FERNANDA SHIZUE NISHIDA

**ANÁLISE DE INTERVENÇÃO DA FORTIFICAÇÃO DE
FARINHAS COM ÁCIDO FÓLICO NA PREVALÊNCIA DE
DEFEITOS DO FECHAMENTO DO TUBO NEURAL NO BRASIL**

**Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Enfermagem PPGE-EEUSP
da Escola de Enfermagem da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Doutora
em Ciências.**

Área de concentração: Cuidado em Saúde

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Elizabeth Fujimori

**São Paulo
2015**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Catálogo na Publicação (CIP)
Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta”
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Nishida, Fernanda Shizue

Análise de intervenção da fortificação de farinhas com ácido fólico na prevalência de defeitos do fechamento do tubo neural no Brasil / Fernanda Shizue Nishida. São Paulo, 2015.

100 p.

Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elizabeth Fujimori

Área de concentração: Cuidados em Saúde

1. Defeitos do tubo neural. 2. Disrafismo espinhal. 3. Anencefalia. 4. Ácido fólico. 5. Alimentos fortificados. 6. Análise de séries temporais. 7. Prevenção primária. 8. Epidemiologia. 9. Enfermagem. I. Título.

Nome: Fernanda Shizue Nishida

Título: Análise de intervenção da fortificação de farinhas com ácido fólico na prevalência de defeitos do fechamento do tubo neural no Brasil

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem EEUSP-PPGE da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Pai, dedido esse trabalho à você. Você que sempre me motivou, incentivou, acreditou que eu fosse capaz. Não consigo encontrar palavras para expressar o quanto você faz falta em minha vida. Nem todas as pessoas são abençoadas com um pai como eu fui. As memórias que tenho de você, seus ensinamentos e tudo que passou para todos nós, são tesouros que guardo no peito. Você é meu herói. Está e estará sempre e eternamente em meu coração.

Sinto muito sua falta

Amo você

AGRADECIMENTOS

Agradeço de coração ao meu amado esposo Pedro Carignano. Obrigada por ser minha companhia e meu refúgio em todos os momentos. Obrigada por sempre me apoiar e por ter suportado tempos de tormenta ao meu lado. Sou muito feliz por ter te encontrado. Amo você.

À minha orientadora prof. Dr. Elizabeth Fujimori, por toda a paciência do mundo. Por ser essa pessoa tão maravilhosa e sábia que é. Continue iluminando a mente de seus alunos. Você tem um dom inestimável.

Agradeço a minha querida professora Dr. Taqueco T. Uchimura por ser carinhosa, por cuidar de mim e sempre estar pronta para me ajudar. Você é muito especial.

As professoras Dr. Rosângela G. Santana e Dr. Eniuce Menezes por toda a ajuda e amizade que me concederam ao longo desse tempo.

Aos meus filhotes, Pedrinho e Helena. Agradeço por serem crianças felizes e saudáveis e por sempre me lembrarem de como é bom ser criança.

Agradeço a minha mãe Ana por todas as vezes que cuidou do Pedrinho e todas as vezes que me incentivou a seguir em frente e nunca desistir.

Às minhas irmãs e irmão, Aline, Bianca e Lucas, e meu cunhado Ricardo, que é como um irmão também. Obrigada por cuidarem do Pedrinho nos momentos em que precisei e por estarem sempre na torcida.

Agradeço de coração aos amigos, Kelen Predebon e Leandro Ramos. Obrigada por me acolherem em sua casa e me deixarem dividir o quarto com o pequeno Miguel. Sua ajuda foi fundamental para essa trajetória.

Agradeço a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram de alguma forma nesse percurso.

EPÍGRAFE

“O essencial é invisível aos olhos, e só se pode ver com o coração”

Antoine de Saint-Exupéry

Nishida FS. Análise de intervenção da fortificação de farinhas com ácido fólico na prevalência de defeitos do fechamento do tubo neural no Brasil [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2015.

RESUMO

Introdução: Malformações congênitas afetam 2-3% recém-nascidos e estima-se que metade desses problemas poderiam ser prevenidos. Considerando que o ácido fólico reduz o risco de DTN, que a fortificação compulsória das farinhas, de trigo e milho com ferro ácido fólico ocorre desde julho de 2004 e ainda que o Brasil é um país de grande heterogeneidade. Justifica-se, conhecer a evolução dos DTN e sua distribuição espaço-temporal, com vistas a contribuir para o aperfeiçoamento das políticas públicas que visem a prevenção e a minimização desse problema na população brasileira. **Objetivo:** Analisar a intervenção da fortificação de farinhas com ácido fólico na prevalência de defeitos do fechamento do tubo neural no Brasil. **Método:** Estudo ecológico, transversal, de desenho misto. Dados foram obtidos do Sinasc. População de estudo foi composta pelos 12.992 casos de DTN (anencefalia, encefalocele e espinha bífida) entre 32.996.065 nascidos no período de 2000-2010. A prevalência de DTN foi calculada para cada 10.000 nascidos vivos. Foi realizada uma análise descritiva exploratória e posterior análise de regressão segmentada e análise espacial com utilização do Índice Global de Moran e indicador Local de Associação espacial. Foram utilizados os softwares Epi info versão 3.4; SPSS versão 17 Terraview versão 3.2.1 e o programa R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org>).. Todos os aspectos éticos foram respeitados quanto ao uso das informações obtidas no banco de dados disponíveis no Datasus. **Resultados:** A prevalência global dos DTN foi de 3,94 casos para cada 10000nv. Ao longo dos anos, entre os anos de 2000 a 2010, verifica-se que o número de casos apresentou uma taxa de variação positiva de 17,3%. Crescimento representado em 2000, por 3,26 casos/10000nv que passou em 2010 para 4,28 casos/10000nv. Em 2005, verificou-se um declínio na prevalência, momento em que a fortificação estava de fato sendo implantada. Constata-se na análise de regressão segmentada que a tendência em praticamente todos os estados tem três segmentos: uma tendência de aumento, seguido de queda no momento da intervenção e posterior tendência de aumento. Foram mapeadas as prevalências da doença em dois triênios, o

primeiro antes da fortificação, entre 2001-2003 e o segundo após entre 2008-2010. A prevalência de DTN aumentou no segundo triênio em 19 estados brasileiros. Observou-se áreas de conglomerados embora nem sempre exista a autocorrelação espacial. **Conclusão:** Conclui-se que embora a prevalência dos DTN tenha declinado em meados de 2005, ela volta a crescer após esse período de modo significativo em alguns estados. Deve-se buscar monitorar o teor do ácido fólico nas farinhas através da implantação de uma metodologia analítica para monitoramento dos alimentos fortificados. A distribuição espaço temporal dos agravos abordados é importante, pois permite a compreensão desses eventos complexos e dinâmicos. Estudos nessa área contribuem na elaboração de políticas públicas para reduzir a prevalência dessas doenças.

PALAVRAS-CHAVE: Defeitos do tubo neural. Disrafismo Espinal. Anencefalia. Encefalocele. Ácido fólico. Alimentos fortificados. Distribuição espacial da população. Estudos de Séries Temporais. Prevenção primária. Enfermagem primária. Epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Congenital malformations affect 2-3% of newborns and it is estimated that half of these problems could be prevented. Considering that folic acid reduces the risk of NTDs, the mandatory fortification of flour, wheat and corn with iron folic acid occurs since July 2004 in Brazil and this is a country of great diversity. These aspects justify studying the evolution of NTD and their distribution in time and space, to contribute to the improvement of public policies for the prevention and reduction of these diseases in Brazilian population. **Objective:** To analyze the intervention of the fortification of flour with folic acid in the prevalence of neural tube defects in Brazil. **Methods:** Ecological study, cross, mixed design. Data were obtained from SINASC. Study population consisted of 12 992 cases of NTDs (anencephaly, encephalocele and spina bifida) between 32,996,065 born in 2000-2010 period. The prevalence of NTDs was calculated for every 10,000 live births. An exploratory descriptive analysis and later segmented regression analysis and spatial analysis using the Global index *Moran* and Local. Epi Info version 3.4 software were used; SPSS version 17, Terraview version 3.2.1 and the R program (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org>). All ethical aspects were respected in the use of information obtained the database available in Datasus. **Results:** The overall prevalence of NTDs was 3.94 cases per 10000nv. Over the years between 2000 and 2010, it was found that the number of cases showed a positive rate of change of 17.3%. Growth represented in 2000 by 3.26 cases / 10000nv that passed in 2010 to 4.28 cases / 10000nv. In 2005, there was a decline in the prevalence, at which time the fortification was actually being implemented. Notes on the segmented regression analysis that the trend in every state has three segments: an increasing trend, followed by a decrease at the time of intervention and subsequent increasing trend. The prevalence of the disease in two periods were mapped, the first before fortification, between 2001-2003 and between 2008-2010 after the second. The prevalence of NTDs increased in the second three years in 19 Brazilian states. It was noted areas where clustering though not always there spatial autocorrelation. **Conclusion:** Although the prevalence of NTDs has declined in mid-2005, it grows back after this period significantly in some states. It should seek to monitor the content of folic acid in flour through the implementation of an analytical methodology for monitoring of fortified foods. The timeline distribution of diseases covered is important because it gives an understanding of these complex and dynamic

events. Studies in this area contribute to the development of public policies to reduce the prevalence of these diseases.

KEYWORDS: Neural tube defects. Dysraphism Espinal. Anencephaly. Encephalocele. Folic acid. Fortified foods. Residence characteristics. Time Series Studies. Primary prevention. Primary nursing. Epidemiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Países (83) que exigem a fortificação da farinha de trigo, de milho, e / ou de arroz, 2015

Figura 2. Evolução da prevalência de DTN, anencefalia, encefalocele e espinha bífida no Brasil entre 2000-2010.

Figura 3. Proporção de Espinha bífida, Anencefalia e Encefalocele nos DTN no Brasil entre 2000-2010.

Figura 4. Distribuição da prevalência dos DTN (anencefalia, encefalocele e espinha bífida) ao longo dos anos, Brasil

Figura 5. Evolução na tendência de DTN em Santa Catarina e São Paulo, 2000-2010.

Figura 6. Evolução na tendência da anencefalia no Acre, Santa Catarina, Sergipe e São Paulo, 2000-2010.

Figura 7. Evolução na tendência da encefalocele em Santa Catarina e São Paulo, 2000-2010.

Figura 8. Distribuição da prevalência de DTN nos estados brasileiros nos triênios 2001-2003 e 2008-2010.

Figura 9. Distribuição da prevalência de anencefalia nos estados brasileiros nos triênios 2001-2003 e 2008-2010.

Figura 10. Distribuição da prevalência de encefalocele nos estados brasileiros nos triênios 2001-2003 e 2008-2010.

Figura 11. Distribuição da prevalência de espinha bífida nos estados brasileiros nos triênios 2001-2003 e 2008-2010.

Figura 12. Distribuição dos DTN entre 2001-2003; 2008-2010 segundo Índice de *Moran* Local (LISA), Brasil, 2015.

Figura 13. Distribuição da Anencefalia entre 2001-2003; 2008-2010 segundo Índice de *Moran* Local (LISA), Brasil, 2015.

Figura 14. Distribuição da Encefalocele entre 2001-2003; 2008-2010 segundo Índice de *Moran* Local (LISA), Brasil, 2015.

Figura 15. Distribuição da Espinha bífida entre 2001-2003; 2008-2010 segundo Índice de *Moran* Local (LISA), Brasil, 2015.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Prevalência de DTN, anencefalia, encefalocele e espinha bífida nos estados brasileiros, 2000-2010 (/10000nv).	54
Tabela 2. Qualidade do Sinasc (variável anomia congênita) no Brasil entre 2000-2010.	55
Tabela 3. Estimativas, significativas, da tendência dos DTN, anencefalia, encefalocele e espinha bífida entre 2000-2010, Brasil.	58
Tabela 4. Variáveis do Sinasc associadas à ocorrência de DTN no período anterior (2001-2003) e posterior (2008-2010) à fortificação de farinhas, Brasil.	65
Tabela 5. Variáveis do Sinasc associadas à ocorrência de anencefalia no período anterior (2001-2003) e posterior (2008-2010) à fortificação de farinhas, Brasil.	66
Tabela 6. Variáveis do Sinasc associadas à ocorrência de encefalocele no período anterior (2001-2003) e posterior (2008-2010) à fortificação de farinhas, Brasil.	68
Tabela 7. Distribuição da prevalência de DTN, Anencefalia, Encefalocele e Espinha bífida nos estados brasileiros em dois triênios 2001-2003 e 2008-2010.	68
Tabela 8. Índice de Moran Global, Brasil 2001-2003 e 2008-2010.	69

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Prevalência de DTN (anencefalia, espinha bífida, encefalocele e hidrocefalia) em países/cidades com Programa de monitoramento/acompanhamento, 2009.	32
Quadro 2. Níveis de fortificação com ácido fólico em países com programas de fortificação obrigatória	41
Quadro 3. Redução da prevalência de DTN após a fortificação de farinhas.	42

LISTA DE SIGLAS

AC	Acre
AL	Alagoas
AM	Amazonas
AN	Anencefalia
AP	Amapá
BA	Bahia
CDC	Centro de controle de doenças
CE	Ceará
DF	Distrito Federal
DN	Declaração de nascido vivo
DTN	Defeitos de fechamento do tubo neural
EB	Espinha bífida
EC	Encefalocele
ECLAMC	Colaborativo Latino-americano de Malformação Congênitas
ES	Espírito Santo
GO	Goiás
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MA	Maranhão
MG	Minas Gerais
MS	Mato Grosso do Sul
MT	Mato Grosso
NV	Nascido vivo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pará
PB	Paraíba
PE	Pernambuco
PI	Piauí
PR	Paraná
PSF	Programa Saúde da Família
RJ	Rio de Janeiro
RN	Rio Grande do Norte
RO	Rondônia
RR	Roraima
RS	Rio Grande do Sul
SC	Santa Catarina
SE	Sergipe
SIG	Sistema de Informação Geográfica
SINASC	Sistema de Informação Sobre Nascidos Vivos
SP	São Paulo
TO	Tocantins
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS	24
2.1 Desenvolvimento do tubo neural	24
2.2 DTN: Definição, classificação e aspectos clínicos	25
2.3 DTN: Como condição crônica e atuação da enfermagem	28
2.4 Prevalências de DTN	31
2.5 Causas associadas à ocorrência de DTN	33
2.6 DTN e o contexto espacial	35
2.7 DTN e a fortificação de alimentos	36
3. OBJETIVOS	45
4. MÉTODO	47
4.1 Delineamento do estudo	47
4.2 Local e população de estudo	47
4.3 Coleta de dados	47
4.4 Variáveis de estudo	48
4.5 Processamento e análise dos dados	49
4.6 Aspectos éticos	50
5. RESULTADOS	52
Evolução da prevalência de DTN (anencefalia, encefalocele, espinha	
5.1 bífida) após a fortificação de farinhas de trigo e milho com ácido fólico no	52
Brasil entre 2000 e 2010.	
Variáveis do Sinasc associadas aos DTN (anencefalia, encefalocele,	
5.2 espinha bífida) antes e após a fortificação de farinhas com ácido fólico no	64
Brasil (2001-2003 – 2008-2010)	
Distribuição espacial de DTN nos estados brasileiros nos períodos pré	69
5.3 (2001-2003) e pós-fortificação das farinhas (2008-2010) com ferro e ácido	
fólico	
6. DISCUSSÃO	77
7. CONCLUSÕES	86
REFERÊNCIAS	89
APÊNDICE	98

Apresentação

APRESENTAÇÃO

Sou enfermeira, graduada pela Universidade Estadual de Maringá (UEM) em 2006. Atualmente sou docente dos cursos de enfermagem e medicina na Unicesumar em Maringá.

Desde o início da graduação me identifiquei com os nutricionais e com a epidemiologia. Durante a graduação, desenvolvi projetos de iniciação científica relacionados à deficiência nutricional de ferro e anemia em gestantes e na criança pré-escolar, antes e após a fortificação das farinhas com ferro e ácido fólico. A participação no desenvolvimento desses estudos me fez conhecer o universo acadêmico e a pesquisa, com inúmeras possibilidades de descobertas.

Ingressei no mestrado e dei continuidade ao estudo da deficiência de ferro e anemia, ora num grupo menos estudado, o escolar. Nesse estudo incorporei um novo elemento nas análises estatísticas, o espaço. Para isso, busquei auxílio no Departamento de Agronomia da UEM onde cursei a disciplina geoestatística, entre engenheiros agrônomos e estatísticos. Entre vários exemplos de química e física do solo, consegui, com a ajuda constante de um geógrafo, realizar a análise espacial na dissertação.

Na defesa da dissertação conheci a professora Dr. Elizabeth Fujimori da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, ocasião em que manifestei interesse em continuar os estudos no Doutorado. Convidada a participar do grupo de pesquisa Núcleo de Estudos Epidemiológicos em Saúde Coletiva – NEPESC, coordenado por ela, juntamente com a professora Dr. Ana Luiza Vilela Borges, passei a participar das reuniões do grupo. Após um ano ingressei no doutorado. Mantendo minha linha de interesse e a linha de pesquisa da orientadora, a presente tese envolve aspectos nutricionais, a epidemiologia, a análise espacial e a avaliação de uma política pública.

Quando ingressei no doutorado eu acabara de me divorciar. Meu filho estava com 3 anos. Eu viajava semanalmente para SP. Realizei todas as disciplinas que pude fazer. Enquanto cumpria os créditos trabalhava nos turnos da manhã, tarde e frequentemente às noites. Concentrava tudo no começo da semana para então viajar toda quarta-feira para assistir aulas nas quintas e sextas na Escola de Enfermagem. Chegava em casa no sábado.

Sempre fui uma pessoa muito ativa e dedicada, mas depois de um tempo acredito que acumulei muitas coisas que deveria ter deixado para traz. Aos poucos, minha saúde física e mental foi se exaurindo, desgastando a ponto de precisar de

tratamento medicamentoso. Já não conseguia trabalhar direito, dormir, estudar. Perdi minha capacidade de concentração. Precisei trancar o doutorado. Tinha que cuidar da minha família e da minha saúde.

Esse ano eu fiz meus planejamentos e cronogramas com a ajuda da prof. Elizabeth para concluir o doutorado. Quando pensamos que as coisas estão ruins o bastante, a vida nos mostra que ainda é possível piorar. Há pouco mais de 40 dias meu pai adoeceu e algo que aparentemente era simples se mostrou muito mais complexo. Hoje faz exatamente sete dias que sepultei meu pai. Um amigo, um herói, um exemplo que terei pra toda a vida. Ele partiu ainda jovem, com 55 anos de idade. Nunca imaginei que a dor da saudade pudesse doer com tanta imensidade.

É com todos os meus esforços que estou entregando essa tese. Creio que nas minhas possibilidades fiz o melhor que pude. Essa não é uma história triste de pesar. O que me motiva é o amor. O amor que tenho pela vida e pela minha família. Meu pai queria muito me ver concluindo esta tese. Creio que de algum lugar ele sabe que estou finalmente encerrando esta etapa da vida. Para então partir para uma nova.

Introdução

---

1. INTRODUÇÃO

O objeto deste estudo é a prevalência de Defeitos do Tubo Neural (DTN) no Brasil, sua evolução ao longo dos anos bem como sua distribuição no espaço geográfico, considerando a fortificação obrigatória das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico.

A saúde materna e seu estado nutricional contribuem diretamente na saúde do feto e as deficiências de vitaminas e minerais durante a gravidez podem estar associadas a complicações (World Health Organization, 2011). Aproximadamente 160 milhões de mulheres engravidam ao ano em todo o mundo, dentre estas, 15% desenvolverão complicações evitáveis e milhões de recém-nascidos não sobreviverão à primeira semana de vida (World Health Organization, 2003). Uma das possíveis complicações que podem ocorrer durante o desenvolvimento fetal são as malformações congênitas, que em geral afetam entre 2 e 3% do total de recém-nascidos (Cortés, 2003).

Dentre as malformações congênitas destacam-se os DTN que ocorrem quando parte do tubo neural não se fecha completamente, logo no início do desenvolvimento fetal (Laurence, 1993; Northrup, Volcik, 2000; Christianson et al, 2006; Global Report, 2009; Almeida, Cardoso, 2010; De-Regil et al, 2010; Zimmerman, 2011). Embora sua etiologia seja desconhecida, sabe-se que entre as causas de sua ocorrência está a deficiência de ácido fólico.

Anualmente cerca de 300.000 recém-nascidos, em todo o mundo, são afetados por espinha bífida e anencefalia - os dois tipos mais comuns de DTN (Center for Disease Control, 2005; Christianson et al, 2006). A prevalência de DTN varia em diferentes períodos e regiões dependendo das características populacionais e de cada região, podendo ser baixa em países como a Inglaterra e Gales - 0,3/1000 nascimentos (Morris, Wald, 2007) e elevada como no Irã - 5,1/1000 nascimentos (Centre of International Clearinhouse for Birth Defects Surveillance and Research, 2010). Nas Américas, verifica-se que a espinha bífida, em conjunto com anencefalia e encefalocele, afeta cerca de 1,5/1000 nascimentos (Nazer-Herrera et al, 2001). No Brasil, a literatura sobre a prevalência de DTN é escassa, porém alguns estudos indicam variação de 0,2/1000 nascidos vivos (Orioli et al, 2011) a 4,7/1000 nascimentos (Aguiar et al, 2003).

Os DTN se relacionam à mortalidade perinatal e a maiores índices de morbidade infantil, que persistem na vida adulta (De-Regil et al, 2010). Aproximadamente 50% dos pacientes com DTN morrem durante o primeiro ano de vida (Acuña et al, 1999; Cortés,

2003). As crianças afetadas por DTN e seus familiares são os que sentem a real magnitude do problema, uma vez que esses defeitos são condições crônicas. Além de todos os fatores que se relacionam com a doença há o custo que as famílias têm para cuidar da criança, não apenas o econômico, mas principalmente a repercussão na qualidade de vida dos indivíduos, visto que muitas destas crianças têm múltiplas incapacidades/deficiências físicas e/ou mentais ao longo da vida, que requerem reabilitação e cuidados contínuos por longo e dispendioso tempo (Northrup, Volcik, 2000; Grillo, Silva, 2003; Gaiva, 2009).

O cuidado a criança exige da família não somente a readaptação no cotidiano familiar, mas também o aprendizado de cuidados como cateterismo vesical, administração de medicamentos de uso contínuo, prevenção de lesões de pele, uso de órteses, dentre outros. Frequentemente, a mãe abre mão de desempenhar suas atividades fora do lar e passa a dedicar-se exclusivamente às tarefas domésticas e ao cuidado da criança doente, o que conseqüentemente, leva à redução da renda familiar, em um período da vida em que a família tem um acréscimo nas despesas (Gaiva et al, 2009).

Sabe-se que o ácido fólico desempenha papel preventivo importante na ocorrência dos DTN, e considerando esta relevância países têm adotado medidas que tem se mostrado importantes na prevenção desses agravos, como a suplementação periconcepcional com ácido fólico entre um e três meses antes da concepção até o final do primeiro trimestre de gestação (Ray, Singh, Burrows, 2004) e a fortificação de farinhas como alternativa para redução dessas malformações. Há evidências de que após a fortificação de alimentos, a prevalência de DTN reduz entre 19 e 70% (Honein et al, 2001; Alasfoor et al, 2010). No Brasil, a fortificação compulsória foi efetivamente implementada a partir de julho de 2004. Estudo realizado em nível nacional encontrou redução global de 39% na prevalência de espinha bífida após a fortificação, no entanto, essa redução não ocorreu de modo homogêneo em todo o território nacional (Orioli et al, 2011). Não existem outros estudos de base nacional que indiquem as prevalências dos outros DTN, como anencefalia e encefalocele, antes ou após a fortificação. Após a implementação de uma política como a fortificação compulsória das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico, é fundamental verificar se a prevalência dos DTN foi alterada frente a essa medida e se houveram mudanças em sua prevalência.

Deve-se considerar ainda, que o Brasil é um país com grande extensão territorial, diversidade nos aspectos sociais, econômicos, culturais e a resposta à

fortificação pode ser distinta dependendo das características de cada região. Recentemente, nas análises epidemiológicas tem-se incorporado o espaço geográfico, uma vez que este pode apresentar características e peculiaridades que influenciem no aparecimento de doenças.

Justifica-se a realização deste estudo, inicialmente devido à escassez de publicações sobre a prevalência de DTN no país. No Brasil, existe o Estudo Colaborativo Latino-americano de Malformação Congênita (ECLAMC), este programa agrupa informações de 11 maternidades, distribuídas pelo país. As informações obtidas evidenciam prevalências elevadas de DTN, com taxa de 3,1/1000 nascimentos (nascidos vivos e natimortos) em 1999 (Castilla et al, 2003). Em maternidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, vinculada ao ECLAMC, constatou-se prevalência de 4,2/1000 nascimentos, ocorridos no período de 1990 a 2000 (Aguiar et al., 2003). Essas prevalências colocaram o Brasil entre os países com as taxas mais elevadas de DTN, ocupando o quarto lugar no Atlas Mundial de Defeitos Congênitos (WHO, 2003).

Em geral, os estudos realizados são locais, não utilizam informações de base nacional, e grande parte utiliza informações hospitalares de centros de referência para risco neonatal. Dessa forma, os resultados obtidos certamente mostram prevalências elevadas que podem não refletir as reais taxas encontradas no país (Grillo, Silva, 2003).

Os estudos de prevalência têm enorme importância prática nas políticas com vistas à prevenção de anomalias congênitas, especialmente após a implementação de uma medida, como a fortificação. No entanto, além da prevalência, é importante considerar e conhecer a distribuição desses defeitos no espaço. As influências do meio devem ser ponderadas para a apreensão da etiologia dos DTN. Informações sobre situação social, escolaridade, idade materna entre outros são importantes para a compreensão da doença. Recente estudo conduzido na Argentina mostrou que existem disparidades espaciais na distribuição de anencefalia. Segundo os autores, a identificação de diferenças na distribuição da ocorrência desse defeito pode auxiliar na busca de fatores de risco de ordem ambiental e direcionar estratégias de prevenção da doença (Bronberg, 2011). De modo semelhante, estudo foi conduzido em São Paulo utilizando-se informações do Sinasc (Sistema de Informação Sobre Nascidos Vivos), os autores mapearam a distribuição dos DTN (anencefalia, encefalocele e espinha bífida). Os resultados mostraram uma área que concentra um aumento na prevalência das doenças na região oeste do estado (Fujimori et al, 2013).

Do mesmo modo que a anencefalia apresentou diferenças espaciais em sua ocorrência na Argentina e também os DTN em locais de São Paulo, outros tipos de DTN podem apresentar padrões distintos no espaço geográfico brasileiro.

Câmara et al (2004) referem que compreender a distribuição espacial de dados oriundos de fenômenos ocorridos no espaço constitui um desafio para a elucidação de questões centrais em diversas áreas do conhecimento, como a saúde. Esses estudos têm se tornado comuns, devido à disponibilidade dos sistemas de informação geográfica (SIG), que permitem a visualização espacial de variáveis de interesse.

Considerando a falta de estudos, a diversidade da fonte de informações referentes à prevalência de DTN no Brasil, justifica-se a realização de estudos de prevalência com dados populacionais, como este que utilizou de dados do Sinasc.

Desde 1999, período em que foi inserido um campo destinado a obter informações referentes à presença ou não de malformação congênita e/ou anomalia cromossômica, existe dados nacionais acerca dos defeitos congênitos. Alguns estudos nacionais já vêm utilizando esse sistema de informação como fonte de informações para análise da prevalência de DTN (Guerra et al, 2008; Nascimento et al, 2008; Pacheco et al, 2009; Orioli et al, 2011; Fujimori et al, 2013).

Orioli et al (2011) ao avaliar o efeito da fortificação das farinhas com ferro e ácido fólico na prevalência de espinha bífida no Brasil em 2004 e 2006 evidenciou redução em praticamente todos os estados brasileiros, mas com uma ampla variação, o que justifica analisar a prevalência e a distribuição espacial da espinha bífida e dos outros DTN mais frequentes, considerando períodos mais amplos antes e após a fortificação no país.

Tendo em vista que a fortificação das farinhas tem se mostrado eficaz em diversos estudos (Honein et al, 2001; Safdar et al, 2007; De Wals et al, 2007; Sayed et al, 2008; Lopez-Camelo et al, 2010; Alasfoor et al, 2010; Orioli et al, 2011; Barboza, Umaña, 2011; Abdollahi et al, 2011) e considerando a heterogeneidade da população brasileira sob o ponto de vista socioeconômico, demográfico, geográfico, cultural e inclusive alimentar, justifica-se estudar a ocorrência dos DTN na perspectiva espaço-temporal. Espera-se que os resultados forneçam subsídios para as políticas que visam prevenir e controlar a ocorrência dos DTN no geral, como a fortificação das farinhas com ferro e ácido fólico em particular, considerando que o custo de medidas preventivas

é muito inferior às despesas decorrentes da ocorrência de DTN, seja para o sistema de saúde, como para o indivíduo, família e sociedade.

Tendo em vista essas considerações, destaca-se a questão que norteia este estudo: Como se comportam as prevalências de DTN no Brasil e como se distribuem espacialmente, considerando a fortificação compulsória das farinhas de trigo e milho com ácido fólico?

2. CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS

2.1 Desenvolvimento do tubo neural

O processo de formação e fechamento do tubo neural envolve um processo complexo em nível celular, que ocorre em duas etapas distintas denominadas neurulação primária e secundária, que resultam na gênese do cérebro e medula espinhal. A neurulação primária envolve o desenvolvimento do tubo neural da região lombar alta até região craniana. Durante esse processo, forma-se um cilindro por onde o sistema nervoso se desenvolverá. A estrutura final abrange a coluna vertebral e o cérebro. Posteriormente, a parte caudal do tubo neural (região lombar e sacral) é constituída no processo da neurulação secundária (Melvin et al, 2000).

A teoria inicial do fechamento do tubo neural foi chamada de "teoria zíper", segundo a qual o primeiro local de contato (sítio de fechamento) entre as bordas das pregas neurais ocorreria na região cervical e a fusão progrediria na direção céfalo-caudal até todo o tubo ser formado. Essa teoria não é mais sustentável, pois outros sítios foram identificados (Padmanabhan, 2006). Em 1993, Van Allen et al propuseram um modelo multi-sítios de fechamento em que cinco locais (quatro na região craniana e um na região lombar) estariam envolvidos no processo da neurulação.

No desenvolvimento normal, as extremidades da placa neural se fundem para formar o tubo neural. À medida que a placa se desenvolve dentro da medula espinhal, ossos e músculos formam uma barreira de proteção em torno dele.

No processo patológico as extremidades da placa não se unem, e, portanto, ossos e músculos são incapazes de serem formados ao longo da porção aberta da coluna vertebral em desenvolvimento (Northrup, Volcik, 2000). Esse defeito no fechamento do

tubo neural causa diferentes doenças dependendo da região que é afetada. Os DTN constituem, portanto, um grupo, heterogêneo e complexo de anomalias congênitas do sistema nervoso central. Representam erros primários da morfogênese durante a formação inicial das estruturas embrionárias e ocorrem entre 21 e 28 dias após a concepção, antes mesmo que a mulher perceba que está grávida (Northrup, Volcik, 2000; Au et al, 2010; De-Regil et al, 2010; Crider et al, 2011).

2.2 DTN: Definição, classificação e aspectos clínicos

Classicamente os DTN foram divididos em dois grupos principais: (a) defeitos que afetam estruturas cranianas, tais como anencefalia e encefalocele, e (b) defeitos envolvendo estruturas da coluna vertebral (espinha bífida). Esses defeitos foram agrupados com base em achados de necropsias anatômicas sendo facilmente diferenciados, mesmo no menor dos recém-nascidos. As malformações cranianas são clinicamente mais evidentes e são muitas vezes incompatíveis com a vida. Defeitos na coluna vertebral, por outro lado, podem variar de um simples sinal na linha da coluna vertebral a um grave e aberto defeito que torna as características desse grupo muito variável, de difícil definição de modo uniforme (Frey, Hauser, 2003; Melvin et al, 2000).

De modo geral, os DTN podem variar de casos sem manifestação clínica a casos muito severos. Aproximadamente metade dos DTN culmina em *anencefalia*, e a outra metade em *encefalocele* e *espinha bífida* (Acuña et al, 1999; Frosch et al, 2005).

Anencefalia é um defeito letal, caracterizado por ausência, ou presença rudimentar do crânio e ausência total ou parcial (redução a uma pequena massa) dos hemisférios cerebrais e cerebelo (Acuña et al, 1999; Northrup, Volcik, 2000; Padmanabhan, 2006; Manual de anomalias congênitas, 2008; Zimmerman, 2011). A anencefalia é responsável por elevado percentual de óbito intrauterino ou logo após o nascimento, de forma que os bebês usualmente são natimortos ou vivem curto período de tempo (Mitchell, 2005).

Encefalocele resulta do incompleto fechamento do crânio, com herniação do cérebro e meninges através do defeito ósseo congênito resultante da falta de fusão na linha média do tubo neural, ou seja, há herniação do cérebro e/ou das meninges através desse defeito, formando um divertículo de tecido nervoso. Pode ocorrer em vários

locais, embora a maior parte, aproximadamente 70%, ocorra na região occipital do crânio (Acuña et al, 1999; Bozinov et al, 2005; Manual de anomalias congênitas, 2008; Zimmerman, 2011).

Espinha bífida pode variar desde um defeito ósseo assintomático, até uma malformação severa com segmento medular desorganizado e protusão das meninges (Acuña et al, 1999; Manual de anomalias congênitas, 2008; Zimmerman, 2011). Os indivíduos afetados podem sobreviver e recebem tratamento médico e cirúrgico imediato, além de reabilitação ao longo da vida. Também apresentam uma taxa elevada de mortalidade e aumento do risco de deficiências físicas e alterações no desenvolvimento (Mitchell, 2005).

Pode manifestar-se como espinha bífida *oculta ou fechada*, que é a forma mais suave da doença. Nesse caso, o aspecto externo pode ser normal, uma vez que a integridade da camada epidérmica se mantém. Resulta de uma brecha em um ou mais arcos vertebrais, podendo se manifestar como uma cavidade pequena (seio dérmico) entre duas vértebras adjacentes que não se fundiram adequadamente, porém medula e meninges permanecem totalmente dentro do canal vertebral (Northrup, Volcik, 2000; Manual de anomalias congênitas, 2008; Zimmerman, 2011). Quando essa anormalidade envolve falha de uma única vértebra e a medula espinhal e os nervos da coluna vertebral são normais, os sintomas neurológicos são geralmente ausentes, não produzindo sintomas clínicos. No entanto, se várias vértebras estão envolvidas neste tipo mais suave de DTN, problemas de bexiga, intestino, ou motores podem eventualmente estar presentes (Northrup, Volcik, 2000).

O outro tipo de espinha bífida é a *cística ou aberta*, de caráter mais grave, que pode resultar em meningocele ou mielomeningocele (também conhecida por meningomieloceles), a depender das estruturas expostas. Embora seja compatível com a vida, em 99% das vezes resulta em diversas formas de comprometimento (Northrup, Volcik, 2000). Quando a protusão cística inclui meninges e líquido cefalorraquidiano, mas a medula espinhal e raízes nervosas estão em sua posição normal, o defeito é referido como meningocele (Northrup, Volcik, 2000). Na mielomeningocele, que é mais grave e representa 95% das espinhas bífidas, há protrusão da medula espinhal e meninges através de um defeito no arco vertebra, a qual pode ocorrer ao longo da coluna, mas é mais comum na região lombar. (Acuña et al, 1999; Northrup, Volcik, 2000; Aguiar et al, 2003; Mitchell et al, 2004; Frosch et al, 2005; Manual de anomalias

congenitas, 2008; Centre of International Clearinhouse for Birth Defects Surveillance and Research, 2010; Blencowe et al, 2010).

Crianças nascidas com mielomeningocele requerem cirurgias após o nascimento para reparar o defeito aberto e reduzir o risco de infecções (Northrup, Volcik, 2000). Mesmo com a correção cirúrgica, esses pacientes continuam a ter maior risco de adoecer e morrer nos primeiros anos de vida e no decorrer de sua vida (Padmanabhan, 2006).

A gravidade dos sintomas é determinada pelos nervos envolvidos (nível do defeito) e pelo grau do dano e/ou problema de desenvolvimento. Dependendo do nível da lesão, ao longo da coluna vertebral, a interrupção da medula no local do defeito, causa paralisia de membros inferiores, incontinência urinária e fecal, perda de sensibilidade cutânea e anormalidades dos quadris, joelhos e pés. Apenas 1% das crianças nascidas com um DTN aberto estão livres de deficiências (Northrup, Volcik, 2000; Mitchell et al, 2004; Padmanabhan, 2006).

Crianças com lesões de baixo nível (região lombar e sacral) geralmente são capazes de andar, embora possam precisar da ajuda de aparelhos. Pacientes com lesões de nível médio normalmente requerem um apoio significativo de aparelhos. A maioria dos pacientes com lesões no nível lombar superior e acima dependem de cadeiras de rodas para sua mobilidade (Elias, Hobbs, 1998).

Embora a deficiência mental ocorra com pouca frequência em crianças com mielomeningocele, as anormalidades do cérebro e da medula espinhal também podem afetar a aprendizagem. A maioria das crianças têm inteligência normal, mas os problemas estão relacionados com as habilidades motoras de percepção, atenção, memória e organização (Northrup, Volcik, 2000).

Cerca de 85% a 90% das crianças com espinha bífida têm hidrocefalia ao nascimento ou desenvolvem logo depois. Quanto mais alto o nível da lesão, maior a incidência de hidrocefalia, que é tratada através da drenagem do líquido cefaloraquidiano (Northrup, Volcik, 2000). As repercussões orgânicas da hidrocefalia variam de criança para criança e dependem das áreas do cérebro afetadas, da sua etiologia, da resposta às intervenções adotadas e outros aspectos. Incluem prejuízos nas habilidades motoras, na aprendizagem, na atenção e no comportamento, o que faz da doença uma situação crônica que afeta tanto a vida da criança como a de sua família

(Andrade, Dupas, Wernet, 2009).

A malformação de Arnold-Chiari compõe o espectro das herniações cerebelares associadas à espinha bífida cística. Nessa malformação, as estruturas que normalmente estariam contidas na porção mais inferior do crânio encontram-se parcialmente acomodadas dentro da coluna cervical e podem interferir na circulação do líquido cefalorraquiano (Salomão et al, 1998; Seibert et al, 2011). A grande maioria dos pacientes com espinha bífida apresentam algum grau dessa malformação, podendo ser sintomáticos ou não. O desenvolvimento de sintomas associados à malformação de Arnold-Chiari relaciona-se com a severidade da malformação, que é primariamente determinado pelo grau da herniação do cérebro para a coluna cervical. Os sintomas mais freqüentemente presentes em recém-nascidos e lactentes jovens são dificuldade para engolir, estridor inspiratório, choro fraco ou pobre. Quando grave, esses sintomas podem resultar em respiração insuficiente para manter a vida, tornando a malformação de Arnold-Chiari a principal causa de morte em crianças com espinha bífida. Uma criança com Arnold-Chiari que cresce e entra na adolescência, pode desenvolver rigidez ou espasticidade dos braços e mãos, juntamente com uma perda de sensibilidade ou sensação, muitas vezes devido a uma anormalidade da medula espinhal (Salomão et al, 1998).

Os problemas ortopédicos de uma pessoa com espinha bífida incluem pé torto, deformidades da coluna como escoliose (curvatura lateral da coluna) e cifose (flexão para frente da parte inferior da coluna). A principal anormalidade de quadril em pacientes com meningomielocle é o desequilíbrio muscular, que prejudica toda a articulação do quadril. Além disso, devido à falta de mobilidade, podem ocorrer deformidades de flexão do joelho (Northrup, Volcik, 2000).

Quando as manifestações clínicas estão presentes. O indivíduo necessita de cuidados e acompanhamento que persiste por toda a vida. Dessa forma, os DTN quando não causam óbito podem ser consideradas condições crônicas.

2.3 DTN: Como condição crônica e atuação da enfermagem

A assistência oferecida pelo enfermeiro inicia-se muito antes do quadro patológico, começando no planejamento familiar ou logo no início do pré-natal. A

enfermagem deve desenvolver trabalho importante na pré-concepção onde o aconselhamento acerca da suplementação com ácido fólico pode prevenir os DTN. De acordo com a Lei do Exercício Profissional da Enfermagem, o pré-natal de baixo risco pode ser acompanhado integralmente pelo enfermeiro. Este possui embasamento teórico-científico e respaldo legal para prestar esta assistência (Cunha et al, 2009). Durante o pré-natal o enfermeiro oferece um cuidado integral clínico-ginecológico e educativo (Teixeira et al, 2000). O enfermeiro tem uma função fundamental na equipe de saúde, já que, por meio da avaliação clínica diária do paciente, poderá realizar o levantamento das várias informações importantes. Igualmente poderá providenciar para que o paciente seja atendido nos mais diferentes segmentos dentro da equipe de saúde e ou de enfermagem (Balduino, Mantovani, Lacerda, 2009).

Quando uma criança desenvolve um DTN essa assistência se estende por período indeterminado podendo se cronificar. De acordo com a Organização Mundial da Saúde - OMS (2003), as condições crônicas constituem problemas de saúde que requerem gerenciamento contínuo por um período de vários anos ou décadas. O termo “condições crônicas” inclui tanto as “doenças não transmissíveis” quanto inúmeras transmissíveis. Quando as doenças transmissíveis se tornam crônicas, essa delimitação entre transmissível e não transmissível se torna artificial e desnecessária. De fato, a distinção transmissível/não transmissível pode não ser tão útil quanto os termos, agudo e crônico, para descrever a variedade dos problemas de saúde. A inclusão dos distúrbios mentais e deficiências físicas amplia o conceito tradicional de condição crônica. Estas condições apresentam um ponto em comum: persistem e necessitam de certo nível de cuidados permanentes. Além disso, compartilham algumas características preocupantes: ocorrem em todo o mundo e nenhum país está livre do impacto causado por elas. Representam assim, um desafio para os atuais sistemas de saúde e desafiam a capacidade dos gestores em organizar os serviços de modo que supram as demandas iminentes. Outro aspecto é que causam consequências importantes sob o ponto de vista econômico e social em todas as regiões e ameaçam os recursos da saúde em cada país.

A doença crônica na infância tem base biológica, dura ao mínimo um ano e produz uma ou mais das seguintes necessidades/sequelas: dieta especial, dependência de medicação, tecnologia médica, aparelhos específicos e assistência pessoal; requer cuidados médicos, psicológicos ou educacionais especiais, bem como acomodações diferenciadas em casa ou no ambiente escolar; impõe limitação de funções ou atividades

e causa prejuízos em suas relações sociais, nos níveis físico cognitivo, emocional e de desenvolvimento geral (Silva, 2001).

Os encargos de saúde tornam-se excessivos quando as condições crônicas são mal gerenciadas. Todavia, o impacto dos problemas crônicos de saúde vão muito além dos gastos normais relacionados ao tratamento médico. Sob uma perspectiva econômica, pacientes e famílias pagam os custos econômicos mensuráveis, incluindo despesas relacionadas aos serviços médicos, redução da atividade laboral e perda do emprego. Além disso, os pacientes e familiares incorrem em ônus, tais como incapacidade em consequência da doença, redução do tempo e da qualidade de vida, que tornam irrealizáveis cálculos financeiros precisos. As organizações de assistência à saúde pagam a maior parte das obrigações referentes ao atendimento médico, além de cobrir diversas despesas embutidas no custo do tratamento. Os administradores dos serviços de saúde frequentemente encontram-se insatisfeitos com os resultados dos serviços e o desperdício de recursos. Governos, empregadores e sociedades padecem em virtude da perda de mão-de- obra devido a óbitos, incapacidade e morbidade relacionada às condições crônicas. Além disso, essas condições resultam em grande perda de produtividade (OMS, 2003).

As consequências negativas dos DTN que incluem desde óbito até limitações físicas, cognitivas, perdas pessoais e sociais, fragilizam tanto paciente quanto família, e é nesse momento que o enfermeiro e a equipe de saúde como um todo, tem papel relevante. Deve-se atuar como suporte e apoiar a família e o paciente. Para que assim seja possível enfrentar as dificuldades geradas pela doença, além de oferecer um cuidado que atenda as necessidades fisiológicas e patológicas, devem-se atender os aspectos relacionados à segurança e conforto. Uma criança ou adulto com DTN demanda um cuidado especial e o enfermeiro deve compreender que esses pacientes requerem constante atenção do profissional para o cuidado e que este tenha pensamento crítico para desenvolver um cuidado contínuo para promover a saúde e manter a qualidade de vida desses pacientes.

Uma vez que o gerenciamento das condições crônicas requer alterações no estilo de vida e no comportamento, o papel central e a responsabilidade do paciente e família devem ser enfatizados no sistema de saúde. Esse tipo de foco no paciente constitui-se em uma importante mudança na prática clínica vigente. No momento, os sistemas relegam o paciente ao papel de receptor passivo do tratamento. No entanto, esse

tratamento, para as condições crônicas, deve ser reorientado ao redor do paciente e da família (OMS, 2003). A relevância da enfermagem está nesse cuidado a ser desenvolvido e na mudança do paradigma passando a centrar o paciente e família no tratamento.

2.4 Prevalências de DTN

Muitas vezes a estimativa de prevalência é difícil de ser realizada, especialmente em países sem registro nacional das gestações interrompidas por causa natural devido aos defeitos do tubo neural (Eichholzer, Zimmermann, 2006). Muitas malformações congênitas, incluindo DTN, ocorrem muito precocemente no desenvolvimento embrionário. Isso faz com que o cálculo da incidência seja quase impossível. Dentre os estudos realizados para estimativa da prevalência dos defeitos existem aqueles que utilizam apenas os nascidos vivos, aqueles que avaliam em nascidos vivos e natimortos e os que incluem abortos ocorridos durante o período gestacional. É importante considerar que quando o termo “nascimentos” é utilizado, incluem-se tanto os nascidos vivos como os nascidos mortos, no caso, os natimortos (decorrente de óbito fetal intrauterino ou durante o parto). No presente estudo, serão analisados somente os nascidos vivos, de forma que supõe-se que as prevalências sejam mais baixas, considerando que muitas gestações são interrompidas naturalmente e em outras o feto pode ir a óbito logo após o nascimento. Assim, é preciso considerar que estudos que incluam abortos e natimortos certamente evidenciam prevalências mais elevadas.

Outro aspecto a ser considerado é que existem países onde o aborto é legalizado, o que influencia as taxas de prevalência, tornando as comparações difíceis. Assim, a análise de prevalências de DTN deve ser feita com cautela, tendo em vista todas essas situações.

Com o advento do diagnóstico pré-natal e a legalização do aborto em alguns países, uma proporção substancial de mulheres com gestações de fetos com DTN podem optar pela realização do aborto terapêutico. No Brasil, desde abril de 2012, apenas o aborto de fetos anencéfalos é procedimento legal. Apesar da existência de poucos estudos acerca da temática do aborto, algumas mudanças têm sido observadas ao longo do tempo. Por exemplo, no Canadá, a taxa de abortos terapêuticos de gestações de fetos com DTN era de 1,75/1000 em 1986, passando para 5,07/1000 em 1995 e declinando para 2,87/1000 em 1999 (Gucciardi et al, 2002).

Assim, a prevalência de DTN ao nascer é uma medida mais fácil de ser obtida, podendo ser estimada a partir de registros de nascimentos, como o Sinasc. Entretanto, há de se considerar que essa base de dados não inclui natimortos, que no caso dos DTN embora seja uma informação importante, é de difícil obtenção (Frey, Hauser, 2003).

O Quadro 1, apresenta a prevalência de DTN em países/cidades com programa de monitoramento dessas malformações. As prevalências são bastante variadas e devem ser analisadas a partir das considerações destacadas.

Quadro 1. Prevalência de DTN (anencefalia, espinha bífida, encefalocele e hidrocefalia) em países/cidades com Programa de monitoramento/acompanhamento, 2009.

País/Cidade	Programa	Prevalência	Cobertura
América do Sul	Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas	3,10	1%
Chile	Regional Register Congenital Malformation Maule Health Services	0,70	4%
Cuba	Cuban Register of Congenital Malformation	2,20	96%
Espanha	Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations	0,30	21%
Finlândia	Finlândia The Finnish Register Congenital malformations	1,40	100%
França (Paris)	Paris	3,10	95%
Hungária	Hungária Hungarian Congenital Abnormality Registry	1,00	100%
Irã (Tabriz)	Iran Tabriz Registry of Congenital Anomalies	5,10	60-70%
Irlanda (Dublin)	Irlanda Dublin Eurocat Registry	0,80	33%
Israel	Israel Birth Defects Surveillance Program	0,70	25%
Itália (Campania)	Itália – Birth Defects Registry of Campania	0,80	100%
Japão	Japan Association of Obstetricians and Gynaecologists	1,40	9%
México	Mexican Registry and Epidemiological Surveillance of External Congenital Malformations	2,10	4%
Republica Tcheca	Congenital Malformations Monitorin Program of the Czechc Republic	1,50	100%
Adaptado de Centre of International Clearinhouse for Birth Defects Surveillance and Research (2010). ICBD SR. Annual Report 2009. Roma, Itália			

2.5 Causas associadas à ocorrência de DTN

Embora já se conheçam os aspectos clínicos e epidemiológicos dos DTN, a etiologia exata ainda permanece bastante complexa e pouco compreendida, da mesma forma que os mecanismos através dos quais o ácido fólico reduz a incidência destes defeitos (Margoto, 2004).

As evidências sugerem a inclusão de fatores genéticos atrelados aos fatores ambientais. Vários genes têm sido envolvidos no fechamento do tubo neural, alguns podem conferir um forte componente genético enquanto outros podem produzir apenas um pequeno efeito que interage com outros genes. Em adição, múltiplos fatores ambientais atuam como gatilhos para uma suscetibilidade genética (Melvin et al, 2000; Volcik et al, 2002; Frey, Hauser, 2003; Almeida, Cardoso, 2010).

As evidências da predisposição genética para DTN são baseadas nos fatos de que sua incidência varia muito entre as populações e grupos étnicos; o risco de recorrência desses defeitos em famílias com filhos portadores de DTN é substancialmente mais elevado, não só entre os pais, mas também para seus parentes de primeiro e de segundo grau; e alterações em genes envolvidos no metabolismo do folato também se associam com risco aumentado dos defeitos (DeSesso et al, 1999; Gos, Szpecht-Potocka, 2002; Cortés, 2003; Padmanabhan, 2006).

A relação entre etnia e ocorrência de DTN teve início com a observação de diferenças geográficas na prevalência de DTN nas Ilhas Britânicas, com taxas mais elevadas no noroeste e mais baixas no sudeste. Na Europa continental, nenhum gradiente geográfico foi relatado, embora, as taxas de anencefalia e espinha bífida sejam mais elevadas nas Ilhas Britânicas do que no Continente. No Canadá, taxas mais elevadas de DTN foram observadas na parte oriental do país em comparação à ocidental (Frey, Hauser, 2003) Essas diferenças têm sido explicadas em parte pelas características étnicas da população. Verificou-se que quando as populações com alto risco de DTN emigraram das Ilhas Britânicas, o elevado risco não se manteve, sugerindo que outros fatores, além da etnia estariam envolvidos na ocorrência de DTN. Apesar disso, postula-se que as populações irlandesas, escocêsas ou galesas podem ter riscos intrinsecamente mais elevados para DTN. Por outro lado, quando grupos étnicos com baixas prevalências de DTN (por exemplo, os africanos ou asiáticos) migram, eles tendem a manter as baixas taxas, mesmo migrando para regiões com elevada prevalência regional. Nos Estados Unidos, populações de descendência hispânica apresentam maior

risco de DTN que outros grupos étnicos, enquanto o risco entre os afro-americanos é menor (Frey, Hauser, 2003).

Outro aspecto a ser considerado sob o ponto de vista genético é a recorrência dos defeitos na família. Mães que já tiveram um filho com DTN, apresentam risco de recorrência marcadamente maior, cerca de 25 a 50 vezes o risco da população em geral (Melvin et al, 2000), e o risco aumenta após cada gravidez afetada (Frey, Hauser, 2003). Estudo conduzido na Mongólia, mostrou que comparando à prevalência da primeira gestação (12,4/1000 nascidos) o risco de DTN na segunda (19,4/1000 nascimentos) e terceira gestação (51,3/1000 nascimentos) era significativamente maior (Zhang et al, 2012).

Além de informações de caráter genético e de saúde materno as influências ambientais, ou seja, condições socioambientais negativas devem ser consideradas para a compreensão da etiologia dos DTN. O conceito, condições socioambientais negativas inclui os aspectos de ordem não-genética como baixo nível sócio-econômico (Munoz et al, 2005); baixa escolaridade dos pais (Yang et al, 2008; Guerra et al, 2008), assistência pré-natal inadequada (Pacheco et al, 2009), região de moradia desfavorável (Dolk et al, 1998), ocupação dos pais (Yang et al, 2008); dentre outros.

As populações de países em desenvolvimento, como o Brasil, apresentam características sociais, políticas e econômicas muito particulares para a compreensão de potenciais riscos teratogênicos aos quais uma mulher grávida possa estar exposta. Essas características incluem além dos níveis educacionais e econômicos baixos da população, alta incidência de doenças infecciosas e carenciais, escassos recursos para saúde e pesquisa, prática frequente e sem controle de automedicação e a proibição legal de interrupção da gestação (com exceção dos casos de anencefalia que se tornou legal recentemente). Além disso, soma-se uma qualidade ambiental precária ou mesmo condições de trabalho insalubres durante a gravidez (Schüler-Faccini et al, 2002).

A influência da ocupação dos pais sobre a ocorrência de DTN também tem sido investigada. Dentre as ocupações com maior risco, destacam-se aquelas com exposição a solventes como artistas, trabalhadores químicos, farmacêuticos, pintores, faxineiros, mecânicos, enfermeiros. Além dessas ocupações, outras relacionadas a processamento de alimentos e paisagistas também têm sido associadas a um maior risco, além daquelas expostas a agrotóxicos (Desrosiers et al, 2012). No caso dos agrotóxicos, evidências mostram que mulheres que residem próximo a plantações agrícolas e áreas rurais

apresentam risco maior de ter filhos com DTN (Shaw et al, 1999; Rull et al, 2006; Zhang et al, 2012).

2.6 DTN e o contexto espacial

A relação entre exposição ambiental a agentes de risco e condições de saúde tem sido estudada principalmente na dimensão temporal (Barcellos, Bastos, 1996). As condições socioambientais de caráter negativo, são problemas eminentemente sociais, produzidos pela dinâmica da sociedade sobre o espaço, que acabam influenciando o estado de saúde dos indivíduos. Associações entre local de moradia dos pais e DTN (Shaw et al, 1999; Rull et al, 2006; Zhang et al, 2012) são exemplos de estudos no campo da saúde ambiental que procuram avaliar o impacto dessas condições socioambientais sobre a saúde.

A análise espacial das informações em saúde refere-se ao emprego de técnicas de análise onde é considerada a relevância do espaço geográfico na ocorrência de determinado fenômeno, ou sua influencia e relação na determinação da doença.

Na área da saúde, os sistemas de informações geográficas (SIG) têm se tornado ferramentas de grande utilidade (Barcellos, Ramalho, Gracie et al, 2008). Ainda que a análise da distribuição espacial das doenças seja de interesse da epidemiologia há longo tempo, só recentemente começou a ser utilizada de forma sistemática, em virtude de avanços nos recursos computacionais, especialmente das técnicas de geoprocessamento, que se tornou um campo amplo e fértil para a investigação epidemiológica sobre o papel do espaço na produção e difusão de doenças (Medronho, Werneck, 2005).

De acordo com Carvalho e Santos (2005), desde o final da década de 80 vem sendo discutido e adotado diversas abordagens, onde a localização espacial e os SIG têm papel destacado, embora, segundo os autores, no início, estes estudos estivessem ocorrendo em sentido contrário aos modelos analíticos vigentes na epidemiologia, baseado em abordagens estritamente individuais na busca por fatores de risco para doenças crônicas, e que em poucos anos operou-se um importante resgate do papel do ambiente sociocultural na determinação das doenças e, relacionado a isso, o acesso aos recursos e equipamentos de saúde.

Câmara et al (2004) referem que compreender a distribuição espacial de dados oriundos de fenômenos ocorridos no espaço constitui hoje em um desafio para a

elucidação de questões centrais em diversas áreas do conhecimento, como a saúde.

2.7 DTN e a fortificação de alimentos

O ácido fólico, folato ou vitamina B9 é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B, considerado nutriente essencial, pois não é sintetizado pelo organismo humano. Assim, depende-se totalmente de fontes externas, alimentação ou da síntese realizada por algumas bactérias da microbiota intestinal (Cortés et al, 2000; González González, Garcia Carballo, 2003; Eichholzer, Zimmermann, 2006; Mafra, Cozzolino, 2010; Crider et al, 2011). O ácido fólico tem papel fundamental no processo de multiplicação celular. O folato interfere com o aumento do volume dos eritrócitos, o alargamento do útero e o crescimento da placenta e do feto. Atua como coenzima no metabolismo de aminoácidos, síntese de purinas e pirimidinas e dos ácidos nucleicos, DNA e RNA, sendo vital para a divisão celular e síntese proteica, sendo essencial na embriogênese (Northrup, Volcik, 2000; Cortés et al, 2000; Fonseca et al, 2003; Lima Diniz, Souza, 2009; Mafra, Cozzolino, 2010; Bailey et al, 2015). O folato é amplamente encontrado nos alimentos e quantidades apreciáveis estão presentes no fígado, em vegetais de folha verde (espinafre, brócolis, couve), nas leguminosas (feijão, lentilha, grão de bico) e algumas frutas, destacando-se as cítricas. Entretanto, as formas naturais de ácido fólico presente nos alimentos são suscetíveis à destruição no processo de cozimento, o que resulta em baixos níveis de ingestão (Acuña et al 1999; Bailey, 1995; Cortés et al, 2000; Fonseca et al, 2003; Pereira, 2007; Mafra, Cozzolino, 2010).

A deficiência de ácido fólico pode ocorrer por diferentes causas, entre elas pelo baixo consumo de alimentos fontes dessa vitamina, problemas de absorção e alterações em sua utilização. Situações como alcoolismo, tabagismo, uso crônico de contraceptivos hormonais orais, doenças intestinais e o uso de alguns medicamentos como anticonvulsivantes, diuréticos e antiglicemiantes também podem levar ao déficit de ácido fólico (Cortés et al, 2000; Scholl, Johnson, 2000; González González, Garcia Carballo, 2003; Nasser et al, 2005; Eichholzer, Zimmermann, 2006; Mafra, Cozzolino, 2010).

Já no início dos anos 80 estudos sugeriam que a suplementação de ácido fólico no período periconcepcional reduzia o risco de recorrência de DTN (Smithells et al,

1981). Não muito tempo depois, isso foi confirmado pelo Medical Research Council (MRC) em estudo com ácido fólico (MRC, 1991). Sendo assim, a deficiência de ácido fólico é fator de risco para os defeitos de tubo neural (López-Camelo et al, 2005; De Wals et al, 2007). A suplementação de ácido fólico durante o período periconcepcional reduz substancialmente o risco de defeitos do tubo neural (Eichholzer, Zimmermann, 2006).

O interesse científico pelo ácido fólico teve início há décadas atrás. Em 1976 esse interesse foi ampliado, pois Smithells et al (1976) foram capazes de vincular a deficiência de ácido fólico e outras vitaminas com os DTN. Em 1980 ele publicou um ensaio clínico não randomizado sobre suplementação de vitaminas para mulheres que tinham tido um ou mais bebês com DTN. Os resultados encontrados por ele evidenciaram que a taxa de recorrência dos defeitos foi de 5% no grupo que não foi suplementado. Já no grupo suplementado essa taxa foi de 0,6% (Smithells et al, 1980).

Tendo em vista a importância do ácido fólico na prevenção de defeitos do tubo neural muitas organizações de saúde passaram a recomendar o uso diário de 0,4mg de ácido fólico para as mulheres em idade reprodutiva, no intuito de prevenir os DTN e dose de 4mg para aquelas que já tiveram filhos com DTN, com vistas à redução do risco de recorrência. Com o consumo de ácido fólico ao menos um mês antes da concepção, e nos primeiros dias de gravidez, 50 a 70% dos DTN poderiam ser prevenidos (Christianson et al, 2006; Global Report, 2009; Center for Disease Control, 2010).

Além da suplementação, outras estratégias podem ser adotadas para aumentar a ingestão de ácido fólico e prevenir os defeitos, entre elas, a diversificação dietética e fortificação de alimentos (Acuña et al, 1999; Eichholzer, Zimmermann, 2006; De Wals et al, 2007; Alasfoor et al, 2010).

A eficácia dessas abordagens depende de muitos fatores que variam de acordo com a população e cultura. Melhorar os níveis de ácido fólico naturalmente através do consumo alimentar seria difícil, pois demandaria um acréscimo muito grande na quantidade de consumo de determinados alimentos, para que fossem produzidos níveis aceitáveis. Outro aspecto relacionado ao aumento dos níveis de ácido fólico é que a população-alvo seria de mulheres com intenção de engravidar, e seria difícil atingir apenas este grupo, visto que muitas mulheres acabam tendo uma gravidez não planejada (Acuña et al, 1999).

Muitos estudos mostram essa dificuldade em atingir o grupo de mulheres em idade reprodutiva para a realização da suplementação, visto que em muitos casos não há o planejamento familiar. Estudo conduzido no Mato Grosso com mães de crianças e adolescentes portadoras de espinha bífida, verificou que na população estudada 78% das gestações não foram planejadas (Gaiva et al, 2011). Pesquisa realizada no Rio Grande do Sul com 2.557 gestantes atendidas em maternidades e hospitais verificou que 65% não planejaram a gravidez (Prietsch et al, 2011). Estudo conduzido por Borges et al (2011) com mulheres que procuraram unidades básicas de saúde na cidade de Marília-SP verificou que do total, 66,6% não planejaram a gestação.

No contexto nacional, foi realizada a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde, realizada em 2006, evidenciou que aproximadamente 54% dos nascimentos ocorridos no país após janeiro de 2001 não foram planejados para aquele momento e 18% não foram sequer desejados (Ministério da Saúde, 2008). Posteriormente, foi realizada a pesquisa “Nascer no Brasil: Inquérito Nacional sobre Parto e Nascimento”. A população estudada incluiu 23.940 mulheres, que foram ouvidas em maternidades que prestavam serviços mistos, públicos e privados. De acordo com o inquérito, 55,4% das mulheres referiram não terem planejado a gravidez (Viellas et al, 2014).

Dentre todas as mulheres em idade reprodutiva, uma proporção significativa tem ingestão insuficiente de ácido fólico na dieta e não usa suplemento ou ingere alimentos fortificados (Scholl, Johnson, 2000). Em muitos países, incluindo o Brasil, a atenção voltou-se para o desenvolvimento de uma estratégia que aumentasse a ingestão de ácido fólico. Considerando que, mesmo em países desenvolvidos, aproximadamente 50% das gestações não são planejadas e que 90 a 95% dos casos de DTN ocorrem em casais de baixo risco. Programas de fortificação de grãos e farináceos são adotados como ação preventiva em saúde pública em diversas partes do mundo (Lima, Diniz, Souza , 2009).

Nesse contexto que o Ministério da Saúde instituiu a fortificação compulsória das farinhas (Brasil, 2002). A legislação começou a vigorar efetivamente a partir de julho de 2004, período em que todas as farinhas de trigo e milho passaram a ser obrigatoriamente fortificadas com 4,2mg de ferro e 150µg de ácido fólico a cada 100 gramas de farinha. Essa medida foi instituída por sua vantagem em não modificar os hábitos alimentares da população e por se tratar de alimentos básicos da população brasileira, inclusive integrando a cesta básica.

Ressalta-se que as farinhas de trigo e milho foram escolhidas para a fortificação, por atender a todos requisitos exigidos: alimentos consumidos pela maioria da população; pequena variação do consumo por pessoa; não ocorrem alterações em suas características organolépticas (sabor, cheiro e de aceitabilidade do produto); nutrientes biodisponíveis no alimento; e os processos de fortificação são economicamente viáveis. Em 2009 foi publicada a Portaria nº 1793 (11 de agosto de 2009) no intuito de monitorar a efetividade da fortificação das farinhas. O Ministério da Saúde instituiu a Comissão Interinstitucional para Implementação, Acompanhamento e Monitoramento das Ações de Fortificação de Farinhas de Trigo, de Milho e de seus Subprodutos. Esta comissão tem dentre suas atribuições estabelecer estratégias de informação, comunicação, educação e mobilização social com vistas à redução da prevalência de anemia e de defeitos do tubo neural.

A fortificação de alimentos refere-se a adição de micronutrientes à alimentos processados. A medida é aplicável quando o acesso e a disponibilidade de alimentos são limitados e, portanto, não há oferta de nutrientes em níveis adequados na dieta associado ao nível de carência nutricional da população. Em muitas situações esta estratégia pode elevar a médio e longo prazo as concentrações séricas de micronutrientes na população, a um custo razoável. Desde que os benefícios sejam potencialmente amplos, a fortificação de alimentos pode ser uma intervenção custo-efetiva importante à saúde coletiva. No entanto, um requisito óbvio é que o alimento fortificado tem de ser consumido na quantidade adequada por uma grande proporção de indivíduos da população-alvo. É também necessário ter facilidade de acesso ao produto fortificado, uso de fortificantes que sejam bem absorvidos e que não afetam as propriedades sensoriais dos alimentos (Allen et al, 2006).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, existem três tipos de fortificação. A universal onde a adição de micronutrientes é feita em alimentos consumidos pela maioria da população, regulamentada pelo governo. A fortificação voluntária, de iniciativa das empresas de alimentos, por fim, a fortificação direcionada, que consiste na fortificação de alimentos que são consumidos por grupos específicos (Allen et al, 2006).

Historicamente, a fortificação ocorreu com a adição de ferro e algumas vitaminas do complexo B, anos mais tarde iniciou-se o uso do ácido fólico (Zimmerman, 2011). Os itens alimentares adequados a serem fortificados com ácido

fólico dependem dos hábitos alimentares da população, de logística do processo de fortificação, e das relações químicas entre o ácido fólico e do produto alimentar a ser fortificado (Acuña et al, 1999).

Oman foi o primeiro país a realizar em escala nacional a fortificação de farinhas com ácido fólico para prevenir defeitos congênitos em 1996. No mesmo ano, os Estados Unidos e Canadá começaram a adicionar ácido fólico à farinha, embora a cobertura nacional tenha sido atingida apenas no final de 1997 (Alasfoor et al, 2010).

De acordo com a Food Fortification Initiative (2014) atualmente, 83 países exigem a fortificação de farinhas com ferro e ácido fólico, exceto Austrália onde o ferro não é incluído e países como Congo, Nigéria, Venezuela, Reino Unido, e as Filipinas, que não incluem o ácido fólico (Figura 1)

Figura 1. Países (83) que exigem a fortificação da farinha de trigo, de milho, e / ou de arroz. Fonte: Food Fortification Initiative, 2015

Após alguns anos de experiência com a fortificação de alimentos com ácido fólico os estudos mostram que é um método confiável para reduzir significativamente a incidência dos DTN (Zimmerman, 2011).

É difícil estimar quantos DTN podem ser evitados devido à fortificação das farinhas, considerando o fato de muitos países não possuírem um sistema de vigilância de defeitos congênitos, além do que, um número mínimo de DTN irá ocorrer mesmo quando a mãe consome a quantidade recomendada de ácido fólico, no momento apropriado e o número de gestações perdidas devido a um DTN frequentemente não estão disponíveis (Zimmerman, 2011).

A diminuição da incidência de DTN atribuíveis à fortificação varia, dependendo da quantidade de ácido fólico adicionado à farinha e a prevalência de DTN antes da fortificação (Zimmerman, 2011). Recomendações globais para a adição de ácido fólico à farinha de trigo foram publicadas em 2009, com níveis que variam de 1 a 5 mg/kg, de acordo com o país e os padrões de consumo (World Health Organization, 2009). O Quadro 2. apresenta os níveis de fortificação em alguns países com programa de fortificação compulsória.

Quadro 2. Níveis de fortificação com ácido fólico em países com programas de fortificação obrigatória

País	Dosagem de ácido fólico	Ano
Omã	500 µg/100 g	1996
Estados Unidos	140 µg/100 g	1998
Canadá	150 µg/100 g	1998
Costa Rica	180 µg/100 g	1998
Chile	220 µg/100g	2000
Brasil	150 µg/100 g	2002
África do Sul	150 µg/100 g	2003

Fonte: Adaptado de Crider et al, 2011.

Níveis máximos de ingestão de ácido fólico de 1mg/dia (1000µg/dia) foram propostos pelo Instituto de Medicina americano. Os EUA adotaram fortificação de 140µg/dia visando proporcionar ingestão média aproximada de 100µg/dia evitando a ingestão diária superior a 1 mg/dia em adultos (Almeida, Cardoso, 2010). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 2006) para a implementação de um programa de fortificação de alimentos deve-se determinar o estado nutricional da população (referente ao nutriente abordado), a escolha de um alimento adequado; bem como sua estabilidade e biodisponibilidade, deve-se realizar a fortificação regional ou nacional, por fim, deve-se conduzir um estudo para avaliar o programa.

Embora não exista um número preciso que indica a redução exata em todo o mundo da prevalência dos DTN após a introdução de fortificação obrigatória (Osterhues, Ali, 2013), vários estudos tem evidenciado a redução da prevalência dos DTN após a fortificação com ácido fólico e ferro (Quadro 3).

Quadro 3. Redução da prevalência de DTN após a fortificação de farinhas.

Referência	País	Prevalência de DTN pre-fortificação/1000 nascimentos	Prevalência de DTN pós-fortificação/1000 nascimentos	Percentual de redução na prevalência de DTN
Honein et al, 2001	Estados Unidos			
	Todos os DTN	0,53	0,46	19
Safdar et al, 2007*	Arábia Saudita			
	Todos os DTN	1,9	0,76	60
De Wals et al, 2007	Canadá			
	Espinha bífida	0,86	0,4	53
	Anencefalia	0,52	0,32	38
Sayed et al, 2008*	África do Sul			
	Espinha bífida	0,93	0,54	42
	Anencefalia	0,41	0,37	10
Lopez-Camelo et al, 2010*	Chile			
	Espinha bífida	1,02	0,46	55
	Anencefalia	0,63	0,37	41
Alasfoor et al, 2010	Oman			
	Espinha bífida	3,17	0,96	70
NTD Ascertainment Project, 2010*	Estados Unidos			
	Espinha bífida	0,5	0,35	30
	Anencefalia	0,26	0,18	31
Lopez-Camelo et al, 2010	Argentina			
	Espinha bífida	1,27	0,66	48
	Anencefalia	0,86	0,37	57
	Brasil			
Lopez-Camelo et al, 2010*	Anencefalia	1,12	0,69	38
Orioli et al, 2011	Espinha bífida	0,23	0,14	39
Barboza, Umaña, 2011*	Costa Rica			
	Espinha bífida	0,73	0,29	60
	Anencefalia	0,37	0,12	68
Abdollahi et al, 2011	Iran			
	Todos os DTN	3,16	2,19	31

* Estudos feitos em locais com programas de monitoramento

Observa-se que a redução atingiu valores elevados de até 70%. Nota-se que os estudos foram conduzidos em locais com programas de monitoramento o que pode evidenciar prevalências diferentes dos estudos realizados com toda a população.

López-Camelo (2010) realizou estudo em hospitais da América do Sul com programa de monitoramento de DTN e verificou que após a fortificação a prevalência dos defeitos reduziu em 50%. Assumindo uma prevalência anterior a fortificação de 1/1000 nascimentos e o número de nascimentos ao ano no país, o autor estimou que aproximadamente 1500 casos de DTN seriam prevenidos por ano no Brasil com a fortificação das farinhas. Nesse mesmo raciocínio, utilizando dados de estudo realizado por Orioli, et al, (2011) com informações nacionais de nascidos vivos antes e após a fortificação de alimentos, poderia estimar-se que mais de 2000 casos de DTN poderiam ser evitados com a fortificação, considerando prevalência anterior de 2/1000 e o número

de nascidos vivos no ano.

Dados do Centro de Controle de Doenças, dos Estados Unidos, mostram que entre 2004 e 2007, houve um acréscimo mundial da fortificação de grãos e farinhas de 18 para 27%. Estimando-se que cerca de 540 milhões de pessoas passaram a consumir alimentos fortificados. O número de neonatos cuja mãe teve acesso à farinha fortificada situa-se próximo dos 14 milhões. No entanto, mesmo com esse aumento em todo o mundo. A fortificação de alimentos com ácido fólico ainda não cobre dois terços da população mundial (CDC, 2008).

Tendo em vista as considerações apresentadas postulam-se algumas hipóteses operacionais:

- * A prevalência de DTN no Brasil diminuiu ao longo dos anos após a fortificação compulsória das farinhas de trigo e milho com ácido fólico.
- * Os DTN apresentam distribuição desigual no território nacional.

Objetivos

---

3 OBJETIVOS

- * Analisar a evolução da prevalência de doenças de DTN após a fortificação de farinhas de trigo e milho com ácido fólico no Brasil entre 2000 e 2010.
- * Identificar as variáveis do Sinasc associadas aos DTN (anencefalia, encefalocele, espinha bífida) antes e após a fortificação de farinhas com ácido fólico no Brasil (2001-2003 – 2008-2010)
- * Analisar a distribuição espacial de DTN nos estados brasileiros nos períodos (2001-2003) e pós-fortificação das farinhas (2008-2010) com ferro e ácido fólico

Método

---

4 MÉTODO

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo ecológico, transversal, de desenho misto. Segundo Medronho (2009) esse delineamento combina as características dos estudos exploratórios de múltiplos grupos (onde as taxas de uma doença entre diversas regiões são comparadas entre si, para identificar padrões espaciais do evento) e de séries temporais (onde se avalia a evolução das taxas da doença ao longo do tempo em uma determinada população geograficamente definida). A unidade de análise é uma população ou um grupo de pessoas, que geralmente pertence a uma área geográfica definida, como por exemplo, um país, um estado, uma cidade, um município ou um setor censitário.

Em geral procuram avaliar como o contexto social e ambiental pode afetar a saúde de grupos populacionais, podendo também ser adotados como meios de se avaliar a efetividade de intervenções em uma população (Medronho, 2009).

O presente estudo, que dá enfoque no contexto espacial, analisou a prevalência desses defeitos em momentos distintos, referentes à fortificação obrigatória das farinhas entre 2000-2010.

4.2 Local e população de estudo

O estudo foi desenvolvido com dados de todo o Brasil. A população de estudo foi composta pelos 12.992 casos de DTN (anencefalia, encefalocele e espinha bífida) entre 32.996.065 nascidos no período de 2000-2010. A prevalência de DTN foi calculada para cada 10.000 nascidos vivos. O Brasil é um país com extensão territorial de 8,5 milhões de km². Sua população em 2010 segundo o censo era de 190.732.694 habitantes (IBGE, 2010).

4.3 Coleta de dados

Os dados foram obtidos do Sinasc, do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus) do Ministério da Saúde.

O Sinasc foi implantado em 1990 e desde 1998 sua cobertura atinge 100% dos municípios brasileiros (Mello Jorge et al, 2007). O documento básico de alimentação do Sinasc é a Declaração de Nascido Vivo (DN), padronizada nacionalmente e distribuída pelo Ministério da Saúde. A DN passou por alterações sucessivas que modificaram ou

introduziram novas variáveis. Em 1999 foi incluído o campo 34 denominado "Malformações congênitas e/ou anomalia cromossômica". Desde então, existe a possibilidade de captação de dados sobre a ocorrência de defeitos congênitos no nascimento (Guerra et al 2008; Luquetti, Koifman, 2009; Orioli et al, 2011). A partir de 2011, com a nova versão da DN, essas informações passaram a constar no campo 6 e 41.

As informações do Sinasc têm sido objeto de vários estudos de avaliação, cobertura, qualidade e confiabilidade (Romero, Cunha, 2002; Mello Jorge et al, 2007; Frias et al, 2007; Guerra et al, 2008; Geremias et al, 2009; Silva et al, 2011). Estes estudos vêm mostrando a potencialidade do Sinasc como fonte de informação para pesquisas em saúde.

Analizou-se a qualidade do Sinasc através da incompletude do campo referente a anomalia congênita, ou seja, campos em branco e/ou ignorados (informação incompleta) para essa variável.

A classificação adotada foi proposta por Romero e Cunha (2007) ao avaliar a qualidade das variáveis do Sinasc nos estados brasileiros. Essa classificação estabelece que variáveis com percentuais inferiores a 5% de incompletude são classificadas como *excelente*, percentuais entre 5-10% *bom*, 10-20%, *regular*; de 20-50% *ruim* e acima de 50% *muito ruim*.

4.4 Variáveis de estudo

Variável dependente

A variável dependente é a presença de DTN, classificada de acordo com o capítulo X da 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID-10) no campo 34. Foram consideradas as seguintes anomalias e seus respectivos códigos: anencefalia (Q00.0), encefalocele (Q01.0, Q01.8, Q01.9) e espinha bífida (Q05.0, Q05.1, Q05.2, Q05.3, Q05.4, Q05.7, Q05.9, Q76.0).

Variáveis independentes

- * Período de fortificação;
- * Prevalência de DTN/10000 (Sinasc - 2000-2010)
- * Idade da mãe: agrupadas em < de 20 anos e ≥ 20 anos

- * Escolaridade da mãe: agrupadas em < 8 anos de estudo e ≥ 8 anos de estudo
- * Raça/cor: agrupadas em não branca e branca
- * Número de consultas de pré-natal: agrupadas em < 4 consultas, de 4 a 6 consultas e ≥ 7 consultas
- * Tipo de parto: agrupados em cesáreo e normal
- * Peso ao nascer: agrupados em $< 2500\text{g}$ e $\geq 2500\text{g}$
- * Apgar no 5º minuto: agrupados em < 8 e ≥ 8

4.5 Processamento e análise dos dados

A análise foi realizada utilizando-se os softwares Epi info versão 3.4 (CDC, 2007), Tabwin, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 17; Terraview versão 3.2.1 e o programa de análises estatísticas R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org>).

Os dados foram tabulados no Tabwin e exportados para análise no SPSS. Para o cálculo da prevalência de DTN no Brasil e estados, o total de casos foi dividido pelo total de nascidos vivos (NV) e então multiplicado por 10000.

A análise dos dados constou de algumas etapas. O nível de significância de todos os testes foi de 5%, ou seja, rejeita-se a hipótese nula quando o p-valor apresenta-se menor que 5% (Erro do tipo I).

A análise descritiva foi utilizada para descrever informações maternas, gestacionais e do nascimento. A associação entre a ocorrência de DTN e as variáveis independentes e foram analisadas por meio do qui-quadrado para as variáveis categóricas.

A tendência da prevalência de DTN no período de 2000 a 2010 foi analisada após a verificação dos pressupostos (independência, variância constante e normalidade) sendo então utilizado o modelo de regressão segmentada, que consiste em duas partes: uma linha inclinada ascendente ou descendente seguida de uma linha horizontal, onde seus pontos de interseção vão determinar o ponto de quebra, que seria o momento da intervenção. Este modelo é mais adequado para estimar parâmetros de crescimento, a equação do modelo de regressão segmentada descreve duas linhas de intersecção, ambas com inclinação diferente a zero (Robins, 1986). Na presença de resíduos

correlacionados realizou-se o algoritmo Cochrane Orcut. O nível descritivo adotado foi $p < 0,05$.

A distribuição espacial da prevalência de DTN no Brasil foi analisada para estados brasileiros por meio do Índice Global de Moran e Indicador Local de Associação Espacial.

O Índice de Moran fornece uma medida geral da associação espacial existente no conjunto dos dados. Seu valor varia de -1 a 1. Valores próximos de zero indicam a inexistência de autocorrelação espacial significativa entre a área e seus vizinhos. Valores positivos indicam autocorrelação espacial positiva, ou seja, a prevalência em uma área tende a ser semelhante às de seus vizinhos. Valores negativos para o índice, por sua vez, indicam autocorrelação negativa. A autocorrelação espacial é definida como a propriedade de variáveis aleatórias possuírem valores que são mais similares ou menos similares do que o esperado para pares de observações aleatoriamente associadas, em virtude de uma existente proximidade geográfica. O Indicador Local de Associação Espacial produz um valor específico para cada área, permitindo, assim, a identificação de agrupamentos com valores de incidência semelhantes (clusters), que foram demonstrados pelo mapa de espalhamento de Moran (Box Map). Esse mapa permitiu identificar áreas, cujos vizinhos apresentam prevalências semelhantes. Assim, o mapa de espalhamento foi construído por categorias, sendo possível duas classes de associação espacial positiva (Alto-Alto; Baixo-Baixo) e duas de associação espacial negativa (Alto-Baixo; Baixo-Alto) (Anselin 1996).

4.6 Aspectos éticos

Por tratar-se de estudo com dados secundados, banco de dados de acesso público disponibilizado pelo Ministério da Saúde, sem possibilidade de identificação de dados pessoais confidenciais, dispensa-se a aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, porém atende todas as normas para utilização ética das informações de acordo com a Resolução nº466 de 12/12/2012.

Resultados

---

5 RESULTADOS

5.1 Evolução da prevalência de DTN (anencefalia, encefalocele, espinha bífida) após a fortificação de farinhas de trigo e milho com ácido fólico no Brasil entre 2000 e 2010.

No período analisado verificou-se que ocorreram 12.992 casos de DTN, divididos em 5369 casos de espinha bífida, 5167 casos de anencefalia e 2456 casos de encefalocele. A população de nascidos vivos no período foi de 32.996.065 crianças. A prevalência global (2000-2010) dos DTN foi de 3,94 casos para cada 10000nv, anencefalia 1,56/10000nv, encefalocele 0,74/10000nv e espinha bífida 1,62/10000nv.

Analisando os anos de 2000 e 2010 verifica-se que o número de casos de DTN apresentou taxa de variação positiva de 17,32%. Em 2000 foram 3,26 casos/10000nv e em 2010, 4,28 casos/10000nv (Figura 2).

Figura 2. Evolução da prevalência de DTN no Brasil entre 2000-2010.
Fonte: Sinasc, Datasus.

Do total das malformações a espinha bífida é a mais representativa no componente total das DTN, sendo a que mais ocorre (41%), seguido da anencefalia (Figura 3).

Figura 3. Proporção de Espinha bífida, Anencefalia e Encefalocele nos DTN no Brasil entre 2000-2010. Fonte: Sinasc, Datasus.

Analisando a distribuição da prevalência das DTN ao longo dos anos, observa-se que em 2005 e 2006 ocorreu um declínio em relação aos anos anteriores (Figura 4).

Figura 4. Distribuição da prevalência dos DTN (anencefalia, encefalocele e espinha bífida) ao longo dos anos, Brasil. Fonte: Sinasc, 2000-2010.

A Tabela 1 apresenta a prevalência de DTN, anencefalia, encefalocele e espinha bífida nos estados brasileiros (Tabela 1)

Tabela 1. Prevalência de DTN, anencefalia, encefalocele e espinha bífida nos estados brasileiros, 2000-2010 (/10000nv)

	2000			2001			2002			2003			2004			2005			2006			2007			2008			2009			2010		
Estado	AN	EC	EB	AN	EC	EB	AN	EC	EB	AN	EC	EB	AN	EC	EB	AN	EC	EB	AN	EC	EB	AN	EC	EB	AN	EC	EB	AN	EC	EB	AN	EC	EB
Acre	0,66	0,66	0,66	1,34	0,67	0,00	0,00	0,63	1,26	1,25	0,00	0,63	3,62	0,60	0,00	0,57	0,57	0,57	0,61	0,00	0,00	0,62	1,85	0,00	1,67	0,00	0,00	1,18	0,59	1,18	1,21	0,00	0,61
Alagoas	0,46	0,15	1,22	1,47	0,59	1,33	1,71	0,62	1,40	1,27	0,16	1,11	0,84	0,17	1,52	0,49	0,33	2,97	1,22	0,87	0,35	1,22	0,52	0,52	0,52	1,38	0,52	0,90	0,54	2,16	1,29	0,37	1,66
Amapá	0,70	0,70	0,00	2,74	0,00	0,68	0,70	0,00	0,00	0,68	0,68	0,68	0,00	0,00	0,00	0,70	0,70	0,00	0,68	0,00	1,36	0,00	0,00	0,69	0,00	0,00	0,66	0,70	0,00	0,00	1,33	0,00	0,00
Amazonas	1,18	1,48	1,18	1,14	0,57	1,00	2,26	0,57	2,12	1,70	0,57	1,55	1,68	0,70	1,26	2,72	0,68	0,82	1,19	0,13	1,32	1,63	0,68	0,68	2,13	0,53	1,87	2,24	0,66	2,11	1,89	0,67	2,29
Bahia	0,63	1,13	0,46	0,81	1,23	0,47	1,18	1,69	0,34	1,21	1,63	0,92	0,90	1,28	0,73	1,34	1,82	0,61	1,00	1,36	1,23	0,95	1,32	1,27	1,53	2,03	1,62	1,75	2,30	1,24	1,18	1,98	1,32
Ceará	1,19	0,28	0,42	1,48	0,27	0,60	1,95	0,21	0,21	1,50	0,29	0,64	1,17	0,66	1,02	1,93	0,64	0,57	1,33	0,59	0,74	1,57	0,97	1,34	1,79	0,22	1,05	1,98	1,07	1,90	1,63	0,70	0,31
Distrito Federal	0,21	0,42	0,63	0,43	0,21	0,21	0,22	0,22	1,09	1,08	0,22	0,00	0,44	0,22	0,44	0,65	1,52	0,44	0,66	0,44	0,00	0,91	0,45	0,68	0,91	0,91	0,45	0,91	0,46	1,14	1,36	1,36	1,13
Espírito Santo	1,71	0,51	0,51	2,45	0,00	0,70	1,27	0,91	1,09	2,06	1,31	1,31	1,31	0,56	0,56	1,72	0,57	1,72	1,75	0,78	0,39	2,16	0,20	1,57	1,35	0,77	1,54	1,94	0,00	1,55	1,54	0,58	1,35
Goiás	0,84	0,74	0,74	1,18	0,32	0,97	1,28	0,64	1,28	1,30	0,98	1,19	0,99	0,33	1,64	1,53	0,44	1,31	1,37	0,46	1,14	2,23	0,59	1,41	1,72	0,46	1,83	1,49	0,34	1,37	1,49	0,23	1,03
Maranhão	0,50	0,60	0,40	0,74	0,46	0,37	0,93	0,17	0,42	0,63	0,31	0,55	0,47	0,16	0,71	0,69	0,31	0,61	0,70	0,23	0,47	1,57	0,24	0,24	0,78	0,16	0,47	0,65	0,08	0,65	1,00	0,25	0,92
Mato Grosso	3,03	0,81	0,81	1,68	0,63	1,68	1,05	0,21	1,47	1,24	0,82	1,03	1,17	0,39	2,34	2,10	0,19	1,14	0,81	1,21	1,82	1,69	0,63	1,06	0,80	0,00	1,81	2,48	1,03	1,86	1,02	0,20	2,04
Mato Grosso do Sul	1,73	0,49	0,25	0,50	0,50	0,00	1,50	0,00	0,75	1,78	0,51	1,53	0,96	0,72	0,72	1,21	0,48	0,48	1,27	0,25	1,27	0,78	0,26	1,04	1,46	0,73	1,94	0,50	0,25	0,99	1,50	0,50	1,50
Minas Gerais	1,43	0,43	1,06	1,64	0,84	1,37	1,55	1,02	1,30	1,30	0,84	2,32	1,51	1,26	1,94	1,48	1,33	1,69	1,35	0,86	1,16	1,27	0,66	1,39	1,53	0,73	1,26	1,42	0,95	1,19	1,49	0,67	1,72
Pará	1,19	0,32	0,63	1,11	0,15	1,41	1,40	0,59	0,81	1,59	0,62	0,83	1,40	0,42	1,12	1,44	0,41	1,17	1,20	0,40	1,13	1,60	0,27	1,73	1,45	0,33	1,06	1,68	0,63	1,05	2,13	0,64	2,06
Paraíba	2,09	1,22	0,35	1,54	0,15	0,46	1,87	0,16	0,47	1,72	0,31	1,25	1,93	0,80	1,61	1,24	1,87	0,78	3,15	1,00	1,16	1,18	0,34	1,51	2,10	0,48	1,13	3,00	0,33	1,83	2,21	0,68	2,39
Paraná	2,40	0,67	1,78	1,61	0,66	2,09	1,70	0,97	2,18	1,27	1,08	1,97	2,00	0,69	1,88	1,50	0,50	1,81	2,28	0,85	0,98	1,97	0,47	1,63	2,12	0,60	1,99	1,81	1,14	1,74	1,91	0,79	2,76
Pernambuco	2,08	0,55	0,92	2,56	0,91	2,32	2,31	0,83	2,63	1,38	0,92	1,98	2,07	0,53	3,21	1,71	0,59	1,38	1,71	0,75	1,78	2,24	0,70	1,89	2,00	0,83	2,14	1,97	1,06	2,82	1,76	0,88	2,64
Piauí	0,34	0,17	0,34	0,85	0,00	0,34	0,36	0,71	0,00	0,73	0,00	0,54	0,18	0,18	0,37	0,88	0,00	0,00	0,54	0,18	0,54	2,26	0,19	0,38	0,95	0,38	0,76	0,98	0,00	1,18	0,81	0,40	1,01
Rio de Janeiro	1,31	0,85	1,39	2,23	0,41	0,74	1,42	0,95	1,55	1,89	0,65	2,28	1,65	0,96	2,13	1,43	0,67	1,61	1,79	0,50	1,74	1,71	0,65	2,35	1,81	0,56	1,95	1,29	0,88	1,89	1,49	0,51	2,37
Rio Grande do Norte	2,13	0,00	0,53	3,18	1,31	0,93	2,44	0,56	1,50	2,87	0,19	2,87	3,35	0,59	3,54	1,91	0,38	1,53	2,70	0,42	2,49	3,33	0,62	1,46	3,21	0,40	1,20	1,63	0,20	0,82	2,10	0,00	0,84
Rio Grande do Sul	1,24	0,74	2,04	1,87	0,93	2,86	1,74	1,55	2,13	1,74	0,87	2,41	1,63	1,37	2,09	2,17	0,68	1,77	1,27	0,99	2,76	1,35	0,37	1,87	0,74	0,37	2,07	1,27	0,15	1,65	1,13	0,30	2,70
Rondônia	0,96	0,32	0,32	1,77	0,71	0,35	3,08	0,68	1,71	3,12	1,04	0,35	1,73	0,69	0,35	1,42	0,36	0,36	0,80	0,40	1,20	1,74	0,43	0,87	3,73	0,75	0,75	2,68	0,38	4,22	3,87	0,77	1,16
Roraima	0,00	0,00	0,00	2,08	0,00	1,04	0,00	0,00	1,11	0,98	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,03	2,09	0,00	0,00	1,04	0,00	0,00	0,99	0,99	0,00	5,17	1,03	1,03	2,05	0,00	2,05
Santa Catarina	2,95	3,59	0,53	3,29	4,43	0,68	3,27	4,55	1,40	2,40	4,09	1,08	2,46	3,04	1,99	1,18	2,13	0,95	1,43	1,66	1,43	2,20	2,56	1,83	1,88	2,35	1,06	1,56	2,16	1,44	2,95	3,78	2,25
São Paulo	1,35	0,38	2,38	1,94	0,36	3,37	1,81	0,42	3,26	1,83	0,70	3,49	2,01	0,53	4,09	1,42	0,36	2,63	1,51	0,46	1,56	1,33	0,60	2,02	1,51	0,42	1,86	1,99	1,00	1,90	1,56	0,72	2,28
Sergipe	0,98	0,00	0,00	1,76	0,25	3,76	1,89	0,00	1,08	2,44	0,27	1,08	3,07	0,56	2,79	2,14	0,00	2,41	4,32	0,27	2,97	2,23	0,28	1,40	2,73	0,27	3,28	0,85	0,57	2,28	2,06	1,76	1,76
Tocantins	1,91	0,00	0,76	1,48	0,74	0,00	1,90	0,00	0,38	2,69	1,15	1,15	1,95	0,78	1,17	1,14	0,38	0,38	1,54	0,38	1,15	2,80	0,00	2,00	2,33	0,39	1,17	2,41	0,00	0,40	1,23	0,82	1,23
Brasil	1,38	0,65	1,23	1,70	0,67	1,62	1,64	0,83	1,65	1,58	0,84	1,88	1,58	0,78	2,10	1,47	0,73	1,51	1,47	0,67	1,34	1,56	0,66	1,54	1,59	0,67	1,54	1,67	0,89	1,63	1,60	0,81	1,88

Observa-se prevalências mais altas de anencefalia e encefalocele em Santa Catarina. Rio Grande do Norte apresenta valores mais elevados de anencefalia. Rio Grande do Sul e São Paulo apresentam prevalências de espinha bífida que se sobressaem aos outros estados (

Consirando que o campo 34, referente à anomalia congênita foi incluído na DN em 1999, analisou-se a incompletude dessa variável no Sinasc. Observe que em 2000 a qualidade do Sinasc em todos os estados foi *muito ruim* (Tabela 2). A avaliação segundo estados brasileiros mostra que estados do Amazonas, Bahia, Ceará, Minas Gerais, Goiás, Rio de Janeiro e Distrito Federal ainda podem melhorar a completude dos dados em relação ao preenchimento do campo referente às anomalias (Apêndice A).

Avaliando-se a anencefalia, verifica-se que comparando os anos de 2000 e 2010 ocorreu um aumento de 3,63% nos casos da doença. Para a encefalocele esse crescimento representou 10% e no caso da espinha bífida foi de 36,55%.

Tabela 2 Qualidade do Sinasc (variável anomia congênita) no Brasil entre 2000-2010.

Qualidade	Excelente		Bom		Regular		Ruim		Muito ruim	
Ano	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
2000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	28	100,00
2001	11	39,29	6	21,43	9	32,14	2	7,14	0	0,00
2002	14	50,00	5	17,86	9	32,14	0	0,00	0	0,00
2003	16	57,14	7	25,00	4	14,29	1	3,57	0	0,00
2004	16	57,14	6	21,43	5	17,86	1	3,57	0	0,00
2005	16	57,14	7	25,00	4	14,29	1	3,57	0	0,00
2006	21	75,00	4	14,29	2	7,14	1	3,57	0	0,00
2007	20	71,43	6	21,43	2	7,14	0	0,00	0	0,00
2008	23	82,14	3	10,71	2	7,14	0	0,00	0	0,00
2009	20	71,43	6	21,43	2	7,14	0	0,00	0	0,00
2010	21	75,00	6	21,43	1	3,57	0	0,00	0	0,00
Excelente (menor de 5%), bom (5 a 10%), regular (10 a 20%), ruim (20 a 50%) e muito ruim (50% ou mais)										

Tendo em vista essa dificuldade com o ano 2000, retirando-se esse período, verificou-se então que o percentual de variação apresentou aumento para encefalocele de 10,53%, espinha bífida 6,32% e anencefalia apresentou declínio percentual de 13,61% entre os dois anos.

Para compreender melhor a evolução dos DTN é preciso observar seu comportamento ao longo de vários anos. Na análise da tendência, dados não significativos estatisticamente foram omitidos. Foi identificado um comportamento bastante comum em vários estados brasileiros composto por três segmentos: um

crescimento, seguido de queda e posterior tendência de aumento. A Figura 5 apresenta os dois estados (SC e SP) que apresentaram algum tipo de tendência significativa (Figura 5).

Figura 5. Evolução na tendência de DTN em Santa Catarina e São Paulo, 2000-2010.

Santa Catarina no início do período analisado (2000) apresentava taxa de prevalência ajustada de 0,0877 casos/10000 nascidos vivos. Entre os anos de 2000 até 2005 verifica-se que a tendência de aumento nos casos foi bem sutil (0,0007 casos ao mês/10000nv) ($p=0,3365$). Com a fortificação das farinhas com ácido fólico observa-se que a taxa de prevalência ajustada, que era de 0,1325, reduziu significativamente para 0,0348/10000nv no período de implantação da fortificação ($p=0,0073$). Em seguida, a projeção do efeito da fortificação volta a aumentar em 0,0756/10000nv, embora esse aumento não tenha sido significativo ($p=0,8894$) (Tabela 3)

Identifica-se que em São Paulo, no início de janeiro de 2000, a taxa ajustada da prevalência de DTN era de 0,5281/10000nv. ($p=0,0005$). Entre os anos de 2000 a 2005 houve um crescimento, significativo estatisticamente, mensal nos casos de DTN de 0,0085/10000nv. Com a fortificação, ocorreu uma redução significativa nos casos de -0,5546/10000nv ($p=0,0078$). No entanto, após 2005 até 2010 a tendência volta a crescer, embora esse aumento discreto (0,0064/10000nv) não tenha sido estatisticamente

significativo ($p=0,2409$). No contexto geral, com a introdução da fortificação a taxa de prevalência que era de 1,0721/10000nv declinou para 0,5175/10000nv, resultado que pode ser observado pela estimativa significativa do b2 (Tabela 3).

Tabela 3. Estimativas, significativas, da tendência dos DTN, anencefalia, encefalocele e espinha bífida entre 2000-2010, Brasil.

Estado	Doença	β_0			β_1			β_2			β_3			Projeção	Projeção	Projeção efeito
		Estimativa	Erro padrão	p	Estimativa	Erro padrão	p	Estimativa	Erro padrão	p	Estimativa	Erro padrão	p	efeito antes intervenção	efeito intervenção	pós intervenção
SC	DTN	0,0877	0,0265	0,0009	0,0007	0,0007	0,3365	-0,0977	0,0364	0,0073	-0,0001	0,0010	0,8894	0,1325	0,0348	0,0756
SE	DTN	-0,0001	0,0015	0,9273	0,0000	0,0000	0,2980	-0,0040	0,0021	0,0566	0,0001	0,0001	0,0950	-0,0001	-0,0041	0,0027
SP	DTN	0,5281	0,1515	0,0005	0,0085	0,0041	0,0369	-0,5546	0,2085	0,0078	0,0064	0,0055	0,2409	1,0721	0,5175	1,5307
MG	EB	0,0937	0,0216	0,0000	0,0021	0,0006	0,0002	-0,1088	0,0297	0,0003	-0,0018	0,0008	0,0239	0,2281	0,1193	0,1397
PB	EB	0,0018	0,0349	0,9583	0,0020	0,0009	0,0346	-0,0724	0,0480	0,1317	0,0007	0,0013	0,5867	0,1298	0,1298	0,3134
PE	EB	0,1299	0,0352	0,0002	0,0027	0,0009	0,0038	-0,1730	0,0485	0,0004	-0,0005	0,0013	0,6880	0,3027	0,1297	0,2793
RJ	EB	0,0895	0,0278	0,0013	0,0024	0,0007	0,0014	-0,0768	0,0382	0,0445	-0,0014	0,0010	0,1527	0,2431	0,1663	0,2343
RN	EB	0,1277	0,0501	0,0109	0,0028	0,0013	0,0344	-0,0853	0,0690	0,2163	-0,0054	0,0018	0,0030	0,3069	0,3069	0,1301
SP	EB	4,2011	0,3218	0,0000	0,0417	0,0086	0,0000	-4,0514	0,4429	0,0000	-0,0288	0,0117	0,0135	6,8699	2,8185	3,6957
BR	EB	0,1264	0,0066	0,0000	0,0014	0,0002	0,0000	-0,0888	0,0091	0,0000	-0,0005	0,0002	0,0410	0,2160	0,1272	0,1884
SC	EC	0,0877	0,0265	0,0009	0,0007	0,0007	0,3365	-0,0977	0,0364	0,0073	-0,0001	0,0010	0,8894	0,1325	0,0348	0,0756
SE	EC	-0,0001	0,0015	0,9273	0,0000	0,0000	0,2980	-0,0040	0,0021	0,0566	0,0001	0,0001	0,0950	-0,0001	-0,0041	0,0027
SP	EC	0,5281	0,1515	0,0005	0,0085	0,0041	0,0369	-0,5546	0,2085	0,0078	0,0064	0,0055	0,2409	1,0721	0,5175	1,5307
AC	AN	0,0074	0,0747	0,9209	0,0040	0,0020	0,0432	-0,2500	0,1028	0,0150	-0,0018	0,0027	0,5170	0,2634	0,0134	0,1630
SC	AN	0,3496	0,0508	0,0000	-0,0022	0,0014	0,0995	-0,0956	0,0700	0,1720	0,0045	0,0018	0,0142	0,2088	0,2088	0,3652
SE	AN	0,0055	0,0044	0,2100	0,0002	0,0001	0,0682	0,0017	0,0060	0,7763	-0,0004	0,0002	0,0126	0,0183	0,0183	0,0047
SP	AN	2,5121	0,2518	0,0000	0,0142	0,0067	0,0344	-1,3368	0,3465	0,0001	0,0004	0,0091	0,9645	3,4209	2,0841	3,0769

Em relação à EB (Figura 6) é possível observar no estado de Minas Gerais que no início do período entre 2000-2005 houve uma discreta estimativa de crescimento mensal de $0,0021/10000\text{nv}$ ($p=0,0002$). Com a fortificação houve redução significativa mensal de $-0,1088/10000\text{nv}$ ($p=0,0003$). Verifica-se pela linha de tendência que após a intervenção, entre 2005-2010 a tendência apresentou sutil crescimento significativo com aumento mensal de $0,0018/10000\text{nv}$ (Tabela 3)

A projeção do efeito permite visualizar que a taxa de prevalência que era de 0,2281 antes da fortificação apresentou declínio significativo, para 0,1193 e depois a tendência de crescimento volta a aparecer ($p=0,0239$).

Na Paraíba, em janeiro de 2000 (Figura 6), a taxa de prevalência de EB ajustada era $0,0018/10000\text{nv}$. Entre 2000 a 2005, houve uma tendência de crescimento mensal muito discreta de $0,0020/10000\text{nv}$ ($p=0,0346$). Com a introdução do ácido fólico, em 2005, a taxa de prevalência ajustada manteve-se constante e após esse período entre 2005-2010 observou-se pequena tendência de aumento embora essa não tenha sido significativa (Tabela 3).

No estado de Pernambuco em 2000, a taxa de prevalência de EB ajustada era $0,1299/10000\text{nv}$ e até 2005 apresentou crescimento mensal de $0,0027/10000\text{nv}$ ao mês ($p=0,0038$). Após a fortificação houve declínio mensal de $-0,1730/10000\text{nv}$ ($p=0,0004$). Depois do início da fortificação a prevalência estimada, em 2005, passou de 0,1297 para $0,2793/10000\text{nv}$ ($p=0,6880$) em dezembro de 2010.

No Rio de Janeiro, em 2000, a taxa de prevalência de EB ajustada era 0,895 casos em 10000 nv. No período de 2000 a 2005, houve uma tendência de crescimento, estatisticamente significativa, de 0,0024 ao mês/10000. Com a fortificação com ácido fólico, em 2005, a prevalência estimada, a qual era 0,2431 (no início de 2000) foi reduzida para $0,1663/10000\text{nv}$, em 2005 ($p=0,0445$). Entretanto, no período de 2005 a 2010, ocorreu novamente uma tendência de crescimento ($0,0014/10000\text{nv}$) que não foi significativa estatisticamente.

No Rio Grande do Norte, a taxa de prevalência de EB ajustada era $0,1277/10000\text{nv}$. Entre 2000 a 2005, houve pequena tendência de crescimento mensal de $0,028/10000$ ($p=0,0344$). Verificou-se que entre após a introdução da fortificação ocorreu uma redução de $-0,0853/10000\text{nv}$, resultado que não foi significativo. No entanto entre 2005-2010, esse declínio mostrou-se significativo, tendo redução mensal de $-0,0054/10000\text{nv}$, ou seja a prevalência estimada em 2005, que era de $0,3069/10000\text{nv}$ passou para $0,1301/10000\text{nv}$ em dezembro de 2010. Isto pode ser verificado pela estimativa estatisticamente significativa do parâmetro diferença na inclinação do modelo linear, b_3 , apresentado na Tabela 3 ($p=0,0030$).

Observe na Tabela 3 e Figura 6, que em São Paulo, janeiro de 2000, a taxa de prevalência

de EB era 4,2011/10000nv De 2000 até 2005 a doença apresentou crescimento mensal de 0,0417/10000 ($p=0,0000$). Com o início da fortificação, ocorreu uma redução significativa de - 4,0514/10000. Depois, entre 2005-2010 há um novo crescimento, também significativo de 0,0288/10000nv. Isso reflete na tendência da prevalência estimada, que era em 2,8185/10000nv (2005) e passou em 2010 para 3,6957/10000 ($p=0,0135$).

Figura 6. Evolução na tendência de espinha bífida Minas Gerais, Paraíba, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte e São Paulo, 2000-2010.

Em relação à encefalocele, apenas os estados de Santa Catarina e São Paulo apresentaram estimativas significativas. Verifica-se na Tabela 3 e Figura 7 em Santa Catarina, que no início de 2000, a taxa de prevalência, de EC, ajustada era 0,0877/10000 nv. Entre os anos de 2000 a 2005 houve uma estabilização. Após o início da fortificação, ocorreu uma redução de -0,0977casos/10000nv ($p=0,0073$). Após esse período, ocorre um discreto aumento que não é significativo ($p=0,8894$).

Em São Paulo, janeiro de 2000, a taxa de prevalência de EC ajustada foi de 0,5281/10000nv. No período de 2000 a 2005, houve uma tendência de crescimento, estatisticamente significativa, de 0,0085 ao mês/10000 ($p=0,0369$). Com a introdução da fortificação, em 2005, a estimativa da prevalência, a qual era 1,07, foi reduzida para 0,51/10000nv, declínio mensal de -0,5546/10000nv. Entretanto, após 2005, ocorreu novamente uma tendência de crescimento, embora essa não tenha sido significativa.

Figura 7. Evolução na tendência da encefalocele em Santa Catarina e São Paulo, 2000-2010.

Ao analisar o comportamento da anencefalia no período estudado, verifica-se que os estados que apresentaram tendência significativa foram Acre, Santa Catarina, Sergipe e São Paulo (Figura 8).

Observe na Tabela 3 que no Acre no período de 2000 a 2005, há tendência de crescimento mensal muito sutil (0,0040/10000nv). Após a introdução da fortificação houve uma redução significativa de -0,025/10000nv. No período de 2005 a 2010 não foi possível observar tendência significativa.

Figura 8. Evolução na tendência da anencefalia no Acre, Santa Catarina, Sergipe e São Paulo, 2000-2010.

Em Santa Catarina, verifica-se (Figura 8) que embora seja possível visualizar um declínio nos casos de AN na época do início da fortificação. Essa redução não foi significativa. No entanto, após 2005 até 2010, ocorre uma tendência crescente de 0,0045casos/10000nv ($p=0,0142$), fato que pode na Tabela 3. Embora esta diferença na tendência tenha sido sutil, a prevalência estimada em dezembro de 2010, passou de 0,2088/10000nv (2005) para

0,3652/10000nv (2010).

No Sergipe, o início da fortificação não traz reduções significativas. Apenas a estimativa b3 (entre 2005-2010) mostra um declínio mensal significativo de 0,0004/10000nv ($p=0,0126$). Dessa forma a estimativa da prevalência no momento de início da fortificação passou de 0,0183/10000nv para 0,0047/10000nv em dezembro de 2010.

Em São Paulo, janeiro de 2000, a taxa de prevalência de AN ajustada era 2,51 casos em 10000 nv. No período de 2000 a 2005, houve uma tendência de crescimento, estatisticamente significativa, de 0,014 ao mês/10000. Com a introdução do ácido fólico, em 2005, a taxa de prevalência ajustada, a qual era 3,42 em abril, foi reduzida para 2,08 em maio para 10 000 nascidos vivos. Entretanto, no período de 2005 a 2010, ocorreu novamente uma tendência de crescimento, maior que a tendência no período anterior a intervenção. Isto pode ser verificado pela estimativa estatisticamente significativa do parâmetro diferença na inclinação do modelo linear, b3, apresentado na Tabela 3. Embora esta diferença na tendência tenha sido sutil (0,0004), após a intervenção, o aumento médio mensal na taxa de prevalência foi de 0.015, de modo que a prevalência estimada em dezembro de 2010 foi de 3,07 para cada 10.000 nascidos vivos.

5.2 Variáveis do Sinasc associadas aos DTN (anencefalia, encefalocele, espinha bífida) antes e após a fortificação de farinhas com ácido fólico no Brasil (2001-2003 – 2008-2010)

A Tabela 4 apresenta distribuição das variáveis do Sinasc (características maternas, de gestação e do recém-nascido) entre 2001-2003 (antes da fortificação) e entre 2008-2010 (após a introdução da fortificação). Em relação aos DTN observa-se que o risco relativo de ocorrência de DTN no período antes da fortificação foi maior que no período pós em todas as variáveis com exceção de sexo feminino que tinha um RR de 1,30 (IC:1,19-1,36) e passou para 1,21 (IC:1,13-1,30), cor branca que tinha um RR de 1,37 (IC:1,27-1,47) passando para 1,09 (IC:1,01-1,17) e parto cesáreo que passou de um risco relativo de 2,60 (IC:2,43-2,78) para 2,22 (IC: 2,09-2,43).

Tabela 4. Variáveis do Sinasc associadas à ocorrência de DTN no período anterior (2001-2003) e posterior (2008-2010) à fortificação de farinhas, Brasil.

Variáveis	2001-2003					2008-2010				
	DTN	NV	p	RR*	IC(95%)	DTN	NV	p	RR*	IC(95%)
Sexo										
Masc	1605	4616552		1		1516	4353907		1	
Fem	1949	4389258	<0,0001	1,30	1,19 - 1,36	1753	4142246	<0,0001	1,21	1,13 - 1,30
Apgar 1ºmin										
<8	2155	1537701	<0,0001	7,91	7,36 - 8,49	1966	1240138	<0,0001	8,7	8,11 - 9,34
≥8	1183	6678305		1		1257	6906079		1	
Apgar 5ºmin										
<8	1515	333851	<0,0001	19,64	18,34 - 21,03	1381	229260	<0,0001	26,2	24,42 - 28,09
≥8	1808	7825719		1		1831	7963893		1	
Peso ao nascer										
<2.500g	1559	727281	<0,0001	8,89	8,32 - 9,50	1495	717230	<0,0001	8,98	8,39 - 9,62
≥2.500g	1979	8210148		1		1816	7830070		1	
Cor/raça										
Branca	1977	4290173	<0,0001	1,37	1,27 - 1,47	1529	3868652	0,0132	1,09	1,01 - 1,17
Não branca	1247	3708971		1		1548	4282853		1	
Escolaridade materna										
Nenhuma	104	335767	0,0097	1,31	1,07 - 1,60	35	119253	0,1253	1,39	0,99 - 1,94
<8	1806	4585821	0,0676	1,03	0,96 - 1,10	1060	2986144	0,7929	1,15	1,07 - 1,24
≥8	1531	3751485		1		2167	5296454		1	
Estado civil										
Com companheiro	2146	5267883	0,0903	1,06	0,99 - 1,13	1198	3089701	0,9122	1,00	0,93 - 1,07
Sem companheiro	1355	3527533		1		2071	5362635		1	
Idade materna										
<20 anos	855	2040737	0,0510	1,08	1,00 - 1,16	642	1705063	0,6784	0,98	0,89 - 1,07
20-34 anos	2382	6150180		1		2299	5987910		1	
≥35 anos	339	803015	0,1457	1,09	0,97 - 1,22	371	870930	0,0674	1,10	0,99 - 1,23
Consultas pré-natal										
Nenhuma	124	337321	0,4357	1,01	0,89 - 1,21	84	164220	0,0133	1,55	1,24 - 1,93
<7	1713	4103382	0,0228	1,11	1,04 - 1,19	1516	3301466	0,0725	1,39	1,29 - 1,49
≥7	1612	4318292		1		1652	5002476		1	
Tipo de gestação										
Única	3476	8829974		1		3203	8389709		1	
Múltipla	93	164664	0,0006	1,43	1,17 - 1,76	107	167155	<0,0001	1,67	1,38 - 2,03
Tipo de parto										
Vaginal	1329	5450481		1		1008	4245546		1	
Cesáreo	2243	3533479	<0,0001	2,6	2,43 - 2,78	2304	4307937	<0,0001	2,22	2,09 - 2,43
Local de ocorrência do parto										
Hospital	3537	8714823	<0,0001	3,07	2,25 - 4,19	3289	8377853	<0,0001	3,18	2,11 - 4,79
Outro	40	302969		1		23	186373		1	

*Para variáveis com três categorias utilizou-se o OR

Os fatores associados à ocorrência de anencefalia são apresentados na Tabela 5. Verifica-se que as variáveis: sexo feminino, peso ao nascer e parto cesáreo apresentaram um risco relativo inferior no segundo triênio em relação ao primeiro. O sexo feminino apresentava um RR de 1,48 (IC: 1,33-1,64) e declinou para 1,29(IC: 1,16-1,44) no segundo triênio. Peso ao nascer apresentava RR de 31,9 (IC:28,37-35,87) passando para 29,21 (IC:25,94-32,91). A variável “parto cesáreo” apresentava um RR de 2,07 (IC: 1,87-2,30) e declinou no segundo triênio para 1,64 (IC:1,47-1,83).

Tabela 5. Variáveis do Sinasc associadas à ocorrência de anencefalia no período anterior (2001-2003) e posterior (2008-2010) à fortificação de farinhas, Brasil.

Variáveis	2001-2003					2008-2010				
	Anencefalia	NV	p	RR*	IC(95%)	Anencefalia	NV	p	RR*	IC(95%)
Sexo										
Masc	607	4616552		1		608	4353907		1	
Fem	857	4389258	<0,0001	1,48	1,33-1,64	750	4142246	<0,0001	1,29	1,16-1,44
Apgar 1ºmin										
<8	1220	1537701	<0,0001	50,91	41,67-62,19	1177	1240138	<0,0001	48,5	40,59-57,96
≥8	104	6678305		1		135	6906079		1	
Apgar 5ºmin										
<8	1094	333851	<0,0001	117,79	101,83-136,25	1040	229260	<0,0001	137,79	120,31-157,81
≥8	217	7825719		1		261	7963893		1	
Peso ao nascer										
<2.500g	1070	727281	<0,0001	31,9	28,37-35,87	997	717230	<0,0001	29,21	25,94-32,91
≥2.500g	378	8210148		1		372	7830070		1	
Cor/raça										
Branca	767	4290173	0,0050	1,17	1,04-1,30	604	3868652	0,9019	1,00	0,90-1,12
Não branca	567	3708971		1		663	4282853		1	
Escolaridade materna										
Nenhuma	56	335767	0,5868	1,09	0,82-1,43	16	119253	0,5909	0,85	0,51-1,39
<8	782	4585821	0,0516	1,11	1,00-1,24	488	2986144	0,5895	1,03	0,92-1,15
≥8	574	3751485		1		838	5296454		1	
Estado civil										
Com companheiro	871	5267883		1		469	3089701		1	
Sem companheiro	564	3527533	0,3528	1,03	0,93-1,14	882	5362635	0,1689	1,08	0,96-1,21
Idade materna										
<20 anos	374	2040737	0,0141	1,16	1,03-1,31	278	1705063	<0,0001	3,85	3,25-4,57
20-34 anos	969	6150180		1		953	5987910		1	
≥35 anos	129	803015	0,8729	1,01	0,84-1,22	139	870930	<0,0001	3,77	3,07-4,64
Consultas pré-natal										
Nenhuma	70	337321	<0,0001	1,64	1,27-2,09	48	164220	<0,0001	2,50	1,86-3,36
<7	808	4103382	<0,0001	1,55	1,39-1,72	706	3301466	<0,0001	1,83	1,64-2,04
≥7	548	4318292		1		584	5002476		1	
Tipo de gestação										
Única	1426	8829974		1		1325	8389709		1	
Múltipla	44	164664	<0,0001	1,65	1,22-2,23	44	167155	<0,0001	1,66	1,23-2,25
Tipo de parto										
Vaginal	627	5450481		1		514	4245546		1	
Cesáreo	844	3533479	<0,0001	2,07	1,87-2,30	856	4307937	<0,0001	1,64	1,47-1,83
Local de ocorrência do parto										
Hospital	1464	8714823	<0,0001	5,65	2,93-10,88	1365	8377853	<0,0001	6,07	2,52-14,61
Outro	9	302969		1		5	186373		1	

*Para variáveis com três categorias utilizou-se o OR

As informações relativas à encefalocele estão apresentadas na Tabela 6 traz as informações sobre encefalocele. Não foram observadas reduções nos risco de ocorrência da doença após a fortificação das farinhas com ácido fólico. Crianças do sexo feminino apresentam um risco, 1,3 vezes, maior de ter a doença do que crianças do sexo masculino. Crianças da cor/raça branca apresentaram no primeiro triênio um risco 1,34 vezes maior de ter a doença do que crianças não brancas.

Tabela 6. Variáveis do Sinasc associadas à ocorrência de encefalocele no período anterior (2001-2003) e posterior (2008-2010) à fortificação de farinhas, Brasil.

Variáveis	2001-2003					2008-2010				
	Encefalocele	NV	p	RR*	IC(95%)	Encefalocele	NV	p	RR*	IC(95%)
Sexo										
Masc	239	4616552		1		217	4353907		1	
Fem	313	4389258	0,0002	1,37	1,16-1,63	289	4142246	0,0002	1,39	1,17-1,66
Apgar 1ºmin										
<8	302	1537701	<0,0001	5,96	5,01-7,09	290	1240138	<0,0001	7,20	6,05-8,58
≥8	220	6678305		1		224	6906079		1	
Apgar 5ºmin										
<8	167	333851	<0,0001	11,05	9,19-13,28	175	229260	<0,0001	17,91	14,93-21,50
≥8	354	7825719		1		339	7963893		1	
Peso ao nascer										
<2.500g	180	727281	<0,0001	5,45	4,55-6,50	193	717230	<0,0001	6,44	5,39-7,69
≥2.500g	373	8210148		1		327	7830070		1	
Cor/raça										
Branca	314	4290173	0,0011	1,34	1,12-1,60	213	3868652	0,4254	1,08	0,90-1,29
Não branca	202	3708971		1		255	4282853		1	
Escolaridade materna										
Nenhuma	17	335767	0,5064	0,82	0,50-1,34	9	119253	0,7920	1,16	0,59-2,25
<8	287	4585821	0,8889	1,01	0,85-1,20	161	2986144	0,0566	0,83	0,68-1,00
≥8	231	3751485		1		344	5296454		1	
Estado civil										
Com companheiro	314	5267883		1		181	3089701		1	
Sem companheiro	231	3527533	0,2975	1,09	0,92-1,30	332	5362635	0,5807	1,05	0,88-1,26
Idade materna										
<20 anos	132	2040737				111	1705063	0,3244	1,12	0,90-1,38
20-34 anos	371	6150180		1		348	5987910		1	
≥35 anos	55	803015	0,9434	0,99	0,62-1,57	61	870930	0,2033	1,20	0,91-1,58
Consultas pré-natal										
Nenhuma	19	337321	0,5241	1,07	0,87-1,30	9	164220	0,9244	1,09	0,56-2,13
<7	282	4103382	0,4642	0,81	0,51-1,30	248	3301466	<0,0001	1,50	1,26-1,79
≥7	246	4318292		1		250	5002476		1	
Tipo de gestação										
Única	548	8829974		1		498	8389709		1	
Múltipla	10	164664	0,9283	1,02	0,54-1,90	21	167155	<0,0001	2,11	1,36-3,27
Tipo de parto										
Vaginal	229	5450481		1		142	4245546		1	
Cesáreo	329	3533479	<0,0001	2,21	1,87-2,62	378	4307937	<0,0001	2,62	2,16-3,18
Local de ocorrência do parto										
Hospital	545	8714823	0,2176	1,45	0,84-2,52	516	8377853	0,0404	2,86	1,07-7,67
Outro	13	302969		1		4	186373		1	

*Para variáveis com três categorias utilizou-se o OR

Para espinha bífida verificou-se que crianças da cor/raça branca apresentam um risco maior em relação às não brancas para espinha bífida. Comparando os dois triênios o risco mostrou-se menor no segundo triênio, passando de 1,62 (1,45-1,81) para 1,25 (1,12-1,39) (Tabela 7).

Escolaridade inferior a 8 anos de estudo mostrou-se associada à ocorrência da doença com risco de 1,2 (primeiro triênio) e 1,3 vezes maior (segundo triênio). A ausência de escolaridade mostrou risco mais elevado de 2,1 (primeiro triênio) e 2,2 (segundo triênio) vezes maior no primeiro e segundo triênio respectivamente. No primeiro triênio o fato da mulher não possuir companheiro mostrou um risco para doença de 1,14 vezes maior em relação as que

possuíam companheiro. Ainda no primeiro triênio, mulheres que tiveram menos de 7 consultas pré-natal apresentaram risco 1,25 vezes maior do que aquelas que tiveram mais de 7 consultas. As que não fizeram pré-natal apresentaram risco 1,85 vezes maior. No segundo triênio verificou-se que idade materna acima de 35 anos representou um risco superior em 1,17 vezes. Gestação múltipla mostrou-se associada à ocorrência da doença com risco de 1,3 (primeiro triênio) e 1,5 vezes maior (segundo triênio). Parto cesáreo também apresentou risco de 3,4 (primeiro triênio) e 2,9 (segundo triênio) vezes superior à ocorrência da doença. Partos ocorridos no hospital também se associaram a doença com RR de 2,9 e 2,2 vezes maior no primeiro e segundo triênio respectivamente (Tabela 7).

Tabela 7. Variáveis do Sinasc associadas à ocorrência de espinha bífida no período anterior (2001-2003) e posterior (2008-2010) à fortificação de farinhas, Brasil.

Variáveis	2001-2003					2008-2010				
	Espinha bífida	NV	p	RR*	IC(95%)	Espinha bífida	NV	p	RR*	IC(95%)
Sexo										
Masc	759	4616552		1		691	4353907		1	
Fem	779	4389258	0,1403	1,07	0,97-1,19	714	4142246	0,1282	1,08	0,97-1,20
Apgar 1ºmin										
<8	633	1537701	<0,0001	3,19	2,88-5,54	499	1240138	<0,0001	3,09	2,77-3,45
≥8	859	6678305		1		898	6906079		1	
Apgar 5ºmin										
<8	254	333851	<0,0001	4,81	4,20-5,50	166	229260	<0,0001	4,68	3,98-5,50
≥8	1237	7825719		1		1231	7963893		1	
Peso ao nascer										
<2.500g	309	727281	<0,0001	2,83	2,50-3,21	305	717230	<0,0001	2,98	2,62-3,38
≥2.500g	1228	8210148		1		1117	7830070		1	
Cor/raça										
Branca	896	4290173	<0,0001	1,62	1,45-1,81	712	3868652	<0,0001	1,25	1,12-1,39
Não branca	478	3708971		1		630	4282853		1	
Escolaridade materna										
Nenhuma	31	335767	<0,0001	2,12	1,47-3,03	10	119253	0,0137	2,22	1,19-4,16
<8	737	4585821	<0,0001	1,20	1,08-1,35	411	2986144	<0,0001	1,35	1,20-1,53
≥8	726	3751485		1		985	5296454		1	
Estado civil										
Com companheiro	961	5267883		1		548	3089701		1	
Sem companheiro	560	3527533	0,0095	1,14	1,03-1,27	857	5362635	0,0603	1,11	1,00-1,25
Idade materna										
<20 anos	349	2040737	0,9044	1,00	0,89-1,13	253	1705063	0,1056	0,89	0,77-1,02
20-34 anos	1042	6150180		1		998	5987910		1	
≥35 anos	155	803015	0,1414	1,13	0,96-1,34	171	870930	0,0526	1,17	1,00-1,38
Consultas pré-natal										
Nenhuma	35	337321	0,0005	1,85	1,31-2,56	27	164220	0,9440	1,00	0,68-1,47
<7	623	4103382	<0,0001	1,25	1,13-1,38	562	3301466	0,4799	1,04	0,93-1,15
≥7	818	4318292		1		818	5002476		1	
Tipo de gestação										
Única	1502	8829974		1		1380	8389709		1	
Múltipla	39	164664	0,0505	1,39	1,01-1,91	42	167155	0,0085	1,52	1,12-2,07
Tipo de parto										
Vaginal	473	5450481		1		352	4245546		1	
Cesáreo	1070	3533479	<0,0001	3,48	3,13-3,88	1070	4307937	<0,0001	2,99	2,65-3,37
Local de ocorrência do parto										
Hospital	1528	8714823	<0,0001	2,95	1,85-4,69	1408	8377853	0,0028	2,23	1,32-3,78
Outro	18	302969		1		14	186373		1	

*Para variáveis com três categorias utilizou-se o OR

5.3 Distribuição espacial de DTN nos estados brasileiros nos períodos pré (2001-2003) e pós-fortificação das farinhas (2008-2010) com ferro e ácido fólico

O estudo da distribuição espacial dos DTN é relevante para identificar se as doenças em questão se relacionam com o espaço, se são condicionadas a determinados estados ou regiões, ou seja, se existem padrões de distribuição espacial dessas doenças. Foram mapeadas as prevalências de DTN, anencefalia, encefalocele e espinha bífida em dois triênios, o primeiro antes da fortificação, entre 2001-2003 e o segundo após a introdução da fortificação entre 2008-2010. Optou-se por não incluir o ano 2000, em decorrência da incompletude da variável anomalia congênita, pois mais de 90% das informações não foram declaradas.

A prevalência de DTN aumentou no segundo triênio em 19 estados brasileiros. Dentre os estados onde a prevalência reduziu estão: Amapá, Rio Grande do Norte, Alagoas, Minas Gerais, Espírito Santo, Minas Gerais, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (Tabela 8).

Tabela 8. Distribuição da prevalência de DTN, Anencefalia, Encefalocele e Espinha bífida nos estados brasileiros em dois triênios 2001-2003 e 2008-2010.

Estado	Região	2001-2003				2008-2010			
		DTN	Anencefalia	Encefalocele	Espinha bífida	DTN	Anencefalia	Encefalocele	Espinha bífida
Acre	Norte	1,93	0,86	0,43	0,64	2,14	1,36	0,19	0,58
Alagoas	Nordeste	3,23	1,48	0,46	1,28	3,10	0,89	0,78	1,43
Amapá	Norte	2,07	1,38	0,23	0,46	0,90	0,68	0,00	0,23
Amazonas	Norte	3,83	1,70	0,57	1,56	4,80	2,09	0,62	2,09
Bahia	Nordeste	3,16	1,07	1,52	0,58	4,99	1,49	2,10	1,40
Ceará	Nordeste	2,38	1,64	0,25	0,49	3,55	1,80	0,66	1,09
Distrito Federal	Centro-Oeste	1,22	0,58	0,22	0,43	2,87	1,06	0,91	0,91
Espírito Santo	Sudeste	3,68	1,93	0,72	1,03	3,54	1,61	0,45	1,48
Goiás	Centro-Oeste	3,05	1,25	0,65	1,15	3,32	1,56	0,34	1,41
Maranhão	Nordeste	1,52	0,76	0,31	0,45	1,64	0,81	0,16	0,67
Mato Grosso	Centro-Oeste	3,27	1,32	0,56	1,39	3,74	1,43	0,41	1,90
Mato Grosso do Sul	Centro-Oeste	2,35	1,26	0,34	0,75	3,12	1,15	0,49	1,48
Minas Gerais	Sudeste	4,06	1,50	0,90	1,66	3,66	1,48	0,78	1,39
Pará	Norte	2,84	1,37	0,46	1,01	3,65	1,75	0,53	1,38
Paraíba	Nordeste	2,64	1,71	0,21	0,73	4,70	2,44	0,50	1,77
Paraná	Sul	4,51	1,53	0,90	2,08	4,95	1,95	0,84	2,17
Pernambuco	Nordeste	5,30	2,10	0,89	2,31	5,36	1,91	0,92	2,53
Piauí	Nordeste	1,18	0,65	0,24	0,29	2,16	0,91	0,26	0,98
Rio de Janeiro	Sudeste	4,03	1,85	0,66	1,51	4,25	1,53	0,65	2,07
Rio Grande do Norte	Nordeste	5,28	2,83	0,69	1,76	3,48	2,32	0,20	0,96
Rio Grande do Sul	Sul	5,38	1,78	1,12	2,47	3,46	1,04	0,27	2,14
Rondônia	Norte	4,29	2,67	0,81	0,81	6,10	3,43	0,64	2,03
Roraima	Norte	1,74	1,04	0,00	0,70	4,40	2,71	0,68	1,02
Santa Catarina	Sul	8,40	3,00	4,36	1,05	6,47	2,13	2,76	1,58
São Paulo	Sudeste	5,73	1,86	0,49	3,37	4,41	1,69	0,71	2,01
Sergipe	Nordeste	4,22	2,02	0,18	2,02	5,20	1,89	0,85	2,46
Tocantins	Norte	3,15	2,02	0,63	0,50	3,33	2,00	0,40	0,93
Brasil		4,14	1,64	0,78	1,72	4,09	1,62	0,79	1,68

*Prevalência para 10000nv

Verifica-se no mapa de DTN no primeiro triênio, a área mais escurecida localizava-se em parte do sudeste e mais ao sul do país, bem como em alguns estados do nordeste. Já no segundo

triênio o mapa torna-se um pouco mais homogêneo na faixa de prevalência entre 3,01-5,00/10000 nascidos vivos. Isso demonstra uma piora nos estados do Acre, Mato Grosso do Sul, Rondônia, Pará, Amapá, Piauí, Paraíba e Ceará (Figura 9).

Figura 9. Distribuição da prevalência de DTN nos estados brasileiros nos triênios 2001-2003 e 2008-2010.

Estados como Santa Catarina, Rondônia, Sergipe e Pernambuco mantiveram e/ou aumentaram suas prevalências acima de 5,00/10000 nascidos vivos.

Verifica-se que para anencefalia o panorama manteve-se de forma similar nos dois triênios. Verifica-se que a prevalência de anencefalia é alta, mas estados como Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Tocantins e Amapá apresentarem uma redução sendo possível observar uma melhora na ocorrência da doença. Já os estados do norte, Acre, Amazonas, Roraima e Rondônia apresentarem uma piora na prevalência, que se mostrou superior comparado ao primeiro triênio (Figura 10).

Figura 10. Distribuição da prevalência de anencefalia nos estados brasileiros nos triênios 2001-2003 e 2008-2010.

A encefalocele é uma doença de baixa prevalência. Analisando o primeiro triênio verifica-se que na maior parte dos estados brasileiros a ocorrência da doença não passou de 1,00/10000 nascidos vivos. Já em Santa Catarina a prevalência foi superior a 5,01/10000 nascidos vivos. Estados do Rio Grande do Sul e Bahia tiveram valores até 2,00/10000 nascidos vivos. No segundo triênio, Santa Catarina e Rio Grande do Sul apresentaram uma melhora na prevalência da doença, com sua redução. Contrário a isso, verificou-se que na Bahia a prevalência passou de 1,52/10000 nascidos vivos para 2,10/10000 nascidos vivos no mesmo período (Figura 11).

Figura 11. Distribuição da prevalência de encefalocele nos estados brasileiros nos triênios 2001-2003 e 2008-2010.

Nos mapas da espinha bífida é possível observar que os únicos estados onde foi possível visualizar uma redução na prevalência foram São Paulo e Rio Grande do Norte. Os demais, Amazonas, Rondônia, Roraima, Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro, Bahia, Ceará e Paraíba apresentaram aumento na prevalência no segundo triênio (Figura 12).

Figura 12. Distribuição da prevalência de espinha bífida nos estados brasileiros nos triênios 2001-2003 e 2008-2010.

Após a distribuição das proporções das doenças, foi realizado o Índice Global de Moran, que fornece uma medida geral de correlação espacial, para a análise foram feitas 99 permutações, levando em consideração o nível de significância de 5% (Tabela 8)

Tabela 9. Índice de Moran Global, Brasil 2001-2003;2008-2010.

Variável	Índice de Moran*
DTN 2001-2003	0,224
DTN 2008-2010	-0,035
Anencefalia 2001-2003	-0,002
Anencefalia 2008-2010	-0,027
Encefalocele 2001-2003	0,180
Encefalocele 2008-2010	-0,080
Espinha bífida 2001-2003	-0,072
Espinha bífida 2008-2010	-0,093

*Nível de significância de 5%

As variáveis, DTN 2001-2003 e encefalocele 2001-2003 tiveram os maiores valores do índice, sugerindo forte correlação espacial. As variáveis, DTN 2008-2010, anencefalia 2001-2003, anencefalia 2008-2010, encefalocele 2008-2010, espinha bífida 2001-2003 e espinha bífida 2008-2010, não apresentaram correlação com o espaço. Com estes resultados foi possível confirmar e visualizar em alguns mapas de distribuição das proporções, que as variáveis não apresentaram uma espacialização uniforme, ou seja, possuíam diferenciado padrão na distribuição.

Os mapas de *Moran* Local permitem a visualização de áreas de conglomerados que

apresentam padrões de associação no espaço, sempre considerando o nível de significância de 5%. A Figura 13 apresenta a distribuição dos DTN entre 2001-2003 e também 2008-2010. Verifica-se que em relação ao triênio 2001-2003 estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo (conglomerado na região sul e sudeste), Sergipe e Rio Grande do Norte apresentaram correlação espacial significativa do tipo alto-alto, ou seja, nessas regiões existem altas proporções dessas doenças com vizinhos em situação similar. A região nordeste apresenta uma área de transição onde ocorrem estados com baixas proporções das doenças com vizinhos que apresentam proporções mais elevadas, tratando-se de uma área do tipo Baixo-alto.

Figura 13. Distribuição dos DTN entre 2001-2003; 2008-2010 segundo Índice de *Moran* Local (LISA), Brasil, 2015.

Já entre o período de 2008-2010 existe uma mudança onde Rio Grande do Sul passa a apresentar uma tipologia Baixo-Alto com vizinhos do tipo Alto-alto. A área do tipo Alto-alto, que incluía Sergipe agora passa a incorporar a Bahia também, mostrando um aumento da proporção quando comparado ao primeiro triênio.

A Figura 14 apresenta o comportamento da anencefalia nos triênios. À esquerda (2001-2003) observa-se um conglomerado do tipo Alto-alto ao sul, incluindo Santa Catarina e Rio Grande do Sul, essa região apresentou melhora no segundo triênio (2008-2010) apresentando comportamento de área de transição, de elevadas proporções para baixas proporções (Santa Catarina) e no Rio Grande do Sul o estado já é classificado como tipo Baixo-baixo.

Ao norte do país observa-se que no segundo triênio ocorreu uma piora no panorama de ocorrência dessa doença. Os estados do Amazonas, Roraima, Pará representam locais de

prevalências mais elevadas com vizinhos em situação semelhante.

Figura 14. Distribuição da Anencefalia entre 2001-2003; 2008-2010 segundo Índice de Moran Local (LISA), Brasil, 2015.

A Figura 15 apresenta o padrão de distribuição espacial da encefalocele nos triênios. Observa-se que no primeiro triênio ocorre uma região de autocorrelação espacial do tipo Alto-alto ao sul que no segundo triênio passa por uma transição. No Rio Grande do Sul a autocorrelação é do tipo Baixo-alto e São Paulo, no sudeste passa a apresentar padrão do tipo Alto-alto.

Figura 15. Distribuição da Encefalocele entre 2001-2003; 2008-2010 segundo Índice de Moran Local (LISA), Brasil, 2015.

A Figura 16 apresenta a autocorrelação espacial da espinha bífida. Observa-se que ocorre

no primeiro triênio uma área conglomerada que abrange parte do sul e sudeste, ou seja, nessa área mais enegrecida ocorrem altas proporções da doença e as regiões adjacentes também apresentam proporções elevadas.

No segundo triênio as regiões de Rondônia e Mato Grosso, que previamente eram do tipo Baixo-baixo e Alto-baixo respectivamente, tornaram-se áreas de correlação do tipo Alto-alto, ou seja, próximo a essas regiões ocorrem proporções mais elevadas da doença.

Figura 16. Distribuição da Espinha bífida entre 2001-2003; 2008-2010 segundo Índice de Moran Local (LISA), Brasil, 2015.

Discussão

---

6 DISCUSSÃO

Ao avaliar a evolução da prevalência de DTN após a introdução do ácido fólico nas farinhas, foi possível verificar que no momento da fortificação a tendência mostrou declínio nos estados de Santa Catarina e São Paulo. Entretanto, após esse período o panorama tem uma nova vertente nos dois estados, que se mostra como um novo aumento na prevalência. Salienta-se que esse aumento não foi estatisticamente significativo no período analisado. A escolha do período foi devido à mudança que ocorreu na DN a partir de janeiro de 2011 pelo Ministério da Saúde. Por conseguinte, existem mudanças que dificultariam a comparação entre os anos.

Em relação à espinha bífida avaliando a tendência observa-se que quatro estados apresentaram reduções significativas, no período do início da fortificação (Minas Gerais, Pernambuco, Rio de Janeiro e São Paulo). Entretanto verificou-se que essa redução não se manteve. Após 2005 até o ano de 2010, todos esses estados começaram a ter um discreto aumento na prevalência, embora esse resultado tenha sido significativo apenas para Minas Gerais e São Paulo. Anencefalia apresentou declínio significativo com a fortificação compulsória nos estados do Acre e em São Paulo. Após a intervenção aumento não significativo foi observado nos dois estados. Santa Catarina e Sergipe não apresentaram redução na prevalência de DTN com a fortificação, mas a tendência da doença nesses estados foi crescente e significativa, embora se apresente de modo muito discreto. Já no caso da encefalocele, Santa Catarina e São Paulo tiveram pequena redução, significativa estatisticamente, após a introdução da farinha fortificada. Embora essa tendência não tenha permanecido após 2005.

Existem várias dificuldades para comparar estes dados brasileiros, de aumentos na prevalência de nascimentos com DTN, com os valores publicados na literatura em outros países. As dificuldades ocorrem devido a uma série de diferenças. Essas vão desde a legalidade da interrupção da gestação devido aos DTN, a dose de ácido fólico que é adotada na fortificação, quando foi o início da fortificação, forma em que ocorre a vigilância e monitoramento do programa e também no próprio registro e detecção dos DTN.

Com o diagnóstico pré-natal e a legalização do aborto em alguns países, mulheres com gestações de fetos com DTN podem optar pelo aborto terapêutico, isso influencia na prevalência e torna as comparações difíceis de serem realizadas. No Brasil, desde maio de 2012, de acordo com a Art 1º da Resolução 1989/2012 do Conselho Federal de Medicina, “na ocorrência do diagnóstico inequívoco de anencefalia o médico pode, a pedido da gestante, independente de autorização do Estado, interromper a gravidez”.

Essas são algumas das dificuldades encontradas nas comparações. No entanto, esses resultados encontrados são inquietantes no sentido de levantar uma série de indagações acerca das razões que levam a resultados pouco esperados.

Embora existam diferenças entre o Brasil e outros países sabe-se que a fortificação de farinhas é uma medida de êxito e muitas experiências mostram resultados satisfatórios na redução dos DTN (Honein et al 2001; De Wals et al 2007; Alasfoor et al 2010; Lopez-Camelo et al, 2010; Abdollahi et al 2011; Zimmerman, 2011)

Embora essa discreta tendência de aumento, represente algo inesperado, estudos mostram locais onde as prevalências apresentaram aumento, mesmo com a fortificação. O relatório anual do International Clearinghouse for birth defects surveillance and research apresenta informações de alguns países (Annual report, 2013). Na Austrália a fortificação é compulsória (Food Fortification Initiative, 2015). As prevalências de anencefalia declinaram de 6,78 (1997-2001) para 5,16 (2007-2011) para cada 10000 nascidos. O mesmo ocorreu com a espinha bífida que passou de 6,70 (1997-2001) para 5,55 (2007-2011). A encefalocele, no entanto, aumentou de 1,34 (1997-2001) para 2,00/10000 nascidos (2007-2011).

Sabe-se, contudo, que a encefalocele, embora seja classificada como DTN, difere em alguns aspectos das demais doenças. Anencefalia e espinha bífida resultam da falha no fechamento na neurulação primária e a encefalocele resulta de evento que ocorre após a neurulação (Copp, Stanier, Greene, 2013). Talvez por seu mecanismo fisiológico divergir, estudos mostram que esse tipo de DTN responde menos à fortificação, na redução da sua ocorrência (Barboza, Umaña, 2011; Fujimori et al 2013). Esse fato, pode levar os pesquisadores a optarem por abordar apenas espinha bífida (Orioli et al ,2011) ou espinha bífida e anencefalia (Boulet et al, 2008). No entanto, existem locais onde os valores de prevalência são mais elevados e é preciso conhecer a magnitude do problema. Na Índia, a prevalência de anencefalia é mais elevada (13,77/10000) do que espinha bífida (12,33/10000 nascimentos) (Annual report, 2013).

Nesse estudo a espinha bífida representa 41% do total de DTN seguido por anencefalia com 39%. Esses são valores elevados comparados a alguns estudos, mas não estão fora da realidade possível. Revisão publicada na Lancet sobre os DTN apresentou em termos de frequência esperada, que no componente total, a espinha bífida represente até 50% dos casos, seguido por anencefalia 40% e depois encefalocele com 7% (Copp, Stanier, 2013).

Não obstante, o aumento de DTN tem sido observado em outros locais. No Canadá (Alberta) a prevalência de anencefalia que era de 3,00 (1997-2001), reduziu para 2,28 em 2002-2006 e após esse período apresentou aumento para 2,46 (2007-2011) para cada 10000 nascidos. O mesmo ocorre com a espinha bífida que passou de 3,85 (1997-2001) para 4,17/10000 nascidos

(2007-2011). Já a encefalocele declinou de 1,34 para 1,27/10000 nascidos no mesmo período (Annual report, 2013).

Dados nacionais do Canadá (com exceção da província de Quebec) mostraram aumento na prevalência de anencefalia que passou de 0,98 para 1,16 (2002-2011). No mesmo período, dados da espinha bífida mostraram aumento que passou de 2,94 para 3,24/10000. Encefalocele também teve tendência crescente de 0,58 para 0,74/10000 nascimentos (Annual report, 2013).

Na República Tcheca a prevalência de anencefalia aumentou de 2,53 para 2,76/10000 (2002-2011). Espinha bífida de 3,73 para 4,04/10000 (2002-2011). Encefalocele era 1,42 passou para 1,47/10000 (2002-2011) (Annual report, 2013).

Embora ocorram situações onde a prevalência tende a aumentar, é fato que a fortificação é uma medida confiável para reduzir significativamente os DTN (Zimmerman et al 2011). Resta então, tentar compreender os possíveis motivos pelos quais não foram obtidos resultados mais satisfatórios, após adoção de uma medida universal para a população brasileira.

Em relação aos fatores que se associaram à ocorrência dos DTN, foi observado que existem diferenças no risco entre os períodos analisados para cada variável. O número de consultas pré-natal se associou com DTN. Verificou-se que nenhuma consulta ou consultas inferiores a 7 apresentam risco relativo mais elevado em comparação às que tem mais de 7 consultas. Estudo encontrou redução estatisticamente significativa na ocorrência da doença em filhos de mulheres que realizaram mais de três consultas de pré-natal. (Pacheco et al, 2009). Estudos mostram que a etnia está relacionada aos DTN (Frey, Hauser, 2003) como já discutido. Além disso, pesquisas mostram que a baixa escolaridade dos pais (Yang et al, 2008; Guerra et al, 2008) também se associam.

Verificou-se também que o sexo feminino apresentou maior risco relativo, resultado que é corroborado por Copp, Stanier, Greene (2013). A idade materna <20anos e >= 35 anos apresentou-se associada à ocorrência de DTN, Meta-análise realizada também apresentou que mães muito jovens ou mais velhas têm risco maior de terem filhos com DTN (Vieira, Castillo, 2005)

Voltando aos possíveis motivos que levam à escassez de resultados mais satisfatórios. Deve-se considerar que a eficácia desse tipo de abordagem depende de muitos fatores que variam de acordo com a população e cultura. Dito isso, salienta-se a relevância da perspectiva espacial que auxilia na compreensão de muitos fenômenos.

Verificou-se que houve para o mapeamento de DTN uma piora, representada por um aumento nos casos em alguns estados do norte (Acre, Rondônia, Pará, Amapá) nordeste (Piauí, Paraíba e Ceará) e centro-oeste (Mato Grosso do Sul). Através dos mapas de Moran Local

percebe-se uma região de cluster ao sul e sudeste do país.

Para anencefalia o panorama manteve-se de forma estável nos períodos analisados, com uma discreta melhora em Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Tocantins e Amapá. Através do Moran Local percebe-se que o conglomerado ao sul melhora no segundo triênio. Em compensação, surge um conglomerado do tipo Alto-alto ao norte, no segundo período, ou seja, a região tem proporções elevadas e isso se repercute na vizinhança em decorrência da autocorrelação espacial.

A encefalocele é uma doença de baixa prevalência, mas ela ocorre de forma peculiar em Santa Catarina, apresentando valores mais elevados na prevalência do que em outras regiões. Pelo Moran Local observa-se que ocorre uma sutil melhora na distribuição da doença ao sul. No contexto da espinha bífida, observou-se uma piora ao sul com o surgimento de um conglomerado que se estende até parte do sudeste.

O que torna essa espacialização relevante é a capacidade de visualizar a distribuição geográfica dos agravos, isso leva reflexões acerca da diversidade sócio-espacial e cultural que existe no país. Essa diversidade é resultado de uma construção histórica, cultural, social, política e econômica, que reflete no comportamento das doenças.

As características regionais implicam na ocorrência de certos padrões de distribuição das doenças no espaço. No Brasil, estudo foi realizado em São Paulo onde se analisou prevalência e distribuição espacial de defeitos do tubo neural, antes e após a fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico utilizando-se informações do Sinasc. O estudo analisou os períodos de 2001-2003 e 2006-2008. Apresentando informações que mostraram redução na prevalência total de defeitos do tubo neural especificamente nas prevalências de espinha bífida e anencefalia bem como uma região no estado onde a prevalência teve um aumento (Fujimori et al, 2013). Outros estudos mostram relação entre o local de moradia com os DTN (Shaw et al, 1999; Rull et al, 2006; Zhang et al, 2012).

O espaço é estruturado como resultado da ação da sociedade sobre a natureza, sua configuração incorpora a estrutura social e sua dinâmica. O espaço produzido socialmente exerce pressões econômicas e políticas sobre esta sociedade, criando condições diferenciadas para sua utilização por grupos sociais. Lugares sujeitos a exteriorizações negativas, próximos a indústrias poluentes, onde há baixa oferta de serviços urbanos, tendem a concentrar moradores de baixa renda em busca de empregos ou locais de moradia mais barata. As condições ambientais, neste caso, podem atuar como um fator de segregação sócioespacial (Barcellos, Bastos, 1996).

As diferenças regionais são amplas. Para compreender um pouco essas diferenças o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é ferramenta importante que auxilia nesse entendimento. O índice é elaborado a partir de três requisitos fundamentais para o

desenvolvimento da sociedade: a oportunidade de se levar uma vida longa e saudável (saúde), de ter acesso ao conhecimento (educação) e de poder desfrutar de um padrão de vida digno (renda) (PNUD, 20103).

Ao analisar as diferenças regionais através do IDH verifica-se que existem disparidades importantes entre estados brasileiros. Por exemplo, no Acre o IDHM passou de 0,517 em 2000 para 0,663 em 2010 (uma taxa de crescimento de 28,24%). O estado do Amazonas apresentava um IDHM de 0,515 em 2000 e passou para 0,674 em 2010 (taxa de crescimento de 30,87%). Já em São Paulo, estado do sudeste brasileiro esse desenvolvimento que era de 0,702 em 2000, passou para 0,783 em 2010 (uma taxa de crescimento de 11,54%). Observe que estados do norte não chegaram ao índice que São Paulo tinha há dez anos atrás. As diferenças regionais são grandes.

A composição populacional difere nos estados. A imigração ocorreu de forma distinta nos estados brasileiros, isso influenciou aspectos de desenvolvimento social, cultural, agrícola etc. O espaço é produzido socialmente, e exerce pressões econômicas e políticas sobre a sociedade, criando condições diferenciadas para sua utilização por grupos sociais. (Barcellos, Bastos, 1996). A região sul do país foi colonizada por imigrantes europeus. Estudos mostram que populações de descendência hispânica apresentam maior risco de DTN que outros grupos étnicos, enquanto o risco entre os afro-americanos é menor (Wasserman et al, 1998; Frey, Hauser, 2003).

Outro aspecto que merece reflexão é sobre DTN e sua associação com o uso de agrotóxicos (Shaw et al, 1999; Rull et al, 2006; Zhang et al, 2012; Desrosiers et al, 2012). O Brasil tem estados onde a economia é baseada na produção agrícola. Nos últimos dez anos o mercado mundial de agrotóxicos subiu 93%. No Brasil esse crescimento foi de 190%. Em 2008, o Brasil ultrapassou os Estados Unidos e passou a ser o maior mercado mundial de agrotóxicos (Dossiê Abrasco, 2015).

As maiores concentrações de utilização dos agrotóxicos são nas regiões de maior intensidade de monoculturas como soja, milho, cana, cítricos, algodão e arroz. O estado do Mato Grosso é o maior consumidor de agrotóxicos, representando 18,9%, seguido de São Paulo (14,5%), Paraná (14,3%), Rio Grande do Sul (10,8%), Goiás (8,8%), Minas Gerais (9,0%), Bahia (6,5%), Mato Grosso do Sul (4,7%), Santa Catarina (2,1%). Os demais estados consumiram 10,4% do total do Brasil (Dossiê abasco, 2015).

Cabe considerar também que a confiabilidade dos registros do Sinasc, nos estados brasileiros é de extrema importância no estudo da prevalência dos DTN. O Sinasc foi oficialmente implantado no Brasil em março de 1990, embora a imposição legal do uso do

formulário e o fluxo das informações tenham ocorrido apenas em julho do mesmo ano. Houve falha na especificação de qual declaração os hospitais e demais estabelecimentos de saúde eram obrigados a fornecer. Por falta de especificação a Declaração de Nascido Vivo foi adotada como o documento referido. Apenas em agosto de 2000 que a coleta de dados, fluxo e periodicidade do envio das informações sobre nascidos vivos para o nível central foram regulamentadas por meio da Portaria Nº 475 do MS (Mello Jorge, Laurenti, Gotlieb, 2007).

Por esse motivo, como já apresentado anteriormente o ano de 2000 apresenta uma quantidade grande de falta de informações/registro sobre anomalias congênitas, o que levou ao não uso dessas informações para comparação de triênios. A completude se relaciona com indicadores de pobreza e desigualdade (Romero, Cunha, 2002) As informações do Sinasc têm sido objeto de estudo de qualidade e confiabilidade. Gerra et al (2008) analisou a confiabilidade das informações do Sinasc acerca do registro dos defeitos congênitos no Rio de Janeiro. Foi constatado que os resultados observados foram insatisfatórios e indicam a necessidade de qualificação das pessoas que estão envolvidas no preenchimento do documento. Geremias et al (2009) avaliou as informações da DN em São Paulo e identificou que embora uma melhora seja observada ainda existe a necessidade de ações para melhorar o registro na DN.

Nesse estudo foi possível verificar que ocorreram avanços que refletiram na melhoria da qualidade do Sinasc ao longo dos anos estudados. A medida que a captação das informações melhora, ocorrem flutuações na prevalência que podem mostrar um aumento das doenças pelo aumento na obtenção satisfatória das informações.

São vários aspectos a serem abordados para reflexão da dinâmica da distribuição dos DTN no Brasil. Além do desenvolvimento econômico, social, da composição étnica, da produção agrícola e da qualidade das informações obtidas em cada estado é preciso considerar a fortificação das farinhas.

Inicialmente, deve-se ponderar sobre as diferenças na composição nutricional da população brasileira. Através da Pesquisa de Orçamento Familiar, realizada pelo IBGE, foi possível observar diferenças estaduais no consumo de farinhas percapita. Observe que o consumo de farinha difere muito entre os estados. Dentre os estados onde o consumo é mais baixo estão: São Paulo (onde o consumo de farinhas é de apenas 3,576kg/ano/percapita), no Mato Grosso (5,861kg/ano/percapita); em Rondônia (6,390kg/ano/percapita), Pernambuco (consumo de 7,060kg/ano/percapita) e Rio Grande do Norte (consumo farinhas 7,374kg/ano/percapita).

Já estados como Paraná (consumo farinhas 12,618kg/ano/percapita), Rio Grande do Sul (consumo farinhas 12,704kg/ano/percapita), Santa Catarina (consumo farinhas

13,824kg/ano/percapita) e Sergipe (consumo farinhas 14,891kg/ano/percapita) apresentam consumo mais elevado das farinhas (IBGE, 2010).

Outro aspecto revelado pela Pesquisa de Orçamento familiar é que (IBGE, 2011) entre as mulheres de 14-18 anos, onde a recomendação nutricional diária de ácido fólico é de 330µg/dia, a prevalência de inadequação do consumo alimentar do micronutriente foi de 34%. Já na faixa etária entre 19-59 anos, com recomendação nutricional diária de 320µg/dia, a prevalência de inadequação foi de 38%.

Ainda deve-se considerar que a dosagem de ácido fólico adicionado às farinhas não são as mesmas em todos os países, de modo que os resultados, evidentemente podem divergir em decorrência desse aspecto. Recomendações globais para a adição de ácido fólico à farinha de trigo foram publicadas em 2009, com níveis que variam de 1 a 5 mg/kg, de acordo com o país e os padrões de consumo (World Health Organization, 2009). As diferenças variam de 500 µg/100 g (Omã), passando por 220 µg/100g (Chile), 180 µg/100 g (Costa Rica), 150 µg/100 g (Brasil, Canadá, África do Sul) até 140 µg/100 g (Estados Unidos) (Crider et al., 2011).

Todas essas considerações mostram que embora a fortificação seja uma medida de intervenção universal ela ocorre de forma distinta em decorrência de diferenças culturais, de consumo alimentar entre outros.

Estudos acerca do teor de ácido fólico são muito relevantes para verificar o que de fato está sendo incorporado às farinhas. Esse tipo de pesquisa é escassos e em sua grande maioria remete ao teor de ferro. Carecem estudos que façam esse tipo de análise para o ácido fólico. A fortificação pode apresentar efeito positivo, porém é necessário maior rigor científico nessas avaliações para comprovar a eficácia da fortificação (Assunção, Santos, 2007).

Estudo conduzido em Campinas desenvolveu e validou metodologia para à análise de folatos em alimentos. Os pesquisadores referem que o método pode contribuir para a avaliação do teor do ácido fólico nas mais diversas matrizes alimentícias (Catharino, Godoy, Lima-Pallone, 2006).

Embora esse resultado seja promissor, a oficialização de um método seguro, rápido, preciso e validado é fundamental para o monitoramento de alimentos fortificados, visando a obtenção dos benefícios para a saúde da população (Alaburda, Shundo, 2007).

Em 2009 foi criada a Comissão para Implementação, Acompanhamento e Monitoramento da Fortificação de Farinhas de Trigo (Portaria MS 1793/2009). Em 2011 foi realizada em Brasília, a II Reunião Ordinária da Comissão Interinstitucional para Implementação, Acompanhamento e Monitoramento das Ações de Fortificação de Farinhas de Trigo, Milho e de seus subprodutos (BRASIL, 2011) ocasião onde foi discutida a falta de

metodologia oficial para análise de ácido fólico no Brasil.

Nessa reunião os resultados discutidos mostraram que o monitoramento para o teor do ferro apresenta maior êxito apresentando resultados satisfatórios muitas vezes entre 80-90%. Em 2006, o estado de São Paulo desenvolveu metodologia e analisou o teor de ácido fólico em 29 amostras de farinha de trigo, das quais 20 estavam satisfatórias (69%). Em 2008, novamente foram feitas análises, dessa vez de 20 amostras de farinhas de milho, apenas 9 atendiam ao disposto na legislação quanto ao teor de ácido fólico, o que correspondeu a 45% do total analisado, ou seja, 55% das amostras não atendiam ao preconizado na legislação quanto à fortificação com ácido fólico.

Alguns pontos relevantes na avaliação dos programas de fortificação de farinhas. Incluem o controle do processo de produção e fornecimento dos alimentos, o acesso consumo dos alimentos enriquecidos, o impacto da intervenção sobre a saúde e nutrição da população bem como a discussão sobre a temática para tomada de decisão entre as partes interessadas, representadas pela comunidade científica e população (Pena-Rosas et al, 2015)

Conclusões

---

7 CONCLUSÕES

Para apresentar as conclusões desse estudo retomo alguns questionamentos que nortearam o mesmo. A prevalência de DTN no Brasil diminuiu ao longo dos anos após a fortificação compulsória das farinhas de trigo e milho com ácido fólico? Os DTN apresentam distribuição desigual no território nacional?

Conclui-se que a prevalência dos DTN apresentou em certo momento, um declínio. No entanto, quase a totalidade dos estados brasileiros volta a apresentar crescimentos nas prevalências da doença, embora nem todos sejam crescimentos significativos. O espaço geográfico permite identificar regiões que concentram as doenças. Conhecer as diferenças e características regionais auxilia na compreensão do fenômeno. Possibilitando estabelecimento e planejamento de políticas públicas.

Embora os resultados ainda estejam longe do esperado. Alguns avanços no monitoramento do teor de ferro e ácido fólico nas farinhas de trigo e milho no Brasil têm ocorrido nos últimos anos. O desafio atual inclui a implantação de metodologia analítica e monitoramento do teor do mineral nos alimentos fortificados. Isso pode ocorrer através do desenvolvimento de política para inspeção dos moinhos na fabricação e fortificação das farinhas bem como avaliação do teor de ácido fólico que vem sendo utilizado. O estudo periódico da distribuição espaço temporal dos agravos abordados é importante, pois são eventos complexos e dinâmicos, ou seja, estão constantemente sendo alterados. Restando à comunidade científica a análise para avaliar se as mudanças que ocorrem são positivas ou não para a saúde dos agregados humanos bem como se fatores relacionados ao espaço podem auxiliar na redução da prevalência dessas doenças.

Este estudo apresenta algumas implicações para o ensino, prática e pesquisa. No ensino, verifica-se que como os DTN são patologias de prevalência e incidência relativamente baixas comparadas às outras doenças, são de certo modo pouco exploradas no contexto da graduação e pós-graduação em enfermagem. Sendo assim, pode contribuir na formação do enfermeiro.

As implicações para a prática se relacionam ao papel do enfermeiro no cuidado às crianças e apoio aos familiares. As famílias que são acometidas por alguma dessas doenças tem repercussões por toda a vida. O enfermeiro, enquanto agente de transformação da realidade, pode prestar um cuidado humano, integral e contribuir na qualidade de vida e suporte à família.

Em relação à pesquisa, esse estudo pode contribuir com as políticas de saúde vigente. Pode auxiliar no aperfeiçoamento, no aprimoramento da fortificação das farinhas. Para que resultados melhores possam ser alcançados.

O estudo apresenta limitações. O uso de dados secundários pode trazer certa fragilidade

nas informações, principalmente relacionadas à qualidade do dado coletado. Casos de DTN podem ser mascarados pelo preenchimento incorreto da DN. Existem regiões onde a obtenção das informações ainda precisa ser aperfeiçoada. Como as variáveis já são estabelecidas existe certa limitação na forma de apresentação dos dados.

Referências

Abdollahi, Z. et al., Efficacy of Flour Fortification with Folic Acid in Women of Childbearing Age in Iran, *Annals of Nutrition and Metabolism* 2011;58:188-196.

Acuna, L., Yoon, P., Erickson, D. (1999). The Prevention of Neural Tube Defects with Folic Acid. Centers for Disease Control and Prevention, Pan American Health Organization. 1-21.

Aguiar MJB, Campos AS, Aguiar RALP, Lana AMA, Magalhães RL, Babeto LT. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:129-34.

Alaburda J, Shundo L. Ácido fólico e fortificação de alimentos. *Rev. Inst. Adolfo Lutz* 66(2): 95-102. Disponível em: http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0073-98552007000200002&lng=pt.

Alasfoor D, Elsayed MK, Mohammed AJ. Spina bifida and birth outcome before and after fortification of flour with iron and folic acid in Oman. *Eastern Mediterranean health journal* 2010; 16(5): 533-8.

Allen, L. H., De Benoist, B., Dary, O., & Hurrell, R. (2006). Guidelines on food fortification with micronutrients.

Almeida LC, Cardoso MA. Recommendations for folate intake in women: implications for public health strategies. *Cad Saúde Públ* 2010;26(11):2011-26.

Andrade M, Dupas G, Wernet M. Convivendo com a criança com hidrocefalia: experiência da família. *Cienc Cuid Saude* 2009 Jul/Set; 8(3):436-443

Annual Report 2009. International Clearinghouse for birth defects surveillance and research, 2009.

Annual Report 2013. International Clearinghouse for birth defects surveillance and research, 2013.

Anselin L. The Moran scatterplot as an ESDA tool to assess local instability in spatial association. In: Fischer M, Scholten HJ, Unwin D, editors. *Spatial analytical perspectives on GIS in environmental and socio-economic sciences*. London: Taylor & Francis; 1996. p. 111-26

Assunção, MCF e Santos, IS. Efeito da fortificação de alimentos com ferro sobre anemia em crianças: um estudo de revisão. *Cad.Saude Publica*.23(2): 269-281, Rio de Janeiro, fev, 2007

Bailey LB. Folate in health and disease: Folate requirements and dietary recommendations. New York: Marcel Dekker; 1995. p. 113-51.

Bailey R, L, West Jr. K, P, Black R, E, The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies. *Ann Nutr Metab* 2015;66(suppl 2):22-33.

Balduino, A. D. F. A., Mantovani, M. D. F., & Lacerda, M. R. (2009). O processo de cuidar de enfermagem ao portador de doença crônica cardíaca. *Esc Anna Nery Rev Enferm*, 13(2), 342-51.

Barboza Argüello MP, Umaña Solís LM. Impacto de la fortificación de alimentos con ácido fólico en los defectos del tubo neural en Costa Rica. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;30(1):1-6.

Barcellos C, Ramalho W, Gracie R, Magalhães M, Fontes MP, Skaba D. Georreferenciamento de dados de saúde na escala submunicipal: algumas experiências no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde* [revista en la Internet]. 2008

Barcellos, C., & Bastos, F. I. (1996). Geoprocessamento, ambiente e saúde: uma união possível? Are geoprocessing, environment, and health a possible combination?. *Cad. Saúde Públ*, 12(3), 389-397.

Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol* 2010;39(1):110-21.

Borges Ana Luiza Vilela, Cavallieri Fernanda Bigio, Hoga Luiza Akiko Komura, Fujimori Elizabeth, Barbosa Luís Ricardo. Planejamento da gravidez: prevalência e aspectos associados. *Rev. esc. enferm. USP* [Internet]. 2011 Dec Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342011000800007&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342011000800007>.

Boulet SL, Yang Q, Mai C, Kirby RS, Collins JS, Robbins JM, et al. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82:527-32.

Bozinov, O., Tirakotai, W., Sure, U., & Bertalanffy, H. (2005). Surgical closure and reconstruction of a large occipital encephalocele without parenchymal excision. *Child's Nervous System*, 21(2), 144-147.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS 1793/2009. Institui a Comissão Interinstitucional para Implementação, Acompanhamento e Monitoramento das Ações de Fortificação de Farinhas de Trigo, de Milho e de seus Subprodutos, Brasília, 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS 1793/2009. Institui a Comissão Interinstitucional para Implementação, Acompanhamento e Monitoramento das Ações de Fortificação de Farinhas de Trigo, de Milho e de seus Subprodutos, Brasília, 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.793, de agosto de 2009. Institui a Comissão Interinstitucional para implementação, acompanhamento e monitoramento das ações de fortificação de farinhas de trigo, de milho e de seus Subprodutos. *Diário Oficial da União*. Seção 1(153); 88.

Brasil. Resolução – RDC n. 344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o regulamento técnico para a fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. *Diário Oficial da União* 2002.

Bronberg Ruben, Alfaro Emma, Chaves Estela, Andrade Alberto, Gili Juan, López Camelo Jorge, Dipierri José. Mortalidad infantil por anencefalia en La Argentina. *Análisis espacial y temporal* (1998-2007). *Arch Argent Pediatr* 2011;109(2):117-123.

Câmara, G.; Monteiro, A. M.; Fucks, S. D.; Carvalho, M. S. Análise Espacial e Geoprocessamento. In: Druck, S.; Carvalho, M. S.; Monteiro, A. M. *Análise Espacial de Dados Geográficos*. Brasília, Embrapa, 2004.

Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS, Dutra MG, Nazer-Herrera J. Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet* 2003;123(2):123-8.

Catharino, Rodrigo Ramos, Godoy, Helena Teixeira, & Lima-Pallone, Juliana Azevedo. (2006). Metodologia analítica para determinação de folatos e ácido fólico em alimentos. *Química Nova*, 29(5), 972-976. Retrieved June 26, 2015, from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000500016&lng=en&tlng=pt. 10.1590/S0100-40422006000500016.

Center for Disease Control (CDC). 2005. <http://www.cdc.gov/ncbddd/bd/mp.htm>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in wheat-flour fortification with folic acid and iron worldwide: 2004 and 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(1):8-10.

Centre of the International Clearinhouse for Birth Defects Surveillance and Research (2010). ICBDSR. Annual Report 2009. Roma, Italia.

Christianson A, Howson CP, Modell B. March of Dimes Global Report on Birth: The hidden toll of dying and disabled children, London, 2006. Disponível em: <http://www.marchofdimes.org/materials/global-report-on-birth-defects-the-hidden-toll-of-dying-and-disabled-children-executive-summary.pdf>

Copp, A. J., Stanier, P., & Greene, N. D. E. (2013). Neural tube defects – recent advances, unsolved questions and controversies. *Lancet Neurology*, 12(8), 799–810. doi:10.1016/S1474-4422(13)70110-8

Cortés M. Fanny. Prevención primaria de los defectos de cierre del tubo neural. *Rev. chil. pediatr.* [revista en la Internet]. 2003 Mar [citado 2010 Oct 29] ; 74(2): 208-212. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062003000200011&lng=es. doi: 10.4067/S0370-41062003000200011

Cortés MF, Hirsch BS, Maza CMP. Importancia del ácido fólico en la medicina actual. *Rev méd Chile* 2000;128(2):213-20

Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification – its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients* 2011;3(3),370-84.

De Wals et al. Reduction in Neural-Tube Defects after Folic Acid Fortification in Canada. 2007. *N Engl J Med* 357;2.

De-Regil M, Fernández-Gaxiola, A. C., Dowswell, T., & Peña-Rosas, J. P. (2010). Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10), CD007950. doi:10.1002/14651858.CD007950.pub2

DeSesso JM, Scialli AR, Holson JF. 1999. Apparent lability of neural tube closure in laboratory animals and humans. *Am J Med Genet* 87: 143–162.

Desrosiers TA; Herring AH; Shapira SK; Hooiveld M; Luben TJ; Herdt-Losavio ML; Lin S; Olshan AF; the National Birth Defects Prevention Study. Paternal occupation and birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Occup Environ Med*, 2012.

Dolk H, De Wals P, Gillerot Y, Lechat MF, Ayme S, Cornel M, et al. Heterogeneity of neural tube defects in Europe: the significance of site of defect and presence of other major anomalies in relation to geographic differences in prevalence. *Teratology* 1991;44:547-59.

Dossiê Abrasco. Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde / Organização de Fernando Ferreira Carneiro, Lia Giraldo da Silva Augusto, Raquel Maria Rigotto, Karen Friedrich e André Campos Búrigo. - Rio de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, 2015.

Eichholzer M, Tönz O, Zimmermann R. Folic acid: a public health challenge. *Lancet* 2006; 367:1352-61.

Felix TM. Metabolismo da homocisteína e defeitos do tubo neural: um estudo bioquímico e molecular no Sul do Brasil. [Tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS; 2002.

Fonseca Vania Matos, Sichieri Rosely, Basilio Luciana, Ribeiro Luciana Viana da Costa. Consumo de folato em gestantes de um hospital público do Rio de Janeiro. *Rev. bras. epidemiol.* [periódico na Internet]. 2003 Dez [citado 2010 Jan 26] ; 6(4): 319-327

Food Fortification Initiative. New grain, new name: 2014 Year in Review, 2014. Disponível em: http://www.ffinetwork.org/about/stay_informed/publications/documents/FFI2014Review.pdf

Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003; 44 Suppl 3:4-13.

Frias et al. Avaliação da cobertura do Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos e a contribuição das fontes potenciais de notificação do nascimento em dois Municípios de Pernambuco, Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2007; 16(2): 93-101.

Frosch MP, Anthony DC, Girolami U. O Sistema nervosa central. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Bases Patológicas das doenças: Robbins & Cotran Patologia*. 2005. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Fujimori Elizabeth, Baldino Camila Florido, Sato Ana Paula Sayuri, Borges Ana Luiza Vilela, Gomes Murilo Novaes. Prevalência e distribuição espacial de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo, Brasil, antes e após a fortificação de farinhas com ácido fólico. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 June 26] ; 29(1): 145-154. Available from: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013000500017&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2013000500017>.

Gaíva MAM, Neves AQ, Siqueira FMG. O cuidado da criança com espinha bífida pela família no domicílio. *Esc Anna Nery* 2009;13(4): 717-725.

Gaíva, M. A. M., Corrêa, E. R., Santo, E. A., & do Espírito, R. (2011). Perfil clínico-epidemiológico de crianças e adolescentes que vivem e convivem com espinha bífida. *Revista brasileira de crescimento e desenvolvimento humano*, 21(1), 99-110.

Geremias AL, Almeida MF, Flores LPO. Avaliação das declarações de nascido vivo como fonte de informação sobre defeitos congênitos. *Rev bras Epidemiol*. 2009; 12(1): 60-68.

Global Report 2009. Investing in the future. A united call to action on vitamin and mineral deficiencies, 2009.

González González AI, García Carballo MM. Ácido fólico y defectos del tubo neural en Atención Primaria. *Medifam* 2003;13(4):305-310.

Gos M, Szpecht-potocka A. Genetic basis of neural tube defects: Genes correlated with folate and methionine metabolism. *J. Appl. Genet.* 43(4), 2002, pp. 511-524.

Grillo E, Silva RJM. Defeitos do tubo neural e hidrocefalia congênita. Por que conhecer suas prevalências? *J Ped* 2003;79(2):105-6.

Gucciardi E, Pietrusiak M-A, Reynolds DL, Rouleau J. Incidence of neural tube defects in Ontario, 1986–1999. *CMAJ* 2002;167:237–40.

Guerra FAR, Llerena JJC, Gama SGN, Cunha CB, Theme FMM. Confiabilidade das informações das declarações de nascido vivo com registro de defeitos congênitos no Município do Rio de Janeiro, Brasil, 2004. *Cad. Saúde Pública* 2008 Feb; 24(2): 438-446.

Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Lee-Yang CW. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *Jama* 2001;285(23):2981-6.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamento familiar 2008-2009. Aquisição alimentar domiciliar per capita anual, 2010.

IBGE. Pesquisa de orçamento familiar 2008-2009. Aquisição alimentar domiciliar per capita anual, 2010.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Censo demográfico, 2000.

Jorge Maria Helena Prado de Mello, Laurenti Ruy, Gotlieb Sabina Léa Davidson. Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência de implantação do SIM e do SINASC. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 2007 June [cited 2015 June 26] 12(3): 643-654. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232007000300014&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232007000300014>.

Laurence KM. (1993) Hydrocephalus and Malformations of the Central Nervous System. In Jean W. Keeling (Ed). *Fetal and Neonatal Pathology*. Second edition. Springer-Verlag, pp 541-570

Lima, M. M. D. S., Diniz, C. P., Souza, A. S. R., Melo, A. S. D. O., & Neto, C. N. (2009). Ácido fólico na prevenção de gravidez acometida por morbidade fetal: aspectos atuais. *Femina*, 37(10).

Lopez-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM. Folic acid flour fortification: Impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *American Journal of Medical Genetics, Part A* 2010;152A:2444–2458.

Luquetti DV, Koifman RJ. Quality of reporting on birth defects in birth certificates: case study from a Brazilian reference hospital. *Cad. Saúde Pública*. 2009; 25(8): 1721-1731.

Mafrá D, Cozzolino SMF. Ácido fólico. In: Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. Barueri: Manole. 1334p, 2010.

Manual de Anomalias Congênitas. Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Coordenação de Epidemiologia e Informação – CEInfo. Declaração de Nascido Vivo: Campo 34 - Manual de Anomalias Congênitas. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde, 2008. 50p.

Margotto PR. Defeitos de fechamento do tubo neural. In: Assistência ao Recém-Nascido de Risco. 2ª Edição, 2004.

Medronho R; Bloch KV; Luiz RR; Werneck GL. Epidemiologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

Mello Jorge MHP, Laurenti R, Gotlieb SLD. Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência de implantação do SIM e do SINASC. Ciênc Saúde Coletiva. 2007; 12(3): 643-654.

Melvin CE, George TM, Worley G, Franklim A, Mackey J, Viles K, et al. Genetic studies in neural tube defects. *Pediatr Neurosurg* 2000;32:1-9.

Ministério da Saúde. (2009). Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher-PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança.

Mitchell, LE. Epidemiology of neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005; **135**:88–94

Morris JK, Wald NJ. Prevalence of neural tube defect pregnancies in England and Wales from 1964 to 2004. *J Med Screen* (2007) 14:55–59.

MRC Vitamin Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338:131-7.

Nascimento Luiz Fernando C.. Prevalência de defeitos de fechamento de tubo neural no Vale do Paraíba, São Paulo. *Rev. paul. pediatr*. 2008 Dez [citado 2012 Mar 01] ; 26(4): 372-377.

Nasser C, Nobre C, Mesquita S, Ruiz GJ, Carlos RH, Prouvot L, et al. Semana da conscientização sobre a importância do ácido fólico. *J epilepsy clin neurophysiol* 2005;11(4):199-203.

Nazer-Herrera J, López-Camelo JS, Castilla EE. ECLAMC: Estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos de tubo neural en Chile y en Latinoamérica. *Rev méd Chile* 2001;129(5):531-9.

Northrup HMD, Volcik KA. Spina Bifida and Other Neural Tube Defects. *Curr Probl Pediatr*, November/December 2000;317-332.

Orioli et al. Effects of Folic Acid Fortification on Spina Bifida Prevalence in Brazil. 2011. *Birth Defects Research*. 91:831-835

Osterhues, A., Ali, N. S., & Michels, K. B. (2013). The role of folic acid fortification in neural tube defects: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 53(11), 1180–90

Pacheco SS, Braga C, Souza AI, Figueiroa JN. Efeito da fortificação alimentar com ácido fólico na prevalência de defeitos do tubo neural. *Rev. Saúde Públ* 2009 Aug; 43(4):565-571.

Padmanabhan, R. (2006). Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenital anomalies*, 46(2), 55-67.

Pena-Rosas JP, Parvanta I, Van der Haar F, Chapel TJ. Monitoring and evaluation in flour fortification programs: design and implementation considerations. *Nutr Rev* 2008;66:148-62.

Pereira, M. Z. Consumo alimentar em gestantes e os possíveis efeitos da fortificação obrigatória de farinhas com ácido fólico na ocorrência de defeitos de tubo neural no Distrito Federal, 2007.

PNUD. Atlas do desenvolvimento humano: Brasil 2013. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/>. Acesso 15/06/2015.

Prietsch, S. O. M., González-Chica, D. A., Cesar, J. A., & Mendoza-Sassi, R. A. (2011). Gravidez não planejada no extremo Sul do Brasil: prevalência e fatores associados Unplanned pregnancy in Southern Brazil: prevalence and associated factors. *Cad. saúde pública*, 27(10), 1906-1916.

Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *BJOG*. 2004;111:399–408

Recommendations on Wheat and Maize Flour Fortification Meeting Report: Interim Consensus Statement. World Health Organization. April 2009.

Romero DE, Cunha CB. Avaliação da qualidade das variáveis epidemiológicas e demográficas do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, 2002. *Cad Saúde Pública*. 2007; 23(3): 701-714.

Rull RP; Ritz B; Shaw GM. Neural Tube Defects and Maternal Residential Proximity to Agricultural Pesticide Applications. *American Journal of Epidemiology*. Vol. 163, No. 8, p. 743–753, 2006.

Safdar, O. et al., Decline in the incidence of neural tube defects after the national fortification of flour (1997-2005). *Saudi Medical Journal* 2007;28(8):1227-1229.

Salomão, J. F., Bellas, A. R., Leibinger, R. D., Barbosa, A. P., & Brandão, M. A. P. B. (1998). Malformação de Chiari do tipo II sintomática. *Arq Neuropsiquiatr*, 56(1), 98-106.

Sayed AR, Bourne D, Pattinson R, Nixon J, Henderson B. 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*. 2008; 82(4):211–6.

Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *American Society for Clinical Nutrition* 2000;71(suppl):1295S–303S.

Schüler-Faccini L, Leite JCL, Sanseverino MTV, Peres RM. Avaliação de teratógenos potenciais na população brasileira. *Ciênc Saúde Coletiva* 2002;7(1):65-71.

Seibert, T. E., Groenwald, C. L. O., & Herrera, M. A. N. Estudando as dificuldades, em Matemática, de um estudante com Espinha Bífida e Síndrome de Arnold Chiari. *XIII CIAEM-IACME, Recife, Brasil, 2011*

Shaw GM; Wasserman CR; O'Malley CD; Nelson V; Jackson RJ. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology*. Jan, v10, n1, 1999, p. 60-66.

Smithells, R.W., Sheppard, S., Schorah, C.J. (1976). Vitamin deficiencies and neural-tube defects. *Arch Dis Child*; 51:944

Teixeira Tatiana Rodrigues de Araujo, Medronho Roberto de Andrade. Indicadores sócio-demográficos e a epidemia de dengue em 2002 no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública* [serial on the Internet]. 2008 Sep [cited 2010 Oct 07] ; 24(9): 2160-2170.

Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, Juriloff D, Harris M, McGillivray BC, et al. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* 1993;47:723-43

Vieira, A. R., & Castillo, T. S. (2005). [Maternal age and neural tube defects: evidence for a greater effect in spina bifida than in anencephaly]. *Revista médica de Chile*, 133(1), 62-70.

Viellas Elaine Fernandes, Domingues Rosa Maria Soares Madeira, Dias Marcos Augusto Bastos, Gama Silvana Granado Nogueira da, Theme Filha Mariza Miranda, Costa Janaina Viana da et al . Assistência pré-natal no Brasil. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2014 Aug [cited 2015 June 26] ; 30(Suppl 1): S85-S100. Available from: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014000700016&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00126013>.

Wasserman, C. R., Shaw, G. M., Selvin, S., Gould, J. B., & Syme, S. L. (1998). Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects. *American Journal of Public Health*, 88(11), 1674-1680.

World Health Organization. Guideline: Use of multiple micronutrient powders for home fortification of foods consumed by pregnant Geneva;2011.

World Health Organization. Making a difference in countries: strategic approach to improving maternal and newborn survival and health. Geneva:World Health Organization; 2006.

World Health Organization. World atlas of birth defects. Geneva;2003. Disponível em: <http://www.who.int/genomics/publications/en/>. [Acesso em 21 set 2010].

Yang J, Carmichael SL, Canfield M, Song J, Shaw GM. Socioeconomic Status in Relation to Selected Birth Defects in a Large Multicentered US Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 2008;167:145–154

Zhang, X., Li, S., Wu, S., Hao, X., Guo, S., Suzuki, K., ... & Yamagata, Z. (2012). Prevalence of birth defects and risk-factor analysis from a population-based survey in Inner Mongolia, China. *BMC pediatrics*, 12(1), 125.

Zimmerman, Sarah. Fifteen Years of Fortifying With Folic Acid: Birth Defects are Reduced and Healthcare Expenses are Averted. *Sight and Life*. v. 25, n. 3, 2011.

Apêndice

Apêndice A Qualidade do Sinasc (variável anomia congênita) no estados brasileiros e Distrito Federal, entre 2000-2010.

ESTADO	2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010	
	%	Q*	%	Q*	%	Q*	%	Q*	%	Q*	%	Q*	%	Q*	%	Q*	%	Q*	%	Q*	%	Q*
Acre	99,77	MR	6,96	B	3,65	E	2,87	E	2,65	E	2,52	E	2,20	E	2,53	E	1,39	E	1,09	E	3,27	E
Alagoas	99,72	MR	5,52	B	4,95	E	4,95	E	3,77	E	5,66	B	3,15	E	3,01	E	2,59	E	3,99	E	3,06	E
Amapá	99,92	MR	1,14	E	0,68	E	0,56	E	0,67	E	0,33	E	0,03	E	0,31	E	0,28	E	1,17	E	1,48	E
Amazonas	99,56	MR	7,66	B	6,82	B	5,40	B	5,58	B	6,17	B	4,13	E	6,27	Bom	9,15	Bom	8,73	B	5,92	B
Bahia	99,73	MR	16,21	Re	15,43	Re	14,20	Re	12,08	Re	13,91	Re	11,47	Re	10,34	Re	10,19	Re	10,34	Re	8,04	B
Ceará	99,76	MR	11,79	Re	9,49	B	8,67	B	7,10	B	8,47	B	11,04	Re	7,61	Bom	4,36	E	5,20	B	7,32	B
Distrito Federal	99,85	MR	16,37	Re	18,61	Re	31,39	R	49,82	R	46,51	R	24,77	R	11,69	Re	10,25	Re	12,32	Re	11,72	Re
Espírito Santo	99,63	MR	3,94	E	4,05	E	3,23	E	3,69	E	2,93	E	0,68	E	0,68	E	0,52	E	0,38	E	0,40	E
Goiás	99,69	MR	8,94	B	10,02	Re	11,36	Re	12,20	Re	12,95	Re	8,90	B	6,92	B	6,23	Bom	8,26	B	9,10	B
Maranhão	99,80	MR	13,35	Re	12,21	Re	9,48	B	7,64	B	9,28	B	3,46	E	2,86	E	2,77	E	3,62	E	3,01	E
Mato Grosso	99,46	MR	1,50	E	2,38	E	1,51	E	0,32	E	0,22	E	0,11	E	0,52	E	0,08	E	0,15	E	0,20	E
Mato Grosso do Sul	99,69	MR	1,50	E	2,27	E	1,68	E	2,39	E	2,71	E	0,69	E	0,76	E	1,01	E	0,84	E	1,02	E
Minas Gerais	99,57	MR	14,14	Re	11,57	Re	9,99	B	9,03	B	7,46	B	5,52	B	6,23	B	5,67	B	6,05	B	5,90	B
Pará	99,66	MR	2,99	E	1,51	E	0,78	E	0,65	E	0,72	E	0,40	E	0,32	E	0,26	E	0,26	E	0,49	E
Paraíba	99,36	MR	8,92	B	8,03	B	8,89	B	7,10	B	7,30	B	1,17	E	1,25	E	2,22	E	1,08	E	2,57	E
Paraná	99,44	MR	1,62	E	0,12	E	0,17	E	0,12	E	0,17	E	0,16	E	0,23	E	0,17	E	0,25	E	0,27	E
Pernambuco	99,42	MR	2,94	E	2,71	E	1,95	E	1,18	E	0,75	E	0,29	E	0,21	E	0,34	E	0,35	E	0,36	E
Piauí	99,90	MR	5,58	B	2,65	E	2,14	E	1,38	E	1,59	E	1,15	E	0,85	E	0,86	E	6,39	B	0,54	E
Rio de Janeiro	99,43	MR	13,99	Re	11,15	Re	16,85	Re	10,05	Re	10,74	Re	8,39	B	5,57	B	4,16	E	5,77	B	6,19	B
Rio Grande do Norte	99,54	MR	12,63	Re	8,25	B	3,88	E	4,87	E	4,01	E	3,89	E	3,71	E	3,94	E	3,16	E	3,25	E
Rio Grande do Sul	99,33	MR	0,64	e	0,50	E	0,49	E	0,58	E	0,66	E	1,27	E	0,58	E	0,40	E	0,52	E	1,03	E
Rondônia	99,75	MR	29,76	R	17,92	Re	1,96	E	2,13	E	1,47	E	0,93	E	1,16	E	1,15	E	0,92	E	1,13	E
Roraima	99,91	MR	0,70	E	0,26	E	0,36	E	0,42	E	0,43	E	0,62	E	0,53	E	0,47	E	0,71	E	0,17	E
Santa Catarina	99,43	MR	1,14	E	0,58	E	0,54	E	0,39	E	0,44	E	0,22	E	0,23	E	0,30	E	0,22	E	0,40	E
São Paulo	99,42	MR	20,24	R	17,07	Re	16,92	Re	19,92	Re	13,71	Re	5,99	B	5,25	B	3,50	E	3,52	E	2,44	E
Sergipe	99,77	MR	10,88	Re	10,11	Re	7,91	B	10,92	Re	4,40	E	1,20	E	0,66	E	0,63	E	0,38	E	0,26	E
Tocantins	99,68	MR	1,85	E	0,83	E	0,80	E	0,48	E	0,57	E	0,28	E	1,45	E	1,00	E	0,39	E	0,13	E
BR	99,55	MR	11,14	Re	9,44	B	9,31	B	9,23	B	8,03	B	4,96	E	4,18	E	3,50	E	3,93	E	3,53	E

*Qualidade do Sinasc - Excelente (E) menor de 5%, bom (B) 5 a 10%, regular (Re) 10 a 20%, ruim (R) 20 a 50% e muito ruim (MR) 50% ou mais.