culação ou da extração cirúrgica que quando associada à prematuridade torna-se outro fator de risco relevante para autismo.^{6,7,8} Essa revisão sistemática objetiva avaliar a associação entre Fertilização *In Vitro* e o desenvolvimento do Transtorno do Espectro do Autismo.

Fontes de dados

Entre fevereiro e junho de 2014, realizou-se uma revisão sistemática da literatura científica sobre a possível associação entre FIV e o desenvolvimento do TEA. Usou-se o método PICOT para formular a seguinte pergunta de pesquisa: existe associação entre FIV e o desenvolvimento do TEA? Buscou-se estudos publicados entre 2007 e 2014 que avaliaram o nascimento por FIV e sua associação com o desenvolvimento do autismo. Tais estudos tinham como participantes crianças nascidas por FIV entre 1982 e 2008 e, além disso, abrangiam técnicas de FIV como critérios de comparação para uma criança vir a desenvolver TEA.

Os descritores utilizados para elaboração de estratégias de busca foram obtidos no DeCS (<http://decs.bvs.br/>), sendo eles: *in vitro fertilization*, *autistic disorder* e autismo. Ademais, utilizou-se também os termos: *risk*, *risk autism* e *reproductive technology*. Utilizou-se as seguintes estratégias de busca: (“Fertilization in vitro”) AND (“Risk”) AND (“Autistic disorder”), Risk autism AND “Reproductive technology” e (“Fertilization in vitro”) AND (“Risk”) AND (“Autism”), que estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1

Estratégias de busca e bases de dados

Estratégia de busca	Medline (via Pubmed)	SciELO	Capes	BVS
(“Fertilization in vitro”) AND (“Risk”) AND (“Autistic disorder”)	5	0	3	5
Risk autism AND “Reproductive technology”	5	0	22	5
(“Fertilization in vitro”) AND (“Risk”) AND (“Autism”)	6	0	7	7

A seleção dos artigos foi feita por dois grupos de três pessoas e um grupo de duas pessoas. Cada grupo procurou descritores no DeCS e, através

da combinação desses foram realizadas buscas no Medline (via Pubmed), Portal BVS, SciELO e Portal Capes. As referências bibliográficas se

restringiram aos idiomas português, inglês e espanhol, tendo como limites os estudos publicados até fevereiro de 2014 e realizados em humanos. Utilizou-se os seguintes critérios de inclusão: abordar a relação autismo e FIV e os fatores de risco para a presença do autismo nas crianças nascidas por essa técnica. Excluíram-se os artigos que abordavam os riscos do autismo em crianças nascidas pelo método biológico natural e aqueles que apesar de dissertarem sobre o autismo não fizeram qualquer associação com a FIV. Discordâncias na aplicação destes critérios foram resolvidas por consenso entre os três grupos (Figura 1 em anexo).

Síntese dos dados:

Pesquisa na literatura:

Foram encontrados 65 artigos científicos, dos quais excluíram-se 23 por duplicação e outros 29 estudos, após leitura do título e resumo, por

abordarem intervenção fora do escopo desta revisão. Dos 13 restantes, outras cinco referências foram excluídas após leitura completa, uma vez que dissertavam sobre autismo mas não sobre sua relação com FIV. Portanto, apenas oito artigos científicos preencheram os critérios de inclusão (Figura 1 em anexo).

Características dos artigos científicos selecionados:

Incluiu-se oito artigos: uma revisão sistemática, uma revisão não sistemática, três estudos coorte e três caso-controle, todos escritos na língua inglesa e publicados na Dinamarca, Estados Unidos da América, Finlândia, Israel, Escandinávia e Suécia. Os estudos incluíram em torno de 3,1 milhões de crianças, destas aproximadamente 86.000 nasceram por FIV e 6.000 (7.0%) com diagnóstico de TEA e na maioria dos artigos não houve registro do sexo das crianças estudadas (Tabela 2).

Tabela 2

Descrição dos estudos

Estudo, ano e local	Tipo de estudo, população e qualidade metodológica	Técnicas de FIV	Resultados	Conclusão
Sandin et al (2013) Suécia	Coorte 2,5 milhões de crianças suecas nascidas entre 1982 e 2007. 11/12 (CAPS)	-FIV sem ICSI com transferência de embriões frescos -FIV sem ICSI com transferência de embriões congelados -ICSI utilizando espermatozoides ejaculados com embriões frescos -ICSI com esperma ejaculado e embriões congelados -ICSI com esperma extraído cirurgicamente e embriões frescos -ICSI com esperma extraído cirurgicamente e embriões congelados.	1,5% das crianças com transtorno autista (RR=1.14) e 1,1% (RR=1.18) com retardo mental foram concebidas por FIV.	Não há associação entre FIV e autismo, porém, a técnica de introdução do espermatozoide coletado pelo método cirúrgico é um fator de risco para desenvolvimento do autismo.
Hvidtjorn et al (2009) Escandinávia	Revisão sistemática. Estudos publicados de 1996 a 2008 que compararam crianças nascidas por FIV e por concepção natural. 9/11 (AMSTAR)	-ICSI -Inseminação intrauterina -Indução da ovulação	Das 19462 crianças expostas a FIV, estimou-se um odds ratio de 2,18 (95% intervalo de confiança, 1,71-2,77).	Divergências entre os estudos, enquanto um revela que FIV é fator de risco para autismo, outro relata efeito protetor da FIV para o autismo.

Maimburg e Væth (2007) Dinamarca	Caso-controle. 461 crianças nascidas entre 1990 e 1999 com diagnóstico de autismo e 461 controles nascidos no mesmo período. 6/11 (CAPS)		Encontrou-se um menor risco (59%) de desenvolver autismo entre crianças nascidas após FIV e uma diminuição do risco de 63% após o ajuste dos fatores de risco conhecidos para a FIV e autismo.	Crianças nascidas por FIV possuem menor risco para desenvolvimento de autismo.
Lyall et al (2012) Estados Unidos	Caso- controle. 3036 participantes do Nurses' Health Study II. 10/11 (CAPS)	-ICSI -Transferência intratubária de gametas -Transferência intratubária de zigotos -Indução da ovulação (comprimidos ou injeções)	O uso de terapia de fertilidade foi ligeiramente mais comum entre os diagnosticados com TEA (9%) do que os que não possuíam TEA (7%).	Não existe associação entre FIV e autismo. Entretanto, existe associação entre FIV realizada por mulheres acima de 35 anos e o risco para desenvolvimento de autismo.
Lyall et al (2013) Califórnia, EUA	Revisão não sistemática. 918 crianças de 24 a 60 meses nascidas na Califórnia e que vivem com pelo menos um dos pais biológicos. Não há instrumento para avaliação.		Os resultados foram semelhantes em todos os estudos testados (Não há associação entre FIV e autismo), incluindo as análises ponderada e não ponderada, e também não se alterou substancialmente quando utilizou-se modelos reduzidos.	Não há associação entre FIV e autismo.
Zachor e Itzchak (2011) Israel	Coorte. 624 participantes de 9 meses a 18 anos. 507 com diagnóstico de autismo e 108 outros diagnósticos. 9/12 (CAPS)	-ICSI	Dos 507 diagnosticados com autismo, 54 foram concebidos por FIV.	FIV parece ser um fator de risco independente para autismo.
Hvidtjorn et al (2011) Dinamarca	Coorte. Todas as crianças nascidas vivas na Dinamarca de 1995 a 2003. 10/12 (CAPS)	-Indução da ovulação	5,6% de todas as crianças nascidas na Dinamarca resultaram de FIV e 0,68% tiveram o diagnóstico de autismo. Das 555828 crianças nascidas nesse período após a concepção natural, 0,61% tiveram o diagnóstico de autismo.	Não há risco para desenvolvimento de autismo em crianças nascidas por FIV. Porém, existe risco quando mulheres fazem uso de FSH para induzir a ovulação como etapa da FIV.

Lehti et al (2013) Finlândia	Caso-controle 4164 casos de autismo e 16 582 controles nascidos na Finlândia entre 1991 e 2005. 10/11 (CAPS)		Subtipos de autismo infantil (OR: 0,8, 95 % IC: 0,4-1,5), a síndrome de Asperger (OR: 0,9, IC 95%: 0,5-1,6) ou outro transtorno invasivo do desenvolvimento (OR: 1,0, IC 95%: 0,6-1,6).	Não há associação entre FIV e autismo.
---------------------------------	--	--	---	--

Legenda Tabela 2: ICSI: injeção intracitoplasmática de espermatozoides; RR: risco relativo; TEA: Transtorno do Espectro do Autismo; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança.

Dentre os artigos selecionados, uma revisão não sistemática da literatura, dois estudos coorte e dois caso-controle concluíram não existir associação entre FIV e TEA. Entretanto, estes artigos indicaram que a FIV com injeção intracitoplasmática de espermatozoides para a infertilidade paternal associou-se a um pequeno aumento no risco relativo para desenvolvimento do TEA e de retardo mental em comparação com a FIV sem uso da injeção intracitoplasmática de espermatozoides.⁸ Ademais, análises de subgrupos de mulheres com idade materna igual ou superior a 35 anos ou mulheres que receberam hormônio foliculo estimulante (FSH) como tratamento para fertilização demonstraram que a inseminação artificial foi significativamente associada com o desenvolvimento de TEA.⁹

Um estudo caso-controle verificou que crianças nascidas após a concepção assistida tiveram um risco menor de desenvolver autismo, demonstrando a FIV como um possível fator protetor.¹⁰ Apesar disso, em um estudo coorte, a reprodução assistida mostrou-se um importante fator de risco independente para o autismo, uma vez que não está associada a outros fatores de risco estabelecidos para o desenvolvimento do TEA, os quais incluem a idade materna avançada, prematuridade, baixo peso ao nascer e história de autismo na família.¹¹ A revisão sistemática analisou 12 estudos e mostrou resultados divergentes entre estes quanto a associação da FIV e o autismo.¹² (Tabela 2)

Qualidade metodológica dos artigos selecionados:

A avaliação da qualidade da evidência científica depende da robustez do desenho do estudo, de sua qualidade metodológica e da qualidade da reportagem do mesmo. Os desenhos de maior robustez encontrados nos estudos incluídos nesta revisão são, em ordem decrescente: revisão sistemática, coorte, caso-controle e revisão não sistemática. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada mediante a utilização de instrumentos disponíveis nos sites http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php e <http://www.casp-uk.net/find-appraise-act/appraising-the-evidence/>. O instrumento AMSTAR foi utilizado na avaliação metodológica da revisão sistemática, enquanto dois outros instrumentos contidos no segundo site foram utilizados para a avaliação metodológica dos estudos coorte e caso-controle. Não foi encontrado instrumentos para avaliação metodológica de revisões não sistemáticas.

Nenhum dos oito artigos incluídos foi avaliado como de baixa qualidade metodológica, um estudo caso-controle¹⁰ e um coorte¹¹ como de moderada e uma revisão sistemática¹², dois casos-controles^{7,13} e duas coortes^{8,9} foram avaliados como de alta qualidade metodológica (Tabela 3). Assim, tem-se que os achados da revisão sistemática foi o estudo de maior peso para a análise e conclusão deste estudo.

Tabela 3:

Scores de qualidade metodológica por tipo de estudo

SCORE (Revisão sistemática e caso-controle)	QUALIDADE
0 - 4	BAIXA
5 - 8	MODERADA
9-11	ALTA

SCORE (Coorte)	QUALIDADE
0-5	BAIXA
6-9	MODERADA
10-12	ALTA

Discussão

Esta revisão sistemática compilou evidências globais com foco em estudos de moderada a alta qualidade metodológica e, pelo nosso conhecimento, é um dos poucos estudos sobre o tema em português. Entretanto, esta revisão sistemática apresentou duas limitações. A primeira foi a exclusão de estudos publicados em outros idiomas além do inglês, espanhol e português dado o desafio com tradução. A segunda limitação refere-se na impossibilidade de acesso a dois artigos pagos^{15,16}, mesmo sendo enviados e-mails para os autores destes, não houve resposta dos mesmos.

Ao analisar os resultados dos estudos incluídos, parece inexistir associação entre FIV e autismo em cinco estudos^{7,8,9,13,14}, sendo que quatro são de alta qualidade^{7,8,9,13} e um não possui instrumento para sua avaliação. A revisão não sistemática concluiu que não há associação entre FIV e TEA, mas como não há instrumento para avaliação de sua qualidade metodológica, tal achado é questionável.¹⁴

Um estudo de coorte constatou que 103 de 6.959 crianças (1,5%) com TEA e 180 de 15.830 (1,1%) com retardo mental foram concebidas por FIV. O risco relativo para o TEA e para o retardo mental depois de qualquer procedimento em comparação com a concepção espontânea foi

de 1,14 e 1,18, respectivamente. Para ambos os resultados, não houve associação estatisticamente significativa com a FIV quando se comparado com a concepção espontânea. Porém, a técnica de introdução do espermatozóide coletado pelo método cirúrgico mostrou ser fator de risco para desenvolvimento do TEA.⁸

Uma pesquisa caso-controle com participantes do *Nurses' Health Study II* analisou que dos 507 casos e dos 2.529 controles, o uso de terapia de fertilidade foi ligeiramente mais comum entre os casos (9%) do que os controles (7%). Nenhuma associação significativa com as terapias de fertilidade de auto relato ou história de infertilidade foi observada nas análises preliminares. Entretanto, existiu associação entre FIV realizada por mulheres acima de 35 anos e o risco para desenvolvimento de autismo.⁷

Um estudo de coorte analisou 588.967 crianças nascidas na Dinamarca a partir de janeiro de 1995 a dezembro de 2003. De 33.139 (5,6%) crianças nascidas por concepção assistida, 225 (0,68%) tiveram o diagnóstico de TEA. Das 555.828 crianças nascidas nesse período após a concepção natural, 3.394 (0,61%) tiveram o diagnóstico de TEA. Na análise bruta, as crianças nascidas após concepção assistida tiveram um risco aumentado de diagnóstico de autismo, porém ajustando os dados à idade materna, nível educacional, número de gestações, tabagismo e peso ao nascimento o risco foi insignificante. Além disso, concluiu-se que existe risco quando mulheres fazem uso de FSH para induzir a ovulação como etapa da FIV.⁹

Um estudo caso-controle com 4.164 casos com TEA diagnosticados até os 16 anos e 16.582 controles, nascidos entre 1991 e 2005, comparou se existe relação entre FIV e síndromes neurológicas, incluindo o autismo, e se o sexo poderia interferir. Constatou-se insignificância dessa associação independentemente do sexo da criança.¹³

Dois estudos de moderada qualidade, caso-controle e coorte, concluíram que há associação entre FIV e TEA, sendo que para um a FIV é um fator de risco¹¹ e para outro é fator protetor¹⁰ contra o TEA. O caso-controle utilizou a população dinamarquesa para observar a relação do autismo infantil e concepção assistida. Os casos

(461) consistiram em todas as crianças nascidas entre 1990 e 1999 e diagnosticadas com TEA infantil. Encontrou-se um menor risco (59%) de desenvolver autismo entre crianças nascidas após a concepção assistida e uma diminuição do risco de 63% após o ajuste dos fatores de risco conhecidos para a FIV e autismo. Assim, o estudo verificou que crianças nascidas após a concepção assistida tiveram um risco menor de desenvolver autismo.¹⁰ Por outro lado, a coorte incluiu 624 participantes de nove meses a 18 anos, dos quais 507 foram diagnosticados com autismo e 108 com outros diagnósticos. Daqueles diagnosticados com autismo, 54 foram concebidos por tecnologia de reprodução assistida, demonstrando ser essa um importante fator de risco independente para o TEA, não associada a outros fatores de risco estabelecidos para a doença, incluindo a idade materna avançada, prematuridade, baixo peso ao nascer e história de autismo na família.¹¹

A revisão sistemática avaliou 19.462 crianças expostas a FIV e estimou-se um *odds ratio* de 2,18 (95% intervalo de confiança, 1,71-2,77). Nessa revisão, avaliaram oito estudos relacionados ao autismo que mostraram resultados divergentes. Além disso, dois estudos avaliaram o risco de desenvolvimento de autismo em crianças nascidas após concepção assistida e apresentaram resultados inconsistentes. Apenas um estudo relatou um aumento significativo do risco de uma ampla variedade de distúrbios psiquiátricos, incluindo autismo em crianças nascidas após FIV, porém, eles não forneceram resultados somente para o autismo. Em

contraste, outro estudo demonstrou um efeito protetor entre a concepção assistida e autismo infantil em seu estudo de caso-controle. Esse estudo mostra divergências, enquanto um revela que FIV é fator de risco para autismo, outro relata efeito protetor da FIV para o autismo.¹²

Conclusão

Não há consenso se a Fertilização *In Vitro* é fator de risco ou protetor para o desenvolvimento do Transtorno do Espectro do Autismo. Porém, quando a técnica utilizada é a injeção intracitoplasmática de espermatozóide, quando a mulher necessita de indução da ovulação ou ainda quando a mulher tem idade acima de 35 anos a FIV passa a ser um fator de risco para o TEA. Considerando a deficiente produção científica nacional na área, urge incrementar a produção de mais pesquisas no Brasil, sobretudo aquelas com maior tamanho amostral e maior tempo de seguimento.

Colaboradores: Todos os autores conceberam e redigiram o manuscrito sendo que Letícia Simões Brion de Oliveira coordenou o trabalho em equipe e Nathan Mendes Souza orientou a produção científica.

Agradecimentos: Agradecemos Geraldo Antônio Roni Neto, Tamara Chaves Oliveira Queiroz e Vanessa Ferreira Reis pelo apoio inicial da concepção desta revisão.

Declaração de conflitos de interesse: sem conflitos de interesse

Referências Bibliográficas

1. Griffiths A, Dyer SM, Lord SJ, Pardy C, Fraser IS, Eckermann S. A Cost-effectiveness Analysis of *In-vitro* Fertilization by Maternal Age and Number of Treatment Attempts. *Hum Reprod* 2010; 22(4): 924-931.
2. Brasil - Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage on the internet]. SisEmbryo - 6º relatório do sistema nacional de produção de embriões [cited 2008]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c2ec8c00412ae76481f18b0ea338d2ac/6o+relat%C3%B3rio+sisembrio.pdf?MOD=AJPERES>.
3. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Autism Spectrum Disorder (ASD) [cited 2012 Mar 29]. Available from: http://www.cdc.gov/media/releases/2012/p0329_autism_disorder.html.
4. Brasil - Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Ações Pragmáticas Estratégicas [homepage on the Internet]. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA) [cited 2013]. Available from: http://eduardobarbosa.com/sitedata/filesdt/fique_atento/139/Autismo-politica-nacional-abr-2013.pdf.
5. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *National Institutes of Health* 2009; 374(9701): 1627-1638.
6. Cedars MI. In Vitro Fertilization and Risk of Autistic Disorder and Mental Retardation. *JAMA* 2013; 310(1).
7. Lyall K, Pauls DL, Spiegelman D, Santangelo SL, Ascherio A. Fertility Therapies, Infertility and Autism Spectrum Disorders in the Nurses' Health Study II. *J. Pediatric and Perinatal Epidemiology* 2012; 26(4): 361-372.
8. Sandin S, Nygren KG, Iliadou A, Hultman CM, Reichenberg A. Autism and Mental Retardation Among Offspring Born After In Vitro Fertilization. *JAMA* 2013; 310(1): 75-84.
9. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, Schieve LA, Svaerke C, Ernst E, *et al.* Risk of Autism Spectrum Disorders in Children Born After Assisted Conception: a Population Based Follow-up Study. *J Epidemiol Community Health* 2011; 65: 497- 502.
10. Maimburg RD, Vaeth M. Do Children Born After Assisted Conception Have Less Risk of Developing Infantile Autism?. *Hum Reprod* 2007; 22(7): 1841-1843.
11. Zachor DA, Itzchak EB. Assisted Reproductive Technology and Risk for Autism Spectrum Disorder. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 2950-2956.
12. Hvidtjorn D, Schieve, L, Schendel D, Jacobsson B, Svaerke C, Thorsen P. Cerebral Palsy, Autism Spectrum Disorders, and Developmental Delay in Children Born After Assisted Conception. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163(1): 72-83.
13. Lehti V, Brown AS, Gissler M, Rihko M, Suominen A, Sourander A. Autism Spectrum Disorders in IVF Children. *Hum Reprod* 2013; 28(3): 812-818.
14. Lyall K, Baker A, Hertz-Picciotto I, Walker CK. Infertility and Its Treatments in Association with Autism Spectrum Disorders: A Review and Results from the Charge Study. *Res. Public Health* 2013; 10: 3715-3734.
15. BJM. Reassurance from Sweden about autism and IVF [cited 2013]. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-23824000>.
16. New Findings from University of Tel Aviv in the Area of Autism Published [cited 2009]. Available from: <http://www.highbeam.com/doc/1G1-273986207.html>.

