

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MARA LÚCIA PACHECO LEMOS DOS SANTOS

**IMPACTO DO ENRIQUECIMENTO DE ALIMENTOS COM ÁCIDO FÓLICO NA
OCORRÊNCIA DE DEFEITOS DO TUBO NEURAL**

UBERLÂNDIA

2015

MARA LÚCIA PACHECO LEMOS DOS SANTOS

**IMPACTO DO ENRIQUECIMENTO DE ALIMENTOS COM ÁCIDO FÓLICO NA
OCORRÊNCIA DE DEFEITOS DO TUBO NEURAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Vânia Olivetti Steffen Abdallah

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Henrique Alves de Rezende -
UFU

Prof^ª. Dr^ª. Izilda Rodrigues Machado Rosa -
UNICAMP

Prof^ª. Dr^ª. Vânia Olivetti Steffen Abdallah -
UFU

UBERLÂNDIA

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

S237i
2015 Santos, Mara Lúcia Pacheco Lemos dos, 1968-
Impacto do enriquecimento de alimentos com ácido fólico na
ocorrência de defeitos do tubo neural / Mara Lúcia Pacheco Lemos dos
Santos. - 2015.
34 f. : il.

Orientadora: Vânia Olivetti Steffen Abdallah.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Recém-nascidos - Doenças - Teses.
3. Mielomeningocele - Teses. I. Abdallah, Vânia Olivetti Steffen. II.
Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde. III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meus filhos **Raul e Gabriela**, para que percebam que o estudo pode estar presente em qualquer fase da nossa vida. Para que comprovem que com todas as dificuldades e limitações, podemos alcançar um objetivo, desde que sejamos humildes para assumir o que não sabemos, curiosos para buscar respostas e perseverantes para não desistir antes do fim.

Também aos meus pais, **Dermeval e Elice**, que me deram a base de tudo, a educação. Não somente a formal, mas principalmente aquela que vem do exemplo de vida dos dois.

Ao meu eterno companheiro **Thogo**, motivo de orgulho e admiração, que em cada atitude, me faz ter a certeza de ter feito a escolha certa.

E para finalizar, dedico o meu trabalho a minha avó **Alice** que, com seus mais de 80 anos de simplicidade, ainda dizia “SABER NÃO OCUPA ESPAÇO”.

AGRADECIMENTOS

À **Profª. Drª. Vânia Olivetti Steffen Abdallah**, minha orientadora neste trabalho e na vida profissional. Exemplo de dedicação e firmeza, trabalho honesto e incansável. Obrigada pela oportunidade e confiança depositada.

Ao Prof. Dr. José Eduardo Ferreira Lopes, antes de tudo um grande amigo, merecedor de cada conquista. Obrigada pelas orientações e por emprestar seu conhecimento estatístico, fundamental para a conclusão desse estudo.

À **Profª. Dra. Nívea Oliveira de Macedo Morales**, co-orientadora deste trabalho pelas sugestões e ensinamentos.

Às minhas amigas **Mariana e Rose**, por dividir comigo as experiências, pelas sugestões e incentivo. Acompanhar o dia a dia de seus trabalhos foi muito útil no desenvolvimento do meu trabalho.

Ao aluno de iniciação científica **André Pereira Alves**, pela colaboração na coleta de dados deste estudo.

Aos funcionários do Setor de Arquivo: **Ângela, Adriano e Elvira**. Muito obrigada pela ajuda na busca pelos prontuários, mas principalmente, obrigada pela educação, gentileza e boa vontade.

Aos professores do Programa de Pós-graduação com os quais tive oportunidade de conviver: **Angélica Lemos Debs Diniz, Carlos Henrique Alves de Rezende, Carlos Henrique Martins da Silva, Denise Von Dolinger, Miguel Tanus Jorge, Nívea Oliveira de Macedo Morales e Rogério de Melo Costa Pinto**, muito obrigada pelos ensinamentos e por reacender em mim, a curiosidade, a vontade de buscar o desconhecido.

Às Secretárias do Programa de Mestrado em Ciências da Saúde, **Gisele e Viviane** pelo trabalho eficiente e pelo acolhimento.

Aos colegas do Serviço de Neonatologia, em especial à **Juliana Malaquias**, obrigada pela compreensão durante minha ausência e pela colaboração de cada um.

A todos, que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta pesquisa. Muito obrigada!

PACHECO-L.S, M.L. **Impacto do enriquecimento de alimentos com ácido fólico na ocorrência de defeitos do tubo neural.** 2015, 34 f. Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde - Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015.

RESUMO

Introdução: Defeito do Tubo Neural (DTN) é uma malformação congênita, que resulta do fechamento incompleto do tubo neural durante a quarta semana do desenvolvimento embrionário. É uma malformação complexa, sendo a segunda mais frequente nos Estados Unidos da América. Pode ser prevenida com o uso de ácido fólico (AF) desde o período pré-concepcional até os primeiros meses de gestação. No Brasil desde 2002, as farinhas de trigo e milho são enriquecidas com AF de forma sistemática. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto desta medida na ocorrência de DTN, principalmente do subtipo mielomeningocele, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), um hospital universitário de referência regional.

Métodos: Foi um estudo de prevalência, no qual foram avaliados todos os casos de DTN internados na Unidade Neonatal do HC-UFU, por meio da análise de prontuários de oito anos antes a oito após a fortificação de farinhas com AF. Foram calculadas as prevalências dos DTN e do subtipo mielomeningocele em particular, no HC-UFU e na Macro Região de Saúde Triângulo do Norte (MRSTN) nos períodos pré e pós-AF. Também foram calculadas as razões de prevalência no mesmo período a um intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$).

Resultados: Foram avaliados 147 casos de DTN no período estudado, sendo 81 no período pré-AF e 66 no pós-AF. Ambos os grupos apresentaram características sócio demográficas semelhantes. Foi encontrada diminuição da prevalência de DTN no Grupo Pós-AF, tanto na Unidade Neonatal do HC-UFU, quanto na MRSTN, porém, sem significância estatística. Na avaliação particularizada para o subtipo mielomeningocele foi encontrada redução da sua prevalência, com diferença estatisticamente significativa.

Conclusão: O presente estudo mostrou redução da prevalência DTN na Unidade Neonatal do HC-UFU, após a fortificação mandatória de farinhas com ácido fólico, principalmente em relação à mielomeningocele.

Palavras chave: defeitos do tubo neural, ácido fólico, recém-nascido.

PACHECO-L.S, M.L. **Impact of enrichment of food with folic acid in the event of neural tube defects** 2015, 34 f. Thesis of Master in Health Science - School of Medicine. Federal University of Uberlândia, Uberlândia, 2015.

ABSTRACT

Introduction: Neural Tube Defects (NTD) is a congenital malformation, which results from the incomplete closure of the neural tube during the fourth week of embryonic development. It is a complex malformation, the second more frequent in the United States of America. It can be prevented by using folic acid (FA) from pre-conception period until the early months of pregnancy. Mandatory flours enrichment with FA occurs in Brazil since 2002. The aim of this study was to evaluate the impact of this action on NTD occurrence, especially on the meningocele sub type, at the Clinical Hospital of the Federal University of Uberlândia (HC-UFG), a regional reference university hospital.

Methods: It was a prevalence study, which evaluated all cases of NTDs hospitalized at the Neonatal Unit of HC-UFG, medical records analyze of eight years before until eight years after flours fortification with FA. There were calculated the prevalence of NTD and specially of meningocele subtype at HC-UFG and at Health Region Triângulo do Norte (MRSTN) in pre and post-FA periods. Also, the prevalence ratios were calculated in the same period, with confidence interval of 95% ($p < 0,05$).

Results: A total of 147 cases of NTDs were studied, 81 in the pre-FA period and 66 in the post-FA. Both groups had similar social demographic characteristics. It was detected decreased prevalence of NTD in the Post-FA Group, even in the Neonatal Unit of HC-UFG as in MRSTN, but without statistical significance. The individualized assessment for meningocele sub type showed reduced prevalence, with statistically significant difference.

Conclusion: This study showed a reduction in NTD prevalence in the Neonatal Unit of HC-UFG, after the mandatory fortification of flour with folic acid, especially on meningocele.

Keywords: neural tube defects, folic acid and newborn

LISTA DE SIGLAS

AF – Ácido Fólico

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CID-10 – Classificação Internacional de Doenças

DATASUS - Departamento De Informática Do Sistema Único De Saúde Do Brasil.

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DTN – Defeito do Tubo Neural

HC-UFU – Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

MRSTN – Macro Região de Saúde Triângulo do Norte

RN – Recém Nascido

SIH – Serviço de Informação Hospitalar

SINASC - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SN – Serviço de Neonatologia

SNC – Sistema Nervoso Central

UN – Unidade Neonatal

USG – Ultrassonografia

Vit B9 – Vitamina B9

SUMÁRIO

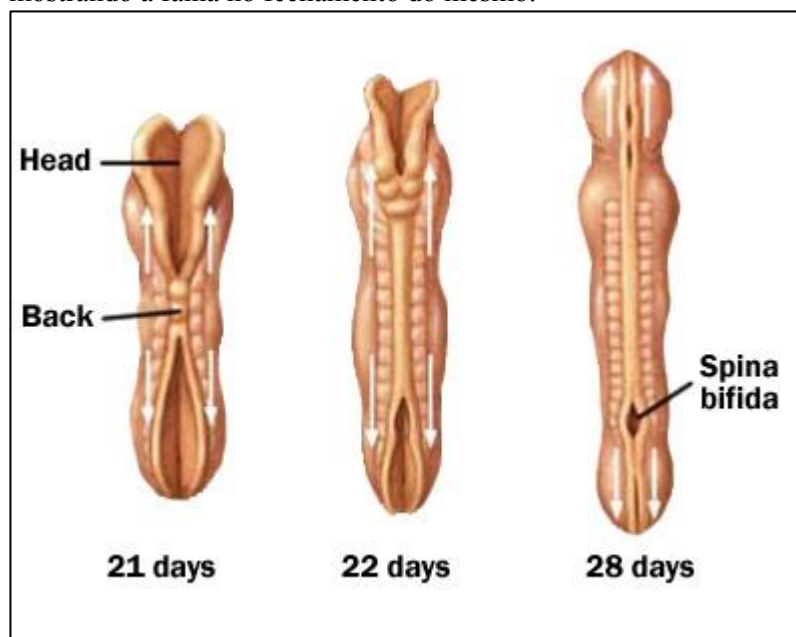
1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 METODOLOGIA.....	15
3.1 LOCAL DO ESTUDO	15
3.2 TIPO DE ESTUDO.....	15
3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO	15
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	15
3.5 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS.....	16
3.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	17
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	17
4 RESULTADOS	18
5 DISCUSSÃO	22
6 CONCLUSÕES.....	27
REFERÊNCIAS	28
APÊNDICE A - INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS.....	32
ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	34

1 INTRODUÇÃO

O tubo neural é uma estrutura do desenvolvimento embrionário do sistema nervoso central (SNC) que tem origem na placa neural, uma área do ectoderma embrionário e vai diferenciar-se no encéfalo e medula espinhal. Esse processo começa por volta de 22 a 23 dias de gestação e se estende até a quarta semana de desenvolvimento embrionário. A formação do tubo neural é um processo complexo que envolve uma cascata de mecanismos moleculares e fatores extrínsecos (MOORE; PERSAUD, 2008).

Os defeitos do tubo neural (DTN) são uma malformação congênita, que resulta do fechamento incompleto do tubo neural durante a quarta semana do desenvolvimento embrionário. Essa malformação acontece quando a placa neural embrionária falha em completar seu desenvolvimento e não se fecha em algum ponto ao longo do seu crescimento (MOORE; PERSAUD, 2008) (Figura 1).

Figura 1- Desenho de etapas da formação do tubo neural, mostrando a falha no fechamento do mesmo.



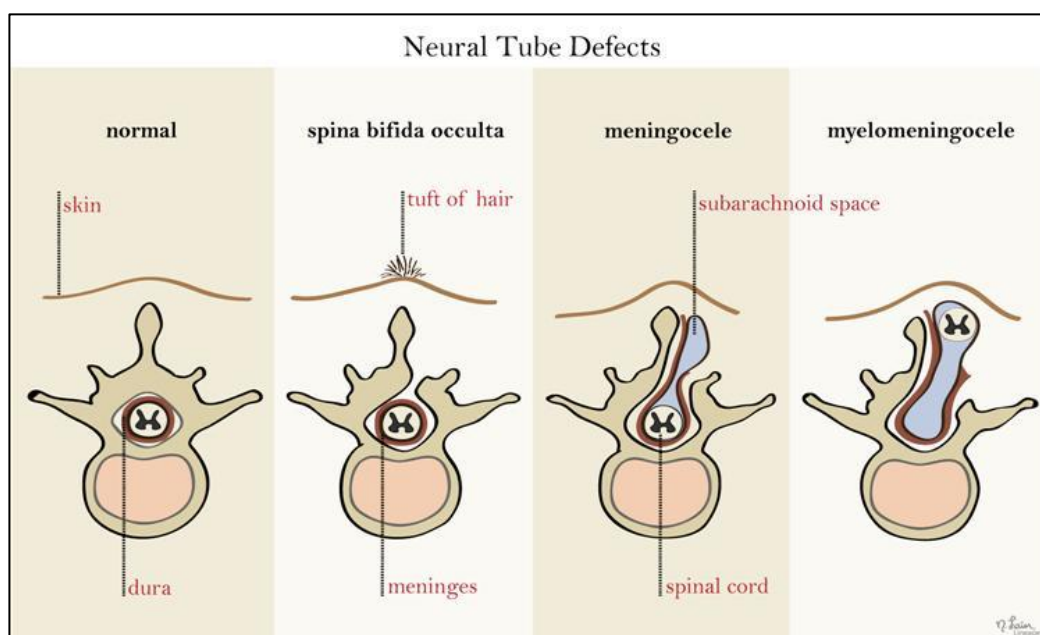
Fonte: Mayo Foundation for Medical Education and Research

Podem acontecer isoladamente ou como parte de múltiplas malformações (AL-WASSIA; SHAH, 2010). Quando o DTN ocorre na extremidade proximal ou cranial do tubo neural, resulta em encefalocele ou anencefalia e se a falha no fechamento se dá na extremidade distal ou caudal, resulta em meningocele ou meningomielocele (CHANEY,

2007). A anencefalia, o defeito cranial mais importante, representa um terço dos casos de DTN. Os outros dois terços são representados pela espinha bífida (EB), o principal defeito caudal (PITKIN, 2007).

A EB pode apresentar-se na forma oculta ou cística (Figura 2). A espinha bífida oculta (EBO) ocorre em cerca de 10% das pessoas consideradas normais, geralmente sem sintomas. Nessa forma, a medula espinhal não está envolvida e, às vezes, a única evidência de sua presença é uma pequena depressão com um tufo de pelos no nível da quinta vértebra lombar (L5) ou da primeira vértebra sacral (S1). A forma cística ocorre com protrusão de tecidos através do defeito no arco vertebral. Pode se manifestar como meningocele, quando ocorre herniação das meninges e líquido cérebro espinhal, ou como mielomeningocele, quando inclui também a medula espinhal e/ou raízes nervosas na herniação (MOORE, 2008). A EB é o defeito congênito mais comum entre os que afetam o SNC e é frequentemente citado como o defeito de nascimento mais complexo, compatível com sobrevivência (FLETCHER; BREI, 2010).

Figura 2: Representação dos tipos de espinha bífida



Fonte: Medbullets.com

O Atlas Mundial de Defeitos Congênitos, publicado pela Organização Mundial da Saúde em 2003, mostrou prevalências variáveis dos DTN entre os diferentes países avaliados no período de 1993 a 1998. No Brasil, a prevalência de anencefalia foi de 0,86:1000 nascidos

e de espinha bífida foi de 1,14:1000 nascidos (WHO, 2003). Nos Estados Unidos da América (EUA), os DTN são a segunda malformação congênita mais frequente (GEISEL, 2003).

A etiologia dos DTN ainda persiste desconhecida na maioria dos casos (KLUSSANN et al., 2005) e é possível que a origem seja multifatorial, com envolvimento de fatores genéticos e ambientais (SADLER, 2005).

A obesidade e a ocorrência de hipertermia materna no 1º trimestre de gestação parecem estar relacionadas a um maior risco para DTN (RAY et al., 2005; MORETTI et al., 2005). O uso de ácido valpróico no início da gestação também está associado a incidência de 1 a 2% de DTN, mas o mecanismo molecular pelo qual isto ocorre é desconhecido (DEFOORT; KIM; WINN, 2006). A presença de diabetes tipo 1 ou 2 no início da gestação, está associada a maior risco de ocorrência de DTN, provavelmente pela redução da expressão de genes que controlam o fechamento do tubo neural (LOEKEN, 2005). Particularmente, a deficiência de ácido fólico no momento da concepção é um fator de risco altamente associado à ocorrência de DTN (BLENCOWE et al., 2010).

O ácido fólico (AF) ou folato é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B (Vit. B9), encontrada naturalmente em alguns alimentos, na forma de poliglutamato, com 2 a 7 resíduos de ácido glutâmico (PITKIN, 2007). A forma oxidada e sintética do AF encontrada em alimentos fortificados e suplementos alimentares contém um único glutamato e é mais biodisponível que o folato natural dos alimentos. Uma vez transportado para dentro das células, o AF é reduzido a tetrahidrofolato, forma biologicamente ativa no corpo (BEAUDIN; STOVER, 2007). Ele é essencial para a manutenção dos processos celulares básicos, incluindo a síntese de nucleotídeos para a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA). Nucleotídeos são essenciais para manter mitoses, principalmente em situações de proliferação celular rápida, como na formação do neuro-ectoderma (SADLER, 2005). Também o AF desempenha um papel importante no metabolismo das purinas e pirimidinas, servindo como uma coenzima essencial na transferência de unidades de carbono no metabolismo de aminoácidos e ácidos nucleicos (PITKIN, 2007). Participa de reações intracelulares, como a conversão de homocisteína em metionina, fato especialmente importante durante a formação do tubo neural do embrião (GEISEL, 2003). Células da crista neural têm uma quantidade grande de receptores de AF, indicando uma grande demanda de folato por este tipo de células (OBICAN, 2010). O efeito mais pronunciado da deficiência de folato é a inibição da síntese DNA e alterações cromossômicas (SANTOS; PEREIRA, 2007).

As causas de deficiência de AF geralmente são ingestão inadequada, necessidade aumentada, ou absorção e metabolismo deficientes. O exemplo mais comum de necessidade

aumentada ocorre na gestação e lactação. À medida que o volume de sangue e o número de células em divisão rápida aumentam no corpo, aumenta a necessidade de AF (CHANEY, 2007). O mecanismo bioquímico exato pelo qual a deficiência de AF interfere no desenvolvimento fetal não está bem claro, mas provavelmente, defeitos genéticos que alteram enzimas envolvidas na absorção ou nas ações intracelulares do AF podem estar envolvidos (GEISEL, 2003).

A relação entre AF e DTN representa a única situação na qual uma malformação congênita pode ser prevenida de forma simples e consistente segundo PITKIN, 2007.

Trabalhos publicados na década de 60 mostraram que a deficiência de AF era comum em gestantes e que isso estaria relacionado a complicações nas gestações como anemia megaloblástica, descolamento de placenta, abortamentos e possivelmente a malformações fetais (HIBBARD; HIBBARD, 1963; HIBBARD, 1964; HIBBARD; SMITHELLS, 1965). Posteriormente, em 1991 e 1992, dois outros estudos verificaram que a suplementação de AF diminuiu a ocorrência e recorrência de DTN (MRC-Vitamin Study Research Group, 1991; CZEIZEL; DUDAS, 1992).

Baseados nestes estudos, vários países iniciaram medidas de prevenção de DTN, com campanhas de informação e conscientização sobre o papel do AF na prevenção dos DTN e com recomendação para seu uso profilático nas mulheres em idade fértil (AL-WASSIA; SHAH, 2010).

Um estudo na Holanda, após 10 anos de campanha para promoção do uso peri-concepcional de AF mostrou que, embora a maioria das mulheres entrevistadas soubesse dos seus efeitos benéficos, o uso da medicação no período aconselhado não foi totalmente garantido, sendo maior nas mulheres de maior escolaridade que nas de menor escolaridade: 63% e 31%, respectivamente (DE WALLE; DE JONG-VAN DEN BERG, 2008). Outro estudo em 2005 mostrou que campanhas educacionais e recomendações para que mulheres em idade reprodutiva recebessem suplementos com AF, não mudaram a tendência de ocorrência de DTN (BOTTO et al., 2005).

Assim, alguns países instituíram programas governamentais de fortificação mandatória de alimentos com AF a partir da década de 1990 (OBICAN et al., 2010). Em 1998, os EUA iniciaram a fortificação mandatória de farinhas com AF e após nove anos, o Center for Disease Control and Prevention, o CDC, fez uma estimativa da prevalência de anencefalia e meningomielocoele de 0,5 a 1:1000 nascimentos. Isso representou uma redução de aproximadamente 26% na prevalência de DTN no país, neste intervalo de tempo (CDC, 2004). No Canadá, após a fortificação mandatória de cereais com AF em 1998, houve uma

redução de 46% na prevalência de DTN (DE WALS et al., 2007). Na América Latina no ano 2000, o Chile foi o primeiro país a fortificar alimentos com AF seguido pela Argentina. Ambos utilizam a concentração de 220µg de AF para cada 100g de farinha de trigo (LOPEZ-CAMELO, 2011).

No Brasil, a fortificação mandatória de alimentos foi determinada em 13/12/2002, quando a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) emitiu uma Resolução da Diretoria Colegiada, a RDC nº 344, a qual tornou obrigatória a adição de 4,2 mg de ferro e de 150µg de ácido fólico em cada 100 g de farinha de trigo e milho, com o objetivo de reduzir a prevalência de anemia por deficiência de ferro e prevenir a ocorrência de DTN. A resolução entrou em vigor a partir de 18/06/2004 (ANVISA, 2002).

No período entre 2004 a 2007, o número de países que adotaram a fortificação mandatória de alimentos com AF subiu de 33 para 52 (CDC, 2008).

Ao longo desses anos após a fortificação das farinhas com AF no Brasil, observou-se no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) uma aparente redução no número de casos de DTN internados na Unidade Neonatal (UN), particularmente dos casos de mielomeningocele, surgindo assim, a necessidade de se avaliar essa hipótese.

Portanto, o objetivo deste estudo foi mostrar o impacto da fortificação mandatória de farinhas com AF na prevalência de DTN entre crianças internadas na UN do HC-UFU, um hospital universitário de referência para a cidade e sua Macro Região de Saúde Triângulo do Norte (MRSTN).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a prevalência de defeitos do tubo neural nos períodos pré e pós-enriquecimento de alimentos com AF (RDC nº 344 em 13/12/2002) na UN do HC-UFU.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Mostrar a distribuição dos DTN pelos subtipos.

2.2.2 Calcular a prevalência de DTN na UN do HC-UFU em relação à população da MRSTN, nos períodos pré e pós enriquecimento de alimentos com AF.

2.2.3 Calcular separadamente, a prevalência de mielomeningocele na UN do HC-UFU e em relação à população da MRSTN, nos períodos pré e pós enriquecimento de alimentos com AF.

3 METODOLOGIA

A pesquisa foi iniciada após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia-MG, sob o parecer número 357.793 em 19/07/2013 (Anexo A).

3.1 Local do estudo

O estudo foi realizado no Serviço de Neonatologia (SN) e no Serviço de Informação Hospitalar (SIH) do HC-UFU por meio da análise dos prontuários disponibilizados pelo Setor de Arquivo Médico da Gerência de Gestão de Informações Hospitalares do HC-UFU.

3.2 Tipo de Estudo

Tratou-se de um estudo de prevalência, realizado por meio da análise de prontuários.

3.3 População do estudo

Todos os recém-nascidos (RN) com diagnóstico de DTN, nascidos no HC-UFU ou encaminhados para internação na UN após o nascimento, no período de 14/12/1994 a 16/03/2013. Os pacientes nascidos entre 14/12/2002 e 16/03/2005 foram excluídos, a fim de evitar a inclusão daqueles, cujas mães poderiam ou não ter recebido a farinha enriquecida no período de transição.

3.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos na pesquisa, todos os RN internados na UN do HC-UFU no período do estudo, nascidos no local ou encaminhados de outros serviços de saúde, que apresentavam algum DTN, sem restrição quanto à idade gestacional.

Todos os prontuários de interesse foram localizados e foram excluídos apenas os casos que, apesar de apresentarem algum DTN, não foram internados na UN do HC.

3.5 Procedimentos para coleta de dados

Após aprovação do estudo pelo CEP, os prontuários foram obtidos pelo banco de dados do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e pelos livros de registro do SN para avaliação dos dados e preenchimento das fichas com informações de cada caso.

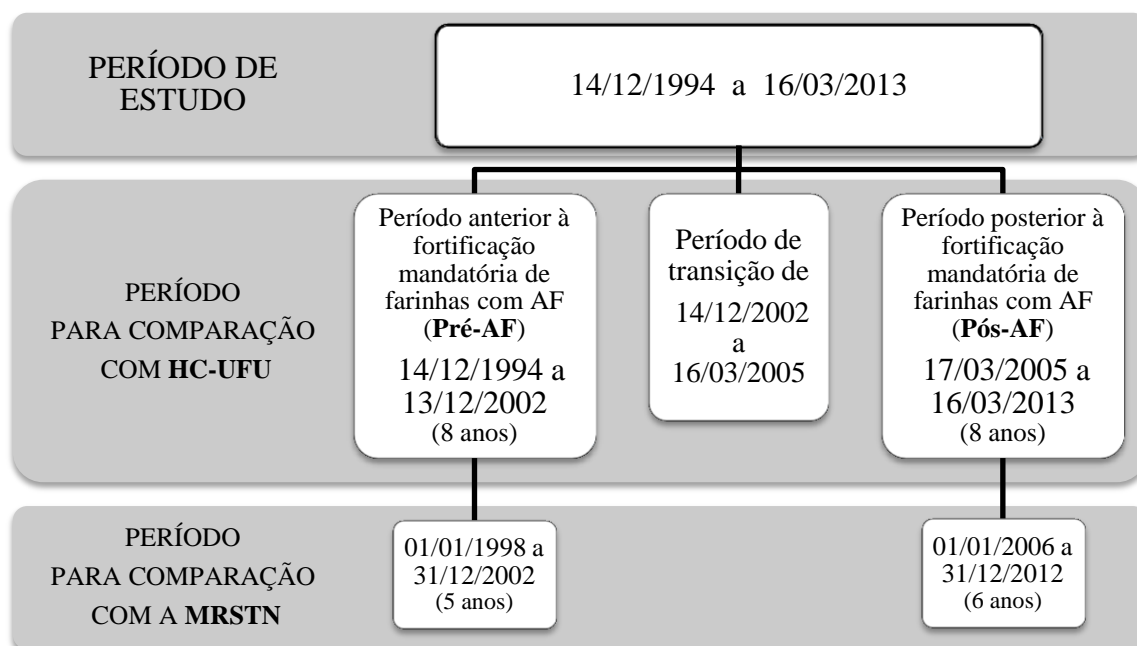
Foram avaliados os prontuários que apresentavam os códigos Q00, Q01, Q05, Q06 e Q07 da 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e utilizados aqueles com diagnósticos de Anencefalia, Encefalocele e Espinha Bífida (mielomeningocele, meningocele e espinha bífida oculta).

Os casos foram divididos em dois grupos, sendo um chamado Pré-AF, composto pelos RN com datas de nascimento anteriores à fortificação mandatória das farinhas e outro, chamado Pós-AF, por aqueles com datas de nascimento posteriores à fortificação (Figura 3).

Da mesma fonte de busca, obteve-se também no período pesquisado, o número de admissões na UN do HC-UFU, incluindo os nascidos no local e os encaminhados de outro serviço, para o cálculo da prevalência.

As informações sobre o número de nascimentos na MRSTN foram obtidas do Portal da Saúde do Ministério da Saúde (DATASUS). Nos anos anteriores a 1998, os números informados eram discrepantes e abaixo do restante do período avaliado, provavelmente porque o processo de informatização dos dados ainda estava em fase de implantação. Neste portal, as informações são consolidadas anualmente e não poderiam ser fracionadas em períodos mensais. Portanto, para não falsear os resultados e aumentar a confiabilidade dos mesmos, o período considerado válido para a análise da prevalência em relação à MRSTN foi de Janeiro/1998 a Dezembro/2002 para o grupo Pré-AF e de Janeiro/2006 a Dezembro/2012 para o grupo Pós-AF (Figura 3).

Figura 3- Desenho do período estudado



HC-UFU: Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia; MRSTN: Macro Região de Saúde Triângulo do Norte; AF: Ácido Fólico. FONTE: (PACHECO- L.S., 2015)

3.6 Variáveis do estudo

Para registrar as informações retiradas dos prontuários dos RN, foi elaborada uma ficha com dados sobre os bebês (Apêndice): data de nascimento, sexo, peso ao nascer, idade gestacional clínica, tipo de DTN e história de irmão com DTN e dados sobre suas mães: idade, estado civil, escolaridade, paridade, número de consultas de pré-natal, uso de AF medicamentoso durante a gestação, uso de outras medicações e ocorrência ou não de diabetes. Também foram buscadas informações sobre realização de ultrassonografia (USG) gestacional e se houve o diagnóstico pré-natal de DTN.

3.7 Análise Estatística

Os dados coletados foram digitados em planilhas do programa Microsoft Excell. O resultado da prevalência foi calculado para cada 1000 nascidos e a diferença de proporção entre os dois períodos estudados foi avaliada por Razões de Prevalência. Utilizou-se o Software Estatístico *R* para realização do teste *T de student*, utilizado no cálculo das diferenças de médias e para realização do teste χ^2 , utilizado no cálculo das diferenças de proporção e das razões de prevalência. Foi adotado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

O número total de casos de DTN considerados para análise estatística foi de 147, sendo 81 no período anterior ao enriquecimento mandatório das farinhas com AF (**Grupo Pré AF**) e 66 no período posterior à fortificação (**Grupo Pós-AF**), conforme mostra a tabela 1.

Tabela 1. Caracterização dos grupos quanto aos dados sócio demográficos dos pacientes

	Grupo Pré-AF* N=81	Grupo Pós-AF† N=66
<u>RECÉM-NASCIDOS</u>		
SEXO Feminino	40 (49,38%)	36 (54,55%)
Masculino	40 (49,38%)	30 (45,45%)
Indeterminado	1 (1,24%)	0
IDADE GESTACIONAL (semanas)	38s	37s
PESO NASCIMENTO (média em gramas)	2830	2409
IRMÃO COM DTN	0	0
<u>GESTANTES</u>		
IDADE EM ANOS (média)	23,33	24,38
ESCOLARIDADE Não Informada	48 (59,26%)	23 (34,85%)
Analfabeta	1 (1,24%)	2 (3,03%)
Fundamental	21 (25,93)	22 (33,33%)
Médio	8 (9,87%)	15 (22,73%)
Superior	3 (3,70%)	4 (6,06%)
ESTADO CIVIL Casada	11 (13,58%)	18 (27,27%)
Solteira	9 (11,11%)	31 (46,97%)
Não Informado	61 (75,31%)	17 (25,76%)
NÚMERO de GESTAÇÕES (média)	2,19	1,92
NÚMERO de CONSULTAS	6,53	7,29
PRÉ NATAL (média)		
TIPO DE PARTO Normal	22 (27,16%)	8 (12,12%)
Cesariana	56 (69,14%)	58 (87,88%)
Não informado	3 (3,70%)	0
USO DE ÁCIDO FÓLICO (medicação)	3 (3,70%)	22 (33,33%) [‡]
USO DE ÁCIDO VALPRÓICO	0	1
PORTADORA DE DIABETES Tipo 1	0	0

AF: Ácido fólico; N: número de pacientes; *Pacientes nascidos antes da fortificação mandatória com AF; †: Pacientes nascidos após a fortificação mandatória com AF; ‡ : estatisticamente significativa (p<0,01). FONTE: (PACHECO- L.S., 2015)

O Grupo Pré-AF foi caracterizado por um acometimento semelhante entre os sexos masculino e feminino, com idade gestacional média de 38 semanas e peso médio de 2830 g ao nascimento. Ainda neste grupo, a idade média das gestantes foi de 23,33 anos, sendo que cada uma fez em média 6,53 consultas no pré-natal e teve 2,19 gestações em média.

No Grupo Pós-AF, o acometimento do sexo feminino foi maior que o masculino, porém sem diferença estatisticamente significativa, com idade gestacional média de 37 semanas e peso médio de 2409 g ao nascimento. Em relação às gestantes deste grupo, a idade média foi de 24,38 anos, o número médio de consultas no pré-natal foi 7,29 e o de gestações foi de 1,92 para cada gestante.

Somente uma gestante do Grupo Pós-AF fez uso de ácido valpróico e nenhuma apresentou diabetes. Quanto ao uso de AF suplementar na forma de medicamento, foi observada baixa porcentagem de utilização entre as gestantes no Grupo Pré-AF (3,70%) quando comparado com o Grupo Pós-AF (33,33%), com diferença estatisticamente significativa.

Conforme mostrado na tabela 2, a porcentagem de gestantes que realizaram ultrassonografia (USG) e a assertividade do diagnóstico de DTN pela USG ante natal foi maior no Grupo Pós-AF que no Grupo Pré-AF.

Tabela 2. Diagnóstico por Ultrassonografia (USG) na Gestação

	Período Pré-AF	Período Pós-AF	P valor
Gestantes que realizaram USG	49/81 (60,49%)	48/66 (72,73%)	p = 0,228
USG com diagnóstico de DTN	17/49 (34,69%)	31/48 (64,58%)	p = 0,002

USG: ultrassonografia; AF: ácido fólico; DTN: defeito do tubo neural. FONTE: (PACHECO-L.S., 2015)

Quando realizada a discriminação dos DTN pelos subtipos, observou-se que o subtipo mielomeningocele foi o mais frequente nos dois grupos, seguido pela anencefalia e encefalocele, respectivamente. Também foi verificado que, entre os grupos estudados (Pré e Pós-AF), houve uma inversão nas proporções entre os DTN craniais e caudais (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos DTN segundo os subtipos

	Período Pré-AF (N=81)	Período Pós-AF (N=66)	p valor
DTN cranial	15 (18,52%)	34 (51,52%)	p = 0,01
Anencefalia	8	23	
Encefalocele	7	11	
DTN caudal	66 (81,48%)	32 (48,48%)	p = 0,01
Espinha Bífida Oculta	3	1	
Meningocele	3	1	
Mielomeningocele	60	30	

DTN: defeito do tubo neural; AF: ácido fólico; N: número de casos. FONTE: (PACHECO- L.S., 2015)

A tabela 4 mostra as comparações dos grupos pré-AF e pós-AF em relação ao HC-UFU e à MRSTN. Calculou-se a prevalência dos DTN em relação ao número de admissões na UN do HC-UFU e em relação ao número de nascimentos na MRSTN, sendo encontrada menor prevalência no período pós-fortificação das farinhas com AF em ambas as comparações, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Na mesma tabela, quando particularizada a análise para a mielomeningocele, o subtipo mais frequente de DTN, foi observada diminuição da prevalência quando comparados os períodos pré e pós-fortificação mandatória de farinhas com AF, tanto na comparação com o número de admissões na UN do HC-UFU (Razão de Prevalência igual a 0,51), quanto na comparação com os nascimentos na MRSTN (Razão de Prevalência igual a 0,46). Os resultados foram estatisticamente significantes a um intervalo de confiança de 95%.

Tabela 4. Comparação dos DTN e da Mielomeningocele no HC-UFU e na MRSTN, nos períodos Pré-AF e Pós-AF

	HC-UFU			MRSTN		
	Pré-AF*	Pós-AF [†]	RP IC 95%	Pré-AF*	Pós-AF [†]	RP IC 95%
Número de casos de DTN	81	66		55	57	
Número de casos de Mielomeningocele	60	30		40	24	
Número de Admissões[§]	23572	23165		-	-	
Número de Nascimento	-	-		83856	109815	
Prevalência de DTN (por 1000 nascimentos)	3,44	2,85	0,83 (0,6 - 1,15)	0,66	0,52	0,79 (0,55 - 1,15)
Prevalência de Mielomeningocele (por 1000 nascimentos)	2,54	1,30	0,51 [‡] (0,33 - 0,79)	0,48	0,22	0,48 [‡] (0,28 - 0,76)

DTN: defeito do tubo neural; MRSTN: macro região de saúde triângulo do norte, AF: ácido fólico; HC-UFU: Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia; *: período anterior à fortificação com AF; [†]: período posterior à fortificação com AF; RP: razão de prevalência; IC: intervalo de confiança; [‡]: estatisticamente significativo; [§]: inclui os nascidos no local e os encaminhados pra internação após nascimento em outro local.
FONTE: (PACHECO- L.S., 2015)

5 DISCUSSÃO

Este estudo mostrou redução da prevalência de DTN na população estudada, no período após a fortificação mandatória de farinhas com AF.

Desde a década de 1990, a fortificação de farinhas com AF tem sido mandatória em vários países, com o objetivo de reduzir a prevalência dos DTN. Alguns estudos mostram o impacto desta medida na prevalência da malformação em países como o Chile, que conseguiu reduzir a ocorrência de DTN em 44% entre 2001 e 2010 (NAZER; CIFUENTES, 2013) e o Canadá em 46% entre 1993 e 2002 (DE WALLS et al., 2007).

Estudo realizado na Austrália avaliou a prevalência de DTN no maior estado australiano no período de 1980 a 2006, em três fases de diferentes condutas. Uma fase inicial de 1980 a 1992, quando não havia campanhas de esclarecimento e de promoção de saúde, nem fortificação de alimentos com AF; uma segunda fase de 1992 a 1995, quando foram feitas campanhas e atividades para promoção de saúde relacionada à prevenção de DTN, mas ainda sem a fortificação com AF e uma última fase de 1996 a 2006, quando além das orientações, foi iniciada fortificação de alimentos com AF. Não foi observada mudança entre os dois primeiros períodos, mas de 1996 a 2006 após o uso do AF, observou-se uma redução na prevalência de anencefalia de 32%, na de espinha bífida de 23% e na de encefalocele de 34% (BOWER; D'ANTOINE; STANLEY, 2009). Em 2007, foi publicado estudo realizado na África do Sul, no qual foram avaliadas as prevalências de DTN antes e após a fortificação de alimentos com AF, que naquele país teve início em 2003, tendo sido encontrada diminuição na prevalência de DTN de 1,41 para 0,98 : 1000 nascimentos, uma redução de 30,5 % (SAYED et al., 2007).

Na América Latina, com exceção à Venezuela, todos os países fortificam farinhas com AF (ROSENTHAL et al., 2013). Uma revisão sistemática de 27 trabalhos entre 2000 a 2011, analisando o impacto da fortificação na prevalência de DTN em diferentes países, encontrou que a maior redução foi na Costa Rica, de 60% (CASTILLO-LANCELOTTI et al., 2013).

A diminuição da prevalência dos casos de DTN encontrada no presente estudo, tanto na comparação dos casos com o número de admissões na UN do HC-UFU, quanto com o número de nascimentos na MRSTN, não foi estatisticamente significativa (Tabela 4). Estudo realizado em Recife-PE, entre 2000 e 2006, com as informações coletadas do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), também não encontrou redução estatisticamente significativa da prevalência de DTN e foi considerado que o tempo de observação pode não ter sido suficiente para observar a tendência de redução e que os hábitos

alimentares regionais poderiam ter levado a um consumo insuficiente de alimentos fortificados com AF (PACHECO et al, 2009).

Outro estudo transversal avaliou a prevalência apenas de Espinha Bífida nos 27 estados brasileiros, sendo as informações necessárias também obtidas do SINASC. Foram comparados dois momentos isolados: antes da fortificação (ano 2004) e após a fortificação (ano 2006). Encontrou-se redução significativa da prevalência de DTN no país como um todo (40%), apesar da heterogeneidade dos resultados entre os estados (ORIOLI et al., 2011). Trabalho realizado no estado de São Paulo, com metodologia semelhante, avaliou a prevalência não só de espinha bífida, mas também de anencefalia e encefalocele, comparando um período pré-AF (de 2001 a 2003) com um período pós-AF (de 2006 a 2008). A prevalência total de DTN no estado de São Paulo passou de 0,57 para 0,37 : 1000 nascidos, uma redução de 35% (FUJIMORI et al., 2013).

Apesar da redução da prevalência dos DTN não ter sido estatisticamente significativa no presente estudo, a comparação da prevalência foi particularizada para a mielomeningocele, o subtipo mais frequente de DTN. Nessa avaliação, também foi encontrada redução da prevalência no grupo Pós-AF, tanto na UN do HC-HCU como na comparação com os nascimentos na MRSTN, entretanto, com diferença estatisticamente significativa (Tabela 4).

A prevalência de DTN na UN do HC-UFU encontrada nesse trabalho foi alta, quando comparada com a prevalência encontrada em relação aos nascimentos na MRSTN (tabela 4) e com dados da literatura. Isso poderia ser explicado pelo fato do HC-UFU ser referência para casos de alta complexidade e receber grande parte dos casos de gravidez de alto risco e malformações fetais da sua região de abrangência, que é constituída de 18 municípios. Da mesma forma, prevalência elevada de 4,73: 1000 nascimentos foi encontrada na Maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, que também é referência regional, em levantamento realizado entre 1990 e 2000 (AGUIAR et al., 2003).

Alguns trabalhos que mediram a prevalência dos DTN, realizados em diferentes regiões do Brasil, mostram taxas diversas. Em 2004, no Vale do Paraíba Paulista, foi estimada a prevalência de DTN em 1,13: 1000 nascimentos (NASCIMENTO, 2008). No Rio Grande do Norte, um levantamento para avaliar a prevalência apenas de mielomeningocele no Hospital Infantil Varela Santiago encontrou 0,6: 1000 nascimentos no ano de 2004 e 0,2:1000 nascimentos em 2005 (ARAUJO et al., 2012).

Influências ambientais envolvidas na gênese do DTN podem contribuir para essas variações na prevalência entre regiões, como nível socioeconômico, estado nutricional e diferenças no consumo de farinha enriquecida com AF (SANTOS; PEREIRA, 2007;

FERREIRA ; GIUGLIANI, 2008). Variações geográficas também podem ser verificadas em estudos que mostram variadas taxas de prevalência de DTN entre diferentes países. Alguns apresentam prevalência de DTN semelhantes, como o Japão com 0,5 a 0,6: 1000 nascidos nos últimos 11 anos (KONDO et al., 2013), a Austrália com 0,46:1000 nascidos de 1998 a 2005 (ABEYWARDANA et al., 2010) e Hungria com 0,61: 1000 de 1994 a 2005 (SZABÓ et al., 2013). Entretanto, a prevalência de DTN pode variar desde taxas mais baixas como na Tailândia, com 0,18: 1000 nascidos, entre 2009 a 2012 (JARURATANASIRIKUL et al., 2014) a taxas mais elevadas como na Índia, com 4,1: 1000 nascidos (BHIDE et al., 2013).

Conforme mostrado na tabela 2, durante a comparação dos grupos pré-AF e pós-AF, foi encontrado aumento tanto na proporção de pacientes que realizaram USG pré-natal, quanto na assertividade do diagnóstico de DTN pelo exame ante natal, no grupo pós-AF. Este último achado foi estatisticamente significativo e pode estar relacionado a maior e mais fácil acesso das pacientes aos serviços de saúde, com melhora na qualidade da assistência prestada. Entretanto, a acurácia da USG pré-natal para DTN encontrada neste estudo ficou abaixo da encontrada em alguns países da América Latina, de mais de 80% (CAMPAÑA et al., 2010).

No presente trabalho, foi encontrado que o uso de AF suplementar, na forma de medicamento, foi maior no grupo Pós-AF (Tabela 1), apesar da recomendação de suplementação medicamentosa de AF para mulheres, antes da concepção até o final do primeiro trimestre de gestação, existir desde a década de 90. Levantamento realizado entre 1992 e 1994, em 18 hospitais da América Latina, sendo quatro no Brasil, encontrou que 49,8% das gravidezes eram indesejadas (GADOW et al., 1998), o que provavelmente atrasa o início do pré-natal. Estudo publicado em 2003 relatou que perto de metade das gestações nos EUA eram não planejadas e aproximadamente um terço de todas as mulheres e metade daquelas com gravidez não planejada, iniciaram o pré-natal após o primeiro trimestre, período crítico para a prevenção do DTN (GEISEL, 2003). Esses dados podem sugerir que o maior uso de AF na forma de medicação pelo grupo Pós-AF, provavelmente não interferiu na redução prevalência de DTN. Estudo no Canadá sugeriu que o aumento da ingestão de AF pela população resulta principalmente do aumento da fortificação de alimentos e não do consumo de suplementos multivitamínicos (RAY et al., 2002). No mesmo país, outro estudo relatou uma elevação do número de medicamentos registrados contendo AF de 13 para 103 no decorrer de cinco anos, com ligeiro aumento na proporção de gestantes que faziam uso do mesmo. Entretanto, referiu que as mudanças comportamentais na população são geralmente graduais e não explicariam uma queda brusca na frequência de DTN, como a ocorrida após a fortificação mandatória dos alimentos com AF (DE WALS et al., 2003).

O presente estudo mostrou também que, apesar de ter havido diminuição da prevalência de DTN no período pós-fortificação, houve um aumento na proporção de casos de anencefalia. Esse foi um achado curioso e inesperado. Foi considerada a possibilidade de que com o aumento da acurácia no diagnóstico de DTN pela USG, os serviços de saúde passaram a encaminhar os casos de anencefalia diagnosticados no pré-natal, os quais anteriormente, pelo desconhecimento da malformação, nasciam e permaneciam no local de origem, já que se trata de malformação com prognóstico reservado, com evolução para o óbito em curto espaço de tempo.

Alguns autores, que também compararam prevalências de DTN, encontraram não um aumento na proporção de anencefalia, mas uma menor ou nenhuma redução da mesma quando comparado com a redução na prevalência de espinha bífida. Estudo sobre prevalência de DTN no Chile, realizado entre 1983 e 2002, refere que um hospital universitário de alta complexidade, participante da pesquisa, não apresentou diminuição da taxa de anencefalia pós AF. Considerou que o encaminhamento seletivo de gestantes com diagnóstico de malformação fetal para hospitais de maior complexidade poderia ser responsável pela disparidade das taxas de prevalência entre os hospitais participantes do estudo, e também pela redução não significativa da prevalência global de anencefalia no período pós AF, encontrada na pesquisa (LOPEZ-CAMELO et al., 2005). Na África do Sul, foi encontrada redução de 10,9% para anencefalia e 41,6% para espinha bífida (SAYED et al., 2008) e no Canadá, 38% para anencefalia e 53% para espinha bífida (DE WALS et al., 2007).

Dois estudos nos EUA mostraram redução estatisticamente significativa apenas da prevalência de espinha bífida, sem mudança significativa na prevalência de anencefalia (HONEIN et al., 2001; SIMMONS et al., 2004). No mesmo país, outro estudo comparou a prevalência de espinha bífida e anencefalia, em três períodos diferentes. O primeiro sem uso algum de AF, o segundo quando houve a recomendação para se usar AF e o último, após a fortificação mandatória de alimentos com AF. Não foi encontrada queda na prevalência de anencefalia que pudesse estar temporalmente relacionada ao uso de AF e tendo sido consideradas duas possibilidades para justificar esse achado: a primeira, que a quantidade de AF necessária para prevenir anencefalia poderia ser maior do que a necessária para prevenir espinha bífida e a segunda, que seria possível haver uma menor porcentagem de casos de anencefalia passíveis de prevenção pelo AF, quando comparado com espinha bífida, e dessa forma, a fortificação adicional não contribuiria para sua prevenção (WILLIAMS et al., 2002).

Uma dificuldade encontrada no decorrer deste trabalho, foi obter informações sobre a MRSTN referentes um período anterior ao uso regular da informática em nosso país. Isso

exigiu um ajuste no período utilizado para calcular a prevalência de DTN em relação à região de saúde, mas não inviabilizou a análise dos resultados.

Diferentemente da maioria dos estudos realizados e publicados no Brasil, a busca pelos casos de DTN deste trabalho não foi realizada no SINASC, mas pela busca e análise de prontuários, o que pode ter minimizado a perda de casos, já que aquele depende do preenchimento correto e padronizado das informações.

Ter encontrado redução na prevalência dos DTN validou a impressão inicial, de que a ocorrência de casos de DTN, particularmente a mielomeningocele, sofreu queda ao longo dos anos, entre os RN internados na UN do HC-UFU, após a lei que tornou obrigatório o enriquecimento de farinhas com AF no Brasil.

DTN são malformações do SNC com distribuição universal, que comprometem a qualidade de vida do indivíduo e sua família, além de serem responsáveis por elevados custos individuais e para os sistemas de saúde (LOPEZ-CAMELO, 2011; CASTILLO-LANCELOTTI et al., 2013). Medidas governamentais para prevenção de DTN como a fortificação mandatória de farinhas com AF atingem seu objetivo e deveriam ser consideradas por todos os países que dela ainda não fazem uso.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo encontrou redução na prevalência dos defeitos do tubo neural na UN do HC-UFU após a fortificação mandatória de alimentos com ácido fólico. Entretanto essa diferença não foi estatisticamente significativa.

A mielomeningocele foi o subtipo de DTN mais frequente, semelhante à descrição da literatura.

A prevalência dos casos de DTN internados na UN do HC-UFU em relação aos nascidos na MRSTN, também foi menor no período pós-AF, mas sem significância estatística.

Houve redução da prevalência da mielomeningocele após fortificação mandatória de alimentos com ácido fólico na UN do HC-UFU e na MRSTN, com diferença estatisticamente significativa.

REFERÊNCIAS

ABEYWARDANA, S. et al. Prevalence of neural tube defects in Australia prior to mandatory fortification of bread-making flour with folic acid. **Aust N Z J Public Health**. Canberra, v. 34, n. 4, p. 351-5, Aug. 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Regulamento Técnico para fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e fólico - RDC nº 344. **Diário Oficial da União**. Brasília, Dez. 2002.

AGUIAR, M. J. et al. Neural tube defects and associated factors in liveborn and stillborn infants. **J Pediatr**. Rio de Janeiro, v. 79, n. 2, p. 129-34, Mar-Apr.2003.

AL-WASSIA, H.; SHAH, P. S. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: promotion and use. **Nutrition and Dietary Supplements**. Toronto, v. 2, p. 105-116, 2010. Disponível em: < www.dovepress.com/getfile.php?fileID=7724 >. Acesso em: 13 mar. 2012.

ARAUJO, A. A. D. et al. Prevalência e caracterização dos casos de mielomeningocele no Rio Grande do Norte. **Rev ciênc méd**. Campinas, vol.21, n.1/6, p. 55-61, Jan/Dez. 2012. Disponível em: <www.periodicos.puc-campinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/view/1872/1713>. Acesso em: 06 set. 2013.

BEAUDIN, A. E.; STOVER, P. J. Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression. **Birth Defects Res C Embryo Today**. Hoboken, v. 81, n. 3, p. 183-203, Sep. 2007.

BHIDE, P. et al. Systematic review of birth prevalence of neural tube defects in India. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**. Hoboken, v. 97, n. 7, p. 437-43, Jul. 2013.

BLENCOWE, H. et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. **Int J Epidemiol**. London, v. 39 Suppl 1, p. i110-21, Apr. 2010.

BOTTO, L. D. et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? **Bmj**. London, v. 330, n. 7491, p. 571, Mar. 2005.

BOWER, C.; D'ANTOINE, H.; STANLEY, F.J. Neural tube defects in Australia: Trends in encephaloceles and other neural tube defects before and after promotion of folic acid supplementation and voluntary food fortification. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**. Hoboken, v. 85, p. 269–273, Jan. 2009.

CAMPAÑA, H. et al. Prenatal sonographic detection of birth defects in 18 hospitals from South America. **J Ultrasound Med**. Philadelphia, v. 29, n. 2, p. 203-12, Feb. 2010.

CASTILLO-LANCELLOTTI, C. et al. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. **Public Health Nutr**. Wallingford, v. 16, n. 5, p. 901-11, May. 2013. ISSN 1368-9800.

CDC-CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Spina bífida and anencephaly before and after folic acid mandate - United States, 1995-1996 and 1999-2000. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**. Atlanta, v. 53, n. 17, p. 362-365, May. 2004.

CDC-CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Update on overall prevalence of major birth defects--Atlanta, Georgia, 1978-2005. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**. Atlanta, v. 57, n. 1, p. 1-5, Jan. 2008.

CHANEY, S. G. Princípios de Nutrição II. In: DEVLIN, T. M. (coord.). **Manual de bioquímica com correlações clínicas**. 6ª. São Paulo: Blücher, 2007. cap. 28, p.1063-1093.

CZEIZEL, A. E.; DUDAS, I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. **N Engl J Med**. Boston, v. 327, n. 26, p. 1832-5, Dec.1992.

DE WALLE, H. E.; DE JONG-VAN DEN BERG, L. T. Ten years after the Dutch public health campaign on folic acid: the continuing challenge. **Eur J Clin Pharmacol**. Berlin, v. 64, n. 5, p. 539-43, May. 2008.

DE WALS, P. et al. Trend in prevalence of neural tube defects in Quebec. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**. Hoboken, v. 67, n. 11, p. 919-23, Nov. 2003.

DE WALS, P. et al. . Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. **N Engl J Med**. Boston, v. 357, n. 2, p. 135-42, Jul. 2007.

DEFOORT, E. N.; KIM, P. M.; WINN, L. M. Valproic acid increases conservative homologous recombination frequency and reactive oxygen species formation: a potential mechanism for valproic acid-induced neural tube defects. **Mol Pharmacol**. Bethesda, v. 69, n. 4, p. 1304-10, Apr. 2006.

FERREIRA, A. F.; GIUGLIANI, R. Consumption of folic acid-fortified flour and folate-rich foods among women at reproductive age in South Brazil. **Community Genet**. Basel, v. 11, n. 3, p. 179-84, 2008.

FLETCHER, J. M.; BREI, T. J. Introduction: Spina bifida - a multidisciplinary perspective. **Dev Disabil Res Rev**. Hoboken, v. 16, n. 1, p. 1-5, Apr. 2010.

FUJIMORI, E. et al. Prevalence and spatial distribution of neural tube defects in Sao Paulo State, Brazil, before and after folic acid flour fortification. **Cad Saude Publica**. Rio de Janeiro, v. 29, n. 1, p. 145-54, Jan. 2013.

GADOW, E. C. et al. Unintended pregnancies in women delivering at 18 South American hospitals. NFP-ECLAMC Group. Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations. **Hum Reprod**. Oxford, v. 13, n. 7, p. 1991-5, Jul.1998.

GEISEL, J. Folic acid and neural tube defects in pregnancy: a review. **J Perinat Neonatal Nurs**. Frederick, v. 17, n. 4, p. 268-79, Oct-Nov. 2003.

HIBBARD, B. M.; HIBBARD, E. D. Aetiological factors in abruptio placentae. **Br Med J**. London, v. 2, n. 5370, p. 1430-6, Dec.1963.

HIBBARD, B. M. The role of folic acid in pregnancy; with particular reference to anaemia, abruption and abortion. **J Obstet Gynaecol Br Commonw.** London, v.71, p.529-42, Aug.1964.

HIBBARD, E. D.; SMITHELS, R. W. Folic acid metabolism and human embriopaty. **Lancet.** London, v. 285, n. 7396, p. 1254, Jun. 1965

HONEIN, M. A. et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. **Jama.** Chicago, v. 285, n. 23, p. 2981-6, Jun. 2001.

JARURATANASIRIKUL, S. et al. Prevalence of neural tube defect in southern Thailand: a population-based survey during 2009-2012. **Childs Nerv Syst.** Berlin, v. 30, n. 7, p. 1269-75, Jul. 2014.

KLUSMANN, A. et al. A decreasing rate of neural tube defects following the recommendations for periconceptional folic acid supplementation. **Acta Paediatr.** Stockholm, v. 94, n. 11, p. 1538-42, Nov. 2005. 0803-5253.

KONDO, A. et al. Risk factors for the occurrence of spina bifida (a case-control study) and the prevalence rate of spina bifida in Japan. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.** Hoboken, v. 97, n. 9, p. 610-5, Sep. 2013.

LOEKEN, M. R. Current perspectives on the causes of neural tube defects resulting from diabetic pregnancy. **Am J Med Genet C Semin Med Genet.** Hoboken, v. 135C, n. 1, p. 77-87, May. 2005.

LOPEZ-CAMELO, J. S. et al. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. **Am J Med Genet A.** Hoboken, v. 135, n. 2, p. 120-5, Jun. 2005.

LOPEZ CAMELO, J. S. La fortificación de harinas con ácido fólico reduce la frecuencia de los defectos del tubo neural en Sudamérica. **BAG. Journal of Basic and Applied Genetics.** Argentina, Jul. 2011. Disponível em: <<http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/bag/article/view/30>>. Acesso em: 07 feb. 2015.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. O sistema nervoso central. In: MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia clínica.** 7ª. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. cap. 18, p. 465-504.

MORETTI, M. E. et al. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. **Epidemiology.** Cambridge, v. 16, n. 2, p. 216-9, Mar. 2005.

MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. **Lancet.** London, v. 338, p. 131-7, Jul. 1991.

NASCIMENTO, L. F. C. Prevalência de defeitos de fechamento de tubo neural no Vale do Paraíba, São Paulo. **Rev. paul. pediatr.** São Paulo, v. 26, n. 4, Dec. 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822008000400011>>. Acesso em: 07 Feb. 2015.

NAZER H, J; CIFUENTES O, L. Resultados del Programa de Prevención de Defectos de Tubo Neural en Chile mediante la fortificación de la harina con ácido fólico: Período 2001-2010. **Rev. méd. Chile.** Santiago, v.141, n.6, Jun. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013000600009>>. Acesso em 07 feb. 2015.

OBICAN, S. G. et al. Folic acid in early pregnancy: a public health success story. **Faseb j.** Bethesda, v. 24, n. 11, p. 4167-74, Nov 2010.

ORIOLO, I. M. et al. Effects of folic acid fortification on spina bifida prevalence in Brazil. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.** Hoboken, v. 91, n. 9, p. 831-5, Sep. 2011.

PACHECO, S. S. et al. Effects of folic acid fortification on the prevalence of neural tube defects. **Rev Saude Publica.** São Paulo, v. 43, n. 4, p. 565-71, Aug. 2009.

PITKIN, R. M. Folate and neural tube defects. **The American Journal of Clinical Nutrition.** Bethesda, v. 85, n. 1, p. 285S-288S, Jan. 2007.

RAY, J. G. et al. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. **Lancet.** London, v. 360, n. 9350, p. 2047-8, 2002 Dec. 2002.

RAY, J. G. et al . Greater maternal weight and the ongoing risk of neural tube defects after folic acid flour fortification. **Obstet Gynecol.** Sunnyvale, v. 105, n. 2, p. 261-5, Feb. 2005.

REFSUM, H. Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome. **Br J Nutr.** Cambridge, v. 85 Suppl 2, p. S109-13, May. 2001.

ROSENTHAL, J. et al. Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review. **Public Health Nutr.** Wallingford, v. 17, n. 3, p. 537-50, Mar. 2014.

SADLER, T. W. Embryology of neural tube development. **Am J Med Genet C Semin Med Genet.** Hoboken, v. 135C, n. 1, p. 2-8, May. 2005.

SANTOS, L. M.; PEREIRA, M. Z. The effect of folic acid fortification on the reduction of neural tube defects. **Cad Saude Publica.** Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 17-24, Jan. 2007.

SAYED, A. R. et al. Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.** Hoboken, v. 82, n. 4, p. 211-6, Apr. 2008.

SIMMONS, C. J. et al. Birth defects in Arkansas: is folic acid fortification making a difference? **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.** Hoboken, v. 70, n. 9, p. 559-64, Sep. 2004.

SZABÓ, N. et al. Birth prevalence of neural tube defects: a population-based study in South-Eastern Hungary. **Childs Nerv Syst.** Berlin, v. 29, n. 4, p. 621-7, Apr. 2013.

WILLIAMS, L. J. et al. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. **Teratology.** New York, v. 66, n. 1, p. 33-9, Jul. 2002.

WHO-WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World atlas of birth defects**. Geneva, Switzerland, 2003.

APÊNDICE A - FORMULÁRIO para CADASTRAMENTO de CASOS

DADOS MATERNOS:

NÚMERO DO CASO: _____

IDADE: _____

ESTADO CIVIL: solteira ()

casada ou amasiada ()

ESCOLARIDADE: fundamental () - completo () incompleto ()

ensino médio () - completo () incompleto ()

ensino superior () - completo () incompleto ()

analfabeta ()

PARIDADE: número de gestações ()

número de partos: normal () cesariana ()

número de abortos ()

PRÉ NATAL: SIM () ONDE _____

NÃO ()

USO DE ÁCIDO FÓLICO (medicação): SIM ()

NÃO ()

USO DE OUTRAS MEDICAÇÕES: SIM () _____

NÃO ()

OCORRÊNCIA de DIABETES: SIM () Tipo I () Tipo II ()

NÃO ()

ULTRASSON GESTACIONAL: SIM () _____

NÃO ()

DADOS DO RECEM-NASCIDO

DATA de NASCIMENTO: ____ / ____ / ____

DATA DA INTERNAÇÃO: ____ / ____ / ____

SEXO: masculino () feminino () indeterminado ()

IDADE GESTACIONAL CLINICA : maior ou igual 37 semanas () _____

menor que 37 semanas () _____

PESO de NASCIMENTO: _____

IRMÃO com DTN: SIM () _____

NÃO ()

DEFEITO do TUBO NEURAL: meningomielocele ()

meningocele ()

encefalocele()

anencefalia ()

outro () _____

OUTRAS MALFORMAÇÕES ASSOCIADAS: SIM () _____

NÃO ()

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: "Associação entre Enriquecimento de Alimentos com Ácido Fólico e a Ocorrência de Defeitos do Tubo Neural"

Pesquisador: VÂNIA OLIVETTI STEFFEN ABDALLAH

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15484313.3.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 357.793

Data da Relatoria: 19/07/2013

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Parcial ao CEP/UFU: abril de 2014.

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: abril de 2015.