

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

NITZA FERREIRA MUNIZ

Uso do ácido fólico para prevenção de defeitos do tubo neural: uma *overview* de revisões

Ribeirão Preto

2023

NITZA FERREIRA MUNIZ

Uso do ácido fólico para prevenção de defeitos do tubo neural: uma *overview* de revisões

Versão original

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública pelo Programa de Pós-graduação em Saúde Pública.

Área de Concentração:

Orientador: Prof. Dr. Altacílio A. Nunes

Ribeirão Preto

2023

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.

Muniz, Nitza Ferreira

Uso do ácido fólico para prevenção de defeitos do tubo neural: uma *overview* de revisões. Ribeirão Preto, 2023.

66 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde pública.

Orientador: Nunes, Altacílio A.

1. Ácido fólico. 2. Defeitos do tubo neural. 3. Gravidez. 4. Suplementos nutricionais.

Nome: Muniz, Nitza Ferreira Muniz

Título: Uso do ácido fólico para prevenção de defeitos do tubo neural: uma *overview* de revisões

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus que com sua graça e soberania me conduziu por todo esse caminho. Sou muito grata pelo apoio dos meus pais Andréia e Nelson, meu noivo Guilherme, amigos, meu orientador Altacílio, professores e servidores do programa que tornaram essa caminhada mais tranquila e me acolheram quando precisei. Sou grata principalmente aos colegas que contribuíram de maneira incisiva para que esse trabalho fosse realizado, Dylan Mordaunt, Thais da Silva Santos, Izabel Galhardo Demarchi, Jânio Luiz Correia Júnior e Ricardo de Freitas Dias.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Portanto agradeço pelo apoio.

“O senhor é o meu pastor e nada me faltará”

(Salmos 23:1)

Resumo

Muniz, NF. Uso do ácido fólico para prevenção de defeitos do tubo neural: uma *overview* de revisões [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2023.

Introdução: os defeitos do tubo neural (DTNs) são graves anomalias congênitas relacionadas a uma falha no fechamento adequado do tubo neural embrionário. As evidências comprovam a eficácia do ácido fólico para a prevenção de defeitos do tubo neural, entretanto, a prevalência e mortalidade por essas anomalias permanecem altas em muitas regiões, principalmente em países de média e baixa renda. **Objetivo:** resumir e avaliar as evidências de revisões sistemáticas sobre os efeitos da suplementação de folato antes e durante a gravidez na prevenção de defeitos do tubo neural, bem como os efeitos da fortificação alimentar com ácido fólico. **Métodos:** o presente estudo seguiu a metodologia da Cochrane e as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para o desenvolvimento do relatório da *overview*. As buscas foram realizadas nas bases de dados Cochrane de Revisões Sistemáticas, Embase, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed, Scopus e Web of Science. A pergunta de pesquisa, a estratégia de busca e os critérios de elegibilidade foram elaborados de acordo com o acrônimo PICOS. Foram incluídas revisões sistemáticas que preencheram todos os critérios de elegibilidade. A síntese quali e quantitativa dos resultados foi realizada de acordo com o desfecho. Para a análise do risco de viés foi utilizada a ferramenta AMSTAR-2. As avaliações do nível de evidência que utilizaram o GRADE foram descritas. **Resultados:** a busca recuperou um total de 1200 registros. Destes, 12 revisões atenderam aos critérios de inclusão. A qualidade metodológica dessas revisões variou, sendo três consideradas criticamente baixas, três de baixa qualidade, três de qualidade moderada e três de alta qualidade. Evidências de baixa e moderada qualidade mostraram que a fortificação de alimentos com ácido fólico reduziu o risco de ocorrência de DTNs em comparação com a não fortificação. As meta-análises realizadas mostraram um fator protetivo da suplementação com ácido fólico para redução do risco da ocorrência em 59% e 69% da recorrência de DTNs em gestações. **Conclusão:** sugere-se que novos estudos com rigor metodológico sejam realizados a fim de obter novas evidências confiáveis sobre o tema. Destaca-se que é essencial a implementação de políticas públicas específicas para fortalecer a prevenção dos DTNs no mundo por meio do uso do ácido fólico, principalmente em países de baixa e média renda como o Brasil, onde a prevalência dessas anomalias é maior.

Palavras-chave: Ácido fólico; Defeitos do tubo neural; Gravidez; Suplementos Nutricionais.

Abstract

Muniz NF. Folic acid use for preventing neural tube defects: an overview of reviews [dissertation]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2023.

Introduction: Neural tube defects (NTDs) are severe congenital anomalies associated with inadequate closure of the embryonic neural tube. Evidence confirms the efficacy of folic acid supplementation in preventing neural tube defects. However, the prevalence and mortality rates of these anomalies remain high in many regions, particularly in low- and middle-income countries. **Objective:** To summarize and evaluate the evidence from systematic reviews on the effects of folate supplementation before and during pregnancy in the prevention of neural tube defects, as well as the effects of food fortification with folic acid. **Methods:** The present study followed the Cochrane methodology and the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) recommendations for developing the overview report. Searches were conducted in the Cochrane Database of Systematic Reviews, Embase, LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), PubMed, Scopus, and Web of Science. The research question, search strategy, and eligibility criteria were developed according to the PICOS acronym. Systematic reviews that met all the eligibility criteria were included. Qualitative and quantitative synthesis of the results was performed according to the outcome. The AMSTAR-2 tool was used for bias analysis. The evaluations of the level of evidence using GRADE were described. **Results:** The search retrieved a total of 1200 records. Of these, 12 reviews met the inclusion criteria. The methodological quality of these reviews varied, with three considered critically low, three of low quality, three of moderate quality, and three of high quality. Evidence of low and moderate quality showed that food fortification with folic acid reduced the risk of NTDs occurrence compared to non-fortification. The conducted meta-analyses showed a protective effect of folic acid supplementation, reducing the risk of occurrence by 59% and the recurrence of NTDs in pregnancies by 69%. **Conclusion:** It is suggested that further studies with rigorous methodology be conducted to obtain new reliable evidence on the topic. It is essential to implement specific public policies to strengthen the prevention of NTDs worldwide through the use of folic acid, particularly in low- and middle-income countries such as Brazil, where the prevalence of these anomalies is higher.

Keywords: Dietary Supplements; Folic Acid; Neural Tube Defects; Pregnancy.

Lista de figuras

Figura 1 – Ilustração de um embrião humano aproximadamente 22-23 dias antes da fertilização (lado esquerdo)	14
Figura 2 – Fluxograma PRISMA 2020 das diferentes fases da <i>overview</i> de revisões.....	27
Figura 3 – Suplementação com ácido fólico para prevenir a ocorrência de DTNs	33
Figura 4 – Suplementação com ácido fólico para prevenir a recorrência de DTNs	33

Lista de tabelas

Tabela 1 – Características e classificações das revisões incluídas	29
Tabela 2 – Resumo dos efeitos das intervenções com folato no resultado de DTNs	31

Lista de abreviaturas e siglas

AF	Ácido Fólico
AMSTAR	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DTNs	Defeitos do Tubo Neural
ECR	Ensaio clínico randomizado
FAF	Fortificação com ácido fólico
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
MRC	<i>Medical Research Council</i>
MS	Ministério da Saúde
NHS	<i>National Health Service</i>
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PNAN	Política Nacional de Alimentação e Nutrição
PNSF	Programa Nacional de Suplementação de Ferro
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RoB	<i>Risk of Bias</i>
SOGC	Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá
SUS	Sistema Único de Saúde
USP	Universidade de São Paulo
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	<i>Defeitos do Tubo Neural</i>	13
1.2	<i>Ácido Fólico</i>	14
1.3	<i>Políticas públicas e recomendações</i>	16
2	JUSTIFICATIVA	19
3	OBJETIVOS	20
3.1	<i>Objetivo Geral</i>	20
3.2	<i>Objetivos Específicos</i>	20
4	MÉTODOS	21
4.1	<i>Abordagem Metodológica</i>	21
4.2	<i>Definição da pergunta de pesquisa</i>	21
4.3	<i>Critérios de elegibilidade</i>	22
4.4	<i>Estratégia de Busca</i>	22
4.5	<i>Seleção dos estudos</i>	23
4.6	<i>Extração de dados e avaliação da qualidade da evidência</i>	23
4.7	<i>Avaliação do risco de viés (qualidade metodológica)</i>	24
4.8	<i>Estratégia para síntese dos dados</i>	25
5	RESULTADOS	25
5.1	<i>Seleção dos estudos</i>	25
5.1.1	<i>Estudos excluídos</i>	26
5.2	<i>Características dos estudos incluídos</i>	27
5.3	<i>Avaliação da qualidade</i>	31
5.4	<i>Síntese dos resultados</i>	32
6	DISCUSSÃO	34
6.1	<i>Aplicabilidade clínica</i>	37
6.2	<i>Limitações e pontos fortes do estudo</i>	37

7	CONCLUSÃO.....	38
	REFERÊNCIAS	39
	APÊNDICES	
	Apêndice A – Prisma Checklist	45
	Apêndice B – Estratégias de busca	48
	Apêndice C – AMSTAR-2	54
	Apêndice D – Lista de estudos excluídos na etapa de elegibilidade	58
	ANEXOS	
	Anexo A – Protocolo da <i>Overview</i>	63

1 Introdução

1.1 Defeitos do Tubo Neural

Os defeitos do tubo neural (DTNs) são graves anomalias congênitas que se originaram devido a falha no fechamento do tubo neural do feto durante o período de embriogênese. As causas são multifatoriais, na qual uma predisposição genética interage com influências não genéticas.(1,2) Os DTNs mais comuns são abertos como espinha bífida e anencefalia. Entretanto, há também um grupo menos definido de DTNs fechados, nos quais os arcos vertebrais são malformados, mas cobertos por pele como espinha bífida oculta e disrafismo.(1,3,4)

Os fatores que demonstraram associação com os DTNs incluem nutrição materna, fatores ambientais e outros fatores maternos como baixo nível socioeconômico, infecções e doenças maternas.(2,5–8)

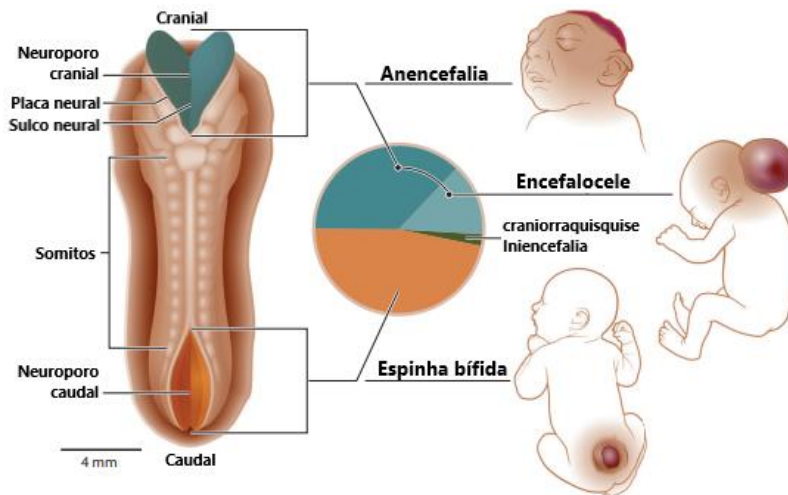
Os DTNs afetam uma média de um feto a cada 1.000 gestações anualmente no mundo, com uma grande variabilidade nas estimativas de prevalência dependendo da população do estudo e suas características como localização geográfica, grupo étnico e status socioeconômico.(9,10) Segundo essa revisão, 80% das estimativas de prevalência relatadas estavam acima de 6,0 casos a cada 10.000 nascimentos, a qual é a taxa aproximada que deve ser alcançada por meio da ingestão adequada de ácido fólico (AF) periconcepcional.(9,11)

No Brasil, a prevalência de espinha bífida estimada é de 14 casos a cada 10.000 nascimentos; de anencefalia é de sete casos a cada 10.000 nascimentos; e os DTNs em geral chega a 24 a cada 10.000 nascimentos.(12)

A mortalidade e a morbidade dependem da posição dos DTNs, quando a falha do fechamento ocorre na região cranial do embrião a severidade é maior (craniosquise e

anencefalia), já quando a falha no fechamento ocorre na região caudal a severidade é menor (espinha bífida/mielomeningocele)(13) (Figura 1).

Figura 1- Ilustração de um embrião humano aproximadamente 22-23 dias antes da fertilização (lado esquerdo)



Adaptado de Molloy, 2017.

Nesse sentido, estima-se que os DTNs resultam em cerca de 88.000 mortes de recém-nascidos anualmente em todo o mundo.⁽⁹⁾ Em países de baixa renda, os DTNs podem ser responsáveis por 29% das mortes neonatais.⁽¹⁴⁾

Além disso, um estudo recente estimou que 50% de todas as gestações afetadas por DTNs resultam em natimortos e que 75% dos nascidos vivos com DTNs morrem antes dos cinco anos de idade.⁽¹⁵⁾ Portanto, os DTNs continuam sendo um importante problema de saúde pública, principalmente em países de média e baixa renda.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

1.2 Ácido fólico

O folato, conhecido como “vitamina B9”, é o termo genérico para a forma natural do folato que está presente nos alimentos, assim como, para a forma sintética presente em alimentos fortificados e em suplementos como o ácido fólico.⁽¹⁸⁾

O nível materno de folato é considerado um importante fator de risco para ocorrência de DTNs. Muitos estudos confirmam uma relação entre a suplementação de folato antes e durante o início da gravidez com a ocorrência e recorrência de DTNs.⁽¹⁹⁻²¹⁾

Em um ensaio clínico randomizado (ECR) conduzido pelo Medical Research Council (MRC) a suplementação com AF, iniciada antes da concepção e mantida durante o primeiro trimestre, demonstrou um efeito preventivo de 72% em relação a recorrência de DTNs.⁽²²⁾

Outro ECR demonstrou que a suplementação multivitamínica contendo AF previne a ocorrência primária dos DTNs.⁽²³⁾ Diante dessas evidências, em 1998, os Estados Unidos e outros países passaram a adotar a fortificação com ácido fólico (FAF) obrigatória na farinha de trigo.⁽²⁴⁾

No Brasil, o Ministério da Saúde aprovou a resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002, que determinou que, a partir de junho de 2004, as farinhas de trigo e milho fossem fortificadas com no mínimo 150 microgramas (mcg) de AF a cada 100 g de farinha.⁽²⁵⁾ Essa resolução foi atualizada pela RDC nº 150 em 2017, que recomenda no mínimo 140 mcg e o máximo de 220 mcg de AF por 100 g de farinha.⁽²⁶⁾

Ainda, existe uma relação inversa entre a concentração de folato no sangue e o risco de uma gravidez afetada por DTNs. No entanto, na maioria dos casos de DTNs, os níveis de folato materno estão normais.⁽²⁷⁾ Nesse contexto, permanecem dúvidas sobre o mecanismo pelo qual o AF previne DTNs.^(2,28)

Estudos realizados no Brasil demonstraram que a FAF teve um baixo impacto na prevenção primária de DTNs e na mortalidade fetal e infantil por essa causa.^(16,29) O baixo impacto da FAF nas DTN em comparação com o observado em outros países pode ser devido à razões como a concentração de AF de fato presente nas farinhas e à baixa ingestão de alimentos com farinha em comparação com outros países como Chile e Argentina.^(30,31)

Esses achados reafirmam o conhecimento de que a efetividade do folato na prevenção de DTNs depende da dose, tipo de suplemento de folato, biodisponibilidade do folato dos alimentos, momento do início da suplementação, metabolismo materno /fatores genéticos e muitos outros fatores. ⁽³²⁾

Nesse cenário, estudos concluem que além da fortificação dos alimentos com AF é necessário também fortalecer outras medidas de prevenção primária como a suplementação de AF levando em consideração aspectos da população e determinantes sociais. ^(16,29,33)

1.3 Políticas públicas e recomendações

As recomendações de suplementação de ácido fólico podem variar entre países e organizações de saúde. ^(34,35) A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o consumo de 400 mcg/ 0,4 miligramas (mg) de AF por dia para mulheres desde o momento em que estão tentando engravidar até 12 semanas de gravidez. Para mulheres que já tiveram uma gravidez afetada por DTNs, a recomendação é aumentar a ingestão para 5.000 mcg (5 mg) por dia. ⁽³⁶⁾

Nos Estados Unidos, o “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) recomenda que as mulheres em idade fértil consumam 400 mcg (0,4 mg) de AF diariamente. Para mulheres que já tiveram uma gravidez afetada por DTN, a recomendação é aumentar a ingestão para 4.000 mcg (4 mg) por dia um mês antes de engravidar e durante os primeiros três meses de gravidez. ⁽³⁷⁾

No Brasil, o Ministério da Saúde por meio do Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) e da Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN), recomenda que todas as mulheres em idade fértil de baixo risco consumam 400 mcg (0,4 mg) de ácido fólico por dia. ⁽³⁸⁾ Entretanto, o ácido fólico está comumente disponível no SUS apenas na dose de 5.000 mcg (5 mg). ⁽³⁹⁾ Além disso, recomenda que esta suplementação de AF deve ser iniciada

pelo menos trinta dias antes da data em que se planeja engravidar e mantida durante até a 12ª semana de gestação.⁽³⁸⁾ Para mulheres classificadas com alto risco para DTNs, é recomendada a suplementação de ácido fólico em doses elevadas, de 4.000 a 5.000 mcg (4,0 a 5,0 mg) por dia.⁽³⁸⁾

No Canadá, o governo e a Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá (SOGC) recomendam que as mulheres em idade fértil tomem um suplemento de ácido fólico pelo menos três meses antes da concepção e durante toda a gestação diariamente. Para mulheres com baixo risco para DTNs é recomendado uma dose diária de AF de 400 mcg (0,4 mg). Para mulheres com risco moderado é recomendada a suplementação de AF de 1.000 mcg (1 mg). Já, para mulheres com alto risco, a dose deverá ser de 4.000 mcg (4 mg).^(40,41)

No Reino Unido, o National Health Service (NHS) recomenda que as mulheres que planejam engravidar tomem um suplemento diário de ácido fólico de 400 mcg (0,4 mg) por dia antes da concepção e até a 12ª semana de gravidez. Já, para mulheres com chances maiores de terem a gravidez afetada por DTNs, a dose deverá ser de 5.000 mcg (5 mg).⁽⁴²⁾

Portanto, a suplementação de ácido fólico na gestação faz parte da estratégia para prevenção dos DTN em muitos países. No Brasil, a suplementação de AF faz parte do Programa Nacional de Suplementação de Ferro que tem como foco a prevenção da anemia ferropriva. Logo, não existe uma política de saúde pública específica para o fomento da suplementação com ácido fólico para prevenção dos DTNs em alguns países, como por exemplo o Brasil.

O terceiro objetivo de desenvolvimento sustentável (ODS) da Organização das Nações Unidas (ONU) para 2030 tem como meta garantir uma vida saudável e promover o bem-estar para todas as pessoas, incluindo a prevenção e o tratamento de doenças. A prevenção de defeitos congênitos, incluindo os defeitos do tubo neural, está relacionado com esse ODS.⁽⁴³⁾

Além disso, o terceiro ODS inclui recomendações que se alinham a prevenção dos DTNs até 2030, como por exemplo: eliminar as mortes evitáveis de recém-nascidos e crianças menores de cinco anos; reduzir a mortalidade neonatal e a mortalidade de crianças menores de cinco anos; reduzir em um terço a mortalidade prematura por doenças não transmissíveis via prevenção e tratamento; e assegurar o acesso universal aos serviços de saúde sexual e reprodutiva, incluindo o planejamento familiar.⁽⁴³⁾

Nesse contexto, foi realizada uma *overview* de revisões sistemáticas. As *overviews* de revisões, também conhecidas como “revisões guarda-chuva”, “revisões de revisões” e “meta-revisões”. É um método de pesquisa que utiliza métodos explícitos e sistemáticos para buscar, identificar, avaliar e sintetizar evidências sobre questões ou problemas de pesquisa relacionadas a um mesmo assunto com o objetivo extrair e analisar resultados de revisões sistemáticas sobre desfechos importantes.⁽⁴⁴⁾

Dessa forma, a unidade de busca, inclusão e análise dos dados é a revisão sistemática. Seu uso na área da saúde é muito importante pois visa responder perguntas relacionadas a intervenções de saúde, resumir a amplitude das evidências, identificar lacunas no conhecimento e facilitar a tomada de decisões baseada em evidências. O público-alvo das *Overviews* são os tomadores de decisão na área da saúde como profissionais de saúde, formuladores de políticas, pesquisadores, agências de financiamento e cuidadores.⁽⁴⁵⁾

2 Justificativa

Muitos estudos comprovam a eficácia da suplementação de AF para a prevenção de defeitos do tubo neural. Entretanto, a prevalência e mortalidade por defeitos do tubo neural permanecem altas em muitas regiões, principalmente em países de média e baixa renda. Sendo assim, é fundamental sintetizar as evidências sobre essa temática a fim de compreender o estado da arte, a qualidade dos estudos realizados e os determinantes envolvidos no processo de prevenção dos defeitos do tubo neural por suplementação de AF em mulheres antes e durante a gestação, a fim de colaborar para a tomada de decisão de gestores e profissionais de saúde. Dessa maneira, fortalecer a prevenção dos defeitos do tubo neural e a mortalidade neonatal e infantil por essa razão, colaborando para os ODS da ONU.

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

O objetivo desta *overview* foi resumir e avaliar as evidências de revisões sistemáticas sobre os efeitos da suplementação de folato antes e durante a gravidez na prevenção de defeitos do tubo neural, bem como os efeitos da fortificação alimentar com ácido fólico.

3.2 Objetivos específicos

Os efeitos da suplementação na ocorrência e recorrência de DTNs.

4 Métodos

4.1 Abordagem metodológica

A *overview* seguiu a metodologia da Cochrane.⁽⁴⁵⁾ Assim como, para o relato, seguiu-se as recomendações e o Checklist do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Apêndice A).⁽⁴⁶⁾ O protocolo desta revisão foi registrado no PROSPERO (número CRD42022356972)⁽⁴⁷⁾, um banco de dados internacional de revisões sistemáticas prospectivamente registradas.

4.2 Definição da pergunta de pesquisa

A pergunta de pesquisa seguiu a estratégia do acrônimo PICOS (P – Paciente ou população; I – Intervenção ou exposição; C – Comparador ou grupo controle, O – Outcome (desfecho) e S – Study design (delineamento do estudo).

Dessa maneira, para esta revisão, a população pretendida foi mulheres que planejam engravidar e que estejam grávidas; I - Suplementação com folato; C - Sem uso de folato ou outros comparadores (como uso inadequado de folato, dose, horário, tempo de tratamento e seguimento, entre outros); O - Defeitos do tubo neural na gestação e em nascidos vivos; S – Revisões sistemáticas.

Dessa forma, foi formulada a seguinte pergunta de pesquisa: quais são os efeitos do uso de folato como suplementação para mulheres que desejam engravidar ou que estejam grávidas sobre os defeitos congênitos de tubo neural?

4.3 Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade para esta visão geral das revisões são descritos abaixo:

População: todas as mulheres com potencial ou planejando engravidar ou que estejam grávidas no momento da intervenção, independentemente de sua idade, etnia e paridade ou história de defeito do tubo neural na gravidez. Excluimos mulheres não grávidas ou sem potencial para engravidar.

Intervenção: suplementação de folato (como ácido fólico, 5-metil-tetrahydrofolato e outros) iniciada antes da gravidez ou durante a gravidez independentemente da dose, período de tratamento. Fortificação de alimentos com ácido fólico. Excluimos outros tipos de vitaminas sem folato.

Comparador: qualquer comparador.

Desfecho: Qualquer medida de efeito relacionada aos defeitos do tubo neural (prevalência, ocorrência, incidência, OR, RR, média, mediana). Excluimos anomalias não relacionadas ao tubo neural.

Delineamento do estudo: revisões sistemáticas com ou sem meta-análise em qualquer período de publicação e idioma. Excluimos outros tipos de estudos (originais, livros, outros tipos de revisões e diretrizes).

4.4 Estratégia de busca

Uma estratégia de busca estruturada foi projetada e executada. Conduzimos essa estratégia de busca em bases de dados eletrônicas Cochrane Database of Systematic Reviews, Embase (da Elsevier), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (do Portal Regional da BVS), PubMed, Scopus (da Elsevier) e Web of Science. A busca foi realizada em setembro de 2022 (Apêndice B). A estratégia de busca foi estruturada

em blocos para população, intervenção e desfecho, seguindo o acrônimo PICOS. A estratégia de busca foi modificada para cada base de dados.

Um especialista (AC) na área foi consultado para fornecer referências a revisões sistemáticas que foram usadas para avaliar a sensibilidade da pesquisa. Dois bibliotecários (MEP e IF) foram consultados para validar a estratégia de busca (Apêndice B).

4.5 Seleção dos estudos

O software de gerenciamento de revisão Covidence (Veritas Innovation, Melbourne, Austrália) foi utilizado para gerenciar estudos duplicados e remover as duplicatas. O mesmo software foi utilizado para a seleção de estudos. Dois autores (NFM e TSS) examinaram independentemente e às cegas os artigos com base nos títulos e resumos, seguidos pelos artigos em texto completo. Discordâncias quanto à elegibilidade dos estudos foram resolvidas por um terceiro autor (DAM).

4.6 Extração de dados e avaliação da qualidade da evidência

De cada revisão incluída, dois autores (JLCJ e NFM) extraíram independentemente os dados em uma planilha personalizada em Excel (software Microsoft Excel; Microsoft Corporation, WA, EUA). Uma extração de dados piloto foi realizada para validar as variáveis extraídas e identificar a necessidade de variáveis adicionais.

Em geral, os dados extraídos incluíram: autor, ano, país, características das revisões sistemáticas incluídas, características das intervenções (dose, duração do tratamento, origem do medicamento), desfechos relacionados a defeitos do tubo neural (qualquer unidade de medida), avaliação do risco de viés (qualidade metodológica) nas revisões sistemáticas incluídas, avaliação do nível de evidência pelo *Grading of Recommendations Assessment*,

Development and Evaluation (GRADE)⁽⁵¹⁾ para os desfechos das revisões sistemáticas incluídas, limitações e conclusões.

Os dados foram verificados quanto à precisão, e os autores dos estudos incluídos foram consultados para obter mais informações (três tentativas por e-mail e 1 por Researchgate), caso alguma informação relevante estivesse faltando ou não estivesse clara. Discordâncias durante a extração de dados foram resolvidas por discussão e consenso.

4.7 Avaliação do risco de viés (qualidade metodológica)

Para avaliação da qualidade metodológica das revisões incluídas, dois autores (RFD e IGD) avaliaram independentemente o risco de viés dos dados em uma planilha personalizada em Excel (software Microsoft Excel; Microsoft Corporation, WA, EUA), usando a ferramenta *AMeasurement Tool to Assessment Systematic Reviews (AMSTAR -2 tool)*.⁽⁴⁸⁾ Os autores avaliaram 16 itens às cegas com respostas “sim”, “não” e “sim parcial”. As divergências entre os autores da revisão sobre o risco de viés em estudos específicos foram resolvidas por consenso (Apêndice C).

Os autores desta revisão consideraram as avaliações de risco de viés (qualidade metodológica) para cada estudo incluído nas revisões sistemáticas. As avaliações de risco de viés para estudos individuais dentro de cada revisão sistemática incluída não foram repetidas. Para isso, foram considerados estudos que empregaram a ferramenta “A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials” (RoB 2 *tool*) para ensaios clínicos randomizados.⁽⁴⁹⁾ E para estudos não randomizados, foram consideradas as ferramentas “Risk Of Bias In Non-Randomized Studies of Interventions” (ROBINS-I)⁽⁵⁰⁾ e outras.

4.8 Estratégia para síntese de dados

Os efeitos das intervenções foram resumidos narrativamente na Tabela 2. Os resultados quantitativos das revisões incluídas foram resumidos em meta-análises (gráfico de floresta, *forest plot* nas Figuras 3 e 4 por meio de meta-análise utilizando modelos de efeito fixo e aleatórios, agrupados e examinados quanto a heterogeneidade.

A heterogeneidade entre os estudos foi examinada pela estatística Q de Cochran e expressa como as porcentagens de I^2 . Um valor de $p < 0,05$ ou estatística $I^2 > 50\%$ foi considerado como heterogeneidade significativa.

Além disso, para esta meta-análise foi realizada uma análise de sensibilidade com exclusão de um estudo a cada vez (*leave-one-out method*), para explorar a influência de um estudo na estimativa geral do tamanho do efeito. Todas as análises foram realizadas no *software "R"*.

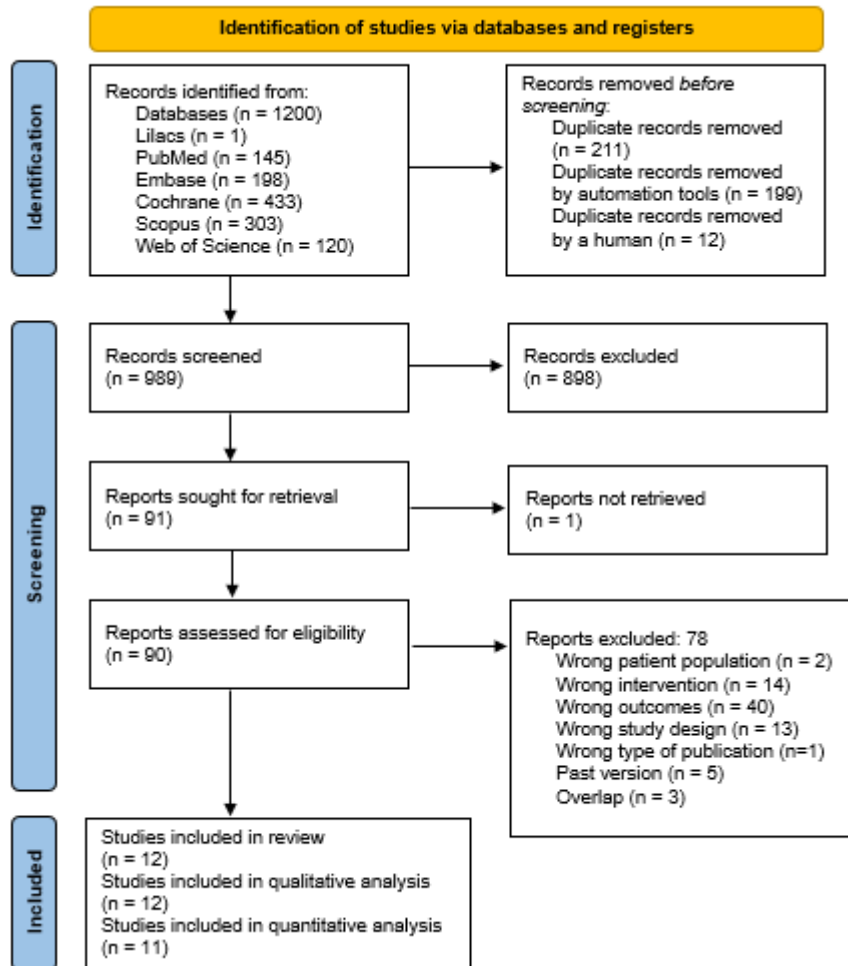
5 Resultados

5.1 Seleção dos estudos

Um total de 1.200 registros foram recuperados dos bancos de dados. Destes, 211 eram duplicados e foram removidos automaticamente pelo software e os remanescentes, manualmente (Figura 2). Os 989 registros restantes foram avaliados com base nos títulos e resumos. Após a exclusão de 898 registros, restaram 91 artigos para revisão do texto completo. Após a revisão do texto completo e exclusões subsequentes, 12 revisões sistemáticas foram incluídas neste estudo (Figura 2). A concordância entre avaliadores

durante a fase de triagem de título e resumo foi de 90,9% (kappa 0,58) e durante a fase de texto completo foi de 71,43% (kappa 0,37). Já, durante a fase de extração foi de 95,6%.

Figura 2 - Fluxograma PRISMA 2020 das diferentes fases da *overview* de revisões



Fonte: Autores

5.1.1. Estudos excluídos

Dos 90 artigos lidos integralmente, 78 foram excluídos com base nos seguintes critérios: População (2), Intervenção (14), desfecho (40), delineamento do estudo (13), tipo de publicação (1), versão desatualizada (5). Posteriormente mais três artigos foram excluídos devido à sobreposição de dados (Apêndice D).

5.2 Características dos estudos incluídos

As revisões incluídas foram publicadas entre 2010 e 2022. Todas foram publicadas na língua inglesa. Esses estudos tiveram uma variedade de contextos, países de baixa renda, média renda baixa, média renda alta e alta renda. Porém, apenas três revisões focaram em países africanos de baixa e média renda (Tabela 1).⁽⁵²⁻⁵⁴⁾

A população incluída nas revisões sistemáticas foram mulheres grávidas e não grávidas em idade fértil e recém-nascidos. As revisões incluíram tanto ensaios clínicos randomizados como quase-experimentais e observacionais (Tabela 1). Das revisões incluídas apenas uma não apresentou meta-análise e não foi incluída na análise quantitativa da presente *overview*.⁽³²⁾

Nove revisões examinaram a associação da suplementação com ácido fólico com a prevenção da primeira ocorrência de DTNs.^(14;52-61) Sendo que destes, uma revisão era especificamente de multivitamínicos contendo ácido fólico.⁽⁵⁵⁾ Três revisões examinaram a associação da fortificação de alimentos com ácido fólico para prevenção da ocorrência de DTNs.^(14,58,59) E três estudos forneceram a prevalência agrupada dos DTNs em países africanos.⁽⁵²⁻⁵⁴⁾

O número de ensaios clínicos randomizados que relataram dados sobre DTNs nas revisões sistemáticas incluídas variou de um a cinco. O número de participantes nas meta-análises relacionadas aos DTNs variou de 261⁽⁵⁶⁾ a 3.198.772.⁽¹⁴⁾ Cinco revisões foram publicadas há mais de cinco anos.^(14;32;55-58)

Quatro revisões^(52-54;59-61) realizaram buscas nos últimos cinco anos e foram consideradas atualizadas. Uma revisão está passando por uma atualização.⁽³²⁾ Não há atualizações ativas conhecidas em andamento para as análises restantes. Mais detalhes sobre as revisões incluídas podem ser encontrados na Tabela 1 'Características das revisões incluídas'. Detalhes das

intervenções com folato no desfecho de DTNs incluídas em cada revisão podem ser encontrados na Tabela 2.

Tabela 1 – Características das revisões incluídas

Revisão	Data de busca	Nº base de dados pesquisadas	Tipos de participantes	Nº total de estudos (delineamento)	Nº de estudos incluídos (delineamento); anos de publicação; e países com dados sobre DTNs	Contexto	Avaliação AMSTAR-2
Atlaw, 2021(52)	NR	6	Recém-nascidos e mães africanas	37 (29 transversais, 8 caso-controle)	37 (28 estudo transversal, 8 caso-controle e 1 estudo transversal e caso-controle); 1992 (1), 1994 (1), 2000 (1), 2006 (1), 2008 (2), 2015 (7), 2016 (4), 2017 (5), 2018 (9), 2019 (5), 2020 (1). Argélia (2), D.Congo (1), Egito (1), Eritreia (1), Etiópia (14), Gana (1), Líbia (2), Marrocos (2), Nigéria (7), África do Sul (1), Sudão (1), Tunísia (3), Uganda (1).	PBR, PRMB e PRMA (Estabelecimentos de saúde ou comunidades)	Baixa 29
Bitew, 2020(53)	20 de Dezembro, 2019	10	Recém-nascidos, crianças e mães africanas	15 (8 estudos transversais, 1 coorte, 1 estudo transversal e caso-controle, 5 estudos caso-controle)	15 (8 estudo transversal, 1 coorte, 5 caso-controle e 1 estudo transversal e caso-controle); 2015 (2), 2016 (1), 2017 (1), 2018 (4), 2019 (7); Adis Abeba e Amhara (2), Adis Abeba (4), Amhara (3), Oromia (2), Tigray (4).	PBR (Estabelecimentos de saúde)	Baixa
Blencowe 2010(14)	13 de Setembro, 2009	4	Neonatos	19 (4 ECR, 3 Coortes, 8 antes e depois, 4 caso-controle)	19 (4 ECR, 3 Coorte, 8 antes e depois, 4 caso-controle); 1981 (1), 1988 (1), 1989 (2), 1991 (1), 1992 (1), 1993 (1), 1994 (1), 1995 (1), 1999 (1), 2002 (3), 2003 (1), 2004 (2), 2005 (1), 2008 (2); Argentina (1), Austrália (1), Multicounty (Austrália, Canadá, França, Hungria, Israel, Rússia e Reino Unido) (1), Canadá (4), Chile (1), China (1), Hungria (2), Irlanda (1), África do Sul (1), EUA (5), País de Gales (1).	PRMA, PAR e PRMA.	Criticamente baixa
Centeno Tablante 2019(59)	Março e Maio, 2019	20	Indivíduos com mais de dois anos de idade (incluindo mulheres grávidas e lactantes)	10 (5 ECRs, 3 não-ECRs (4 artigos), 2 Séries Temporais Interrompidas)	10 (5 ECRs, 3 não-ECRs (4 artigos), 2 estudos ITS); 1974 (1), 2003 (1), 2009 (1), 2011 (2), 2012 (1), 2013 (2), 2015 (1), 2016 (1); Bangladesh (1), Canadá (3), México (2), África do Sul (1), China (3).	PRMA (comunidades rurais, comunidades indígenas e áreas rurais); PRMB (comunidades rurais); PAR (residência dos participantes/estudos de base populacional).	Alta
Das 2013(58)	1 de Novembro, 2012	10	Lactentes, crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, mulheres pré-grávidas, mulheres em idade reprodutiva e pós-menopáusicas	201 (125 ECRs, 7 quase-experimentais, 69 estudos antes e depois)	31 (estudos antes e depois); 2000 (1), 2001 (1), 2002 (2), 2003 (4), 2004 (6), 2005 (3), 2006 (2), 2007 (3), 2008 (5), 2009 (2), 2010 (1), 2011 (1). Brasil (2), Canadá (7), Chile (2), Costa Rica (1), Jordânia (1), Omã (1), Arábia Saudita (1), África do Sul (2), Reino Unido (1) e EUA (13).	PRMA e PAR	Criticamente baixa
Dean 2014(56)	2012	4	Mulheres em idade reprodutiva, incluindo adolescentes.	146 (NR)	12 (5 casos-controle, 2 coortes, 1 quase experimental, 4 ECRs); 1981 (1), 1988 (1), 1990 (1), 1991 (1), 1992 (2), 1993 (1), 1995 (1), 1996 (1), 2000 (1), 2004 (1), 2008 (1). Austrália (1), Vários países (Austrália, Canadá, França, Hungria, Israel, Rússia e Reino Unido) (1), China (1), Cuba (1), Hungria (2), Irlanda (1), EUA (4), País de Gales (1).	PRMA e PAR	Criticamente baixa

De-Regil 2015(57)	31 de Agosto, 2015	5	Mulheres que engravidaram ou estavam grávidas de 12 semanas ou menos no momento da intervenção, independentemente de sua idade, paridade ou história de gravidez afetada por DTNs	5 (ECRs)	5 (ECRs); 1981 (1), 1991 (1), 1992 (1), 1994 (1), 2000 (1). País de Gales (1), Vários países (Austrália, Canadá, França, Hungria, Israel, Rússia e Reino Unido) (1), Irlanda (1), Hungria (1) e Índia (1).	PRMB e PAR.	Alta
Lassi 2021(61)	31 de Julho, 2019	17	Mulheres em idade reprodutiva (ou seja, 10 a 49 anos) foram nossa população-alvo. Isso inclui adolescentes.	43 (26 ECR, 17 quase-experimentais)	2 (1 Coorte e 1 coorte prospectiva); 1990 (1), e 1999 (1); Cuba (1) e China (1).	PRMB PRMA e PAR (comunidade, escolas e ambientes clínicos).	Alta
Oumer 2021(54)	18 de Abril, 2020	14	Recém-nascidos e mães africanas.	43 (29 coortes transversais, 5 casos-controle e 9 coortes prospectivas)	43 (29 coortes transversais, 5 casos-controle e 9 coortes prospectivas); 1982 (1), 1983 (1), 1992 (1), 1993 (2), 1994 (1), 1995 (1), 2000 (2), 2003 (1), 2004 (1), 2006 (1), 2007 (1), 2008 (4), 2009 (1), 2011 (1), 2013 (1), 2014 (2), 2015 (4), 2016 (3), 2017 (2), 2018 (6), 2019 (5), 2020 (1); Argélia (2), RepúbPBRa Democrática do Congo (1), Egito (1), Camarões (1), Eritreia (1), Gana (2), Etiópia (10), Quênia (1), Líbia (1), Malawi (1) Nigéria (8), África do Sul (2), Sudão (2), Tunísia (5), e Tanzânia (1).	PBR, PRMB e PRMA (baseado em instituição).	Moderada
Partap 2022(60)	28 de Novembro, 2020	4	Mulheres no período pré-concepcional em qualquer período do ciclo de vida antes da concepção.	58 (37 ECRs, 3 ECRs agrupados e 18 estudos quase-experimentais)	10 (5 ECRs, 5 quase-experimentais); 1983 (1), 1981 (2), 1991 (1), 1992 (1), 1996 (1), 1999 (1), 2000 (1), 2004 (1), e 2008 (1). China (2), Hungria (2), Índia (1), Irlanda (1), Reino Unido (2), Vários países (Austrália, Canadá, França, Hungria, Israel, Rússia e Reino Unido) (1), e País de Gales (1).	PBR, PRMB, PRMA e PAR.	Moderada
Viswanathan 2017(32)	11 de Novembro, 2016	3	Mulheres em idade reprodutiva (pós-menarca e pré-menopausa, mulheres com	24 (NR)	12 (1 ECR, 2 coortes, 8 casos-controle, 1 revisão sistemática); 1989 (2), 1992 (1), 1993 (1), 1995 (1), 2000 (1), 2001 (1), 2004 (1), 2008 (1), 2009 (1), 2011 (1), 2013 (1); Hungria (2), EUA (10).	PAR.	Moderada

			potencial ou planejando engravidar), feto, recém-nascido ou criança de gravidez inicial.				
Wolf 2017(55)	17 de Junho, 2016	5	Mulheres com gestações anteriores afetadas por DTN, não grávida e planejada para ter outro filho, feto, neonato ou criança da gravidez inicial.	35 (NR)	9 (2 ECRs, 2 coortes controlada, 5 casos-controle); 1983 (1), 1988 (1), 1989 (1), 1991 (1), 1992 (1), 1993 (1), 1995 (1), 2003 (1), 2004 (1). Irlanda (1), Vários países (Austrália, Canadá, França, Hungria, Israel, Rússia e Reino Unido) (1), Hungria (1), Reino Unido (1), EUA (5)	PAR.	Baixa

ECR= Ensaio Clínico Randomizado. N/A= não se aplica. NR= não relatado. PBR= Países de Baixa Renda. PRMB= Países de Renda Média-Baixa. PRMA= Países de Renda Média-Alta PAR= Países de Alta Renda.

Fonte: Elaboração própria, 2023

5.3 Avaliação da qualidade

Foi avaliada a qualidade metodológica das revisões incluídas por meio da AMSTAR-2, sendo que três foram consideradas como criticamente baixa^{14,56,58}, três como de baixa qualidade^(52,53,55), três como de moderada^(32,54,60) e outros três estudos como de alta qualidade^(57,59,61) (Tabela 1).

Os itens 3, 6, 10 e 13 foram os avaliados com maiores problemas, relacionados, respectivamente, à seleção dos participantes, cegamento dos avaliadores, descrição das fontes de financiamento e avaliação do risco de viés dos estudos primários incluídos nas revisões. Além disso, as revisões relataram problemas na randomização, alocação, cegamento e viés de relato nos estudos primários incluídos.

5.4 Síntese dos resultados

Das 12 revisões sistemáticas, cinco não aplicaram o GRADE para avaliar o nível da evidência. Dos desfechos avaliados, dois tiveram a qualidade da evidência classificada como muito baixa, um como baixa, quatro como moderada e três como alta (Tabela 2).

Tabela 2 - Resumo dos efeitos das intervenções com folato no resultado de DTNs

Revisão	Intervenção	Número e desenho dos estudos (participantes)	Desfecho	Resumo do efeito (95% CI)	GRADE
Atlaw et al., 2021(52)	Suplementação de ácido fólico	7 Casos-controle (1963)	Ocorrência de DTNs	OR 0.4, IC 95% 0.19 a 0.85; I ² =78.0%, p < 0.001	NR
Bitew et al., 2020(53)	Suplementação de ácido fólico	4 Casos-controle (1592)	Ocorrência de DTNs	OR 0.32, IC 95% 0.17 a 0.060; I ² =36%, p < 0.001	NR
Blencowe et al., 2010(14)	Suplementação de ácido fólico	1 ECR, e 3 Coortes (222970)	Ocorrência de DTNs	RR 0.38, IC 95% 0.29 a 0.51; I ² =27.9%, p < 0.001	Moderada
		3 ECR (1563)	Recorrência de DTNs	RR 0.30, IC 95% 0.14 a 0.65; I ² =0%, p=0.002	Alta
	Fortificação de alimentos com ácido fólico	8 Antes e depois (3198772)	Ocorrência de DTNs	RR 0.54, IC 95% 0.46 a 0.63; I ² =69.2%. p=0.002	Moderada
Centeno Tablante et al., 2019(59)	Fortificação de alimentos com ácido fólico	1 Não ECR: Ensaio Clínico Controlado (8037)	Ocorrência de DTNs	RR 0.32, IC 95% 0.21 a 0.48	Baixa
Das 2013(58)	Fortificação de alimentos com ácido fólico	8 Antes e depois (62183)	Ocorrência de DTNs	RR 0.57, IC 95% 0.45, 0.73; Tau ² =0.08, Chi ² =40,69, df=7(P<0,00001); I ² =83%	Moderada
Dean et al., 2014(56)	Suplementação de ácido fólico	5 Casos-controle e 2 Ensaios controlados por coorte (67346)	Ocorrência de DTNs	RR 0.51, IC 95% 0.31 a 0.82; Tau ² =0.28; Chi ² =38.40, df=6(P<0.00001); I ² =84%	NR
		3 ECR, 1 Caso-controle e 1 Coorte prospectiva (1929)	Recorrência de DTNs	RR 0.43, IC 95% 0.13 a 1.40; Tau ² =1.08; Chi ² =15.90, df=4(P=0.003); I ² =75%	NR
De-Regil 2015(57)	Suplementação de ácido fólico	1 ECR (4862)	Ocorrência de DTNs	RR 0.07, IC 95% 0.00 a 1.32	Alta
		4 ECR (1846)	Recorrência de DTNs	RR 0.34, IC 95% 0.18 a 0.64; Tau ² =0; Chi ² =0.48, df=3(P=0.92); I ² =0%	Alta
Lassi et al., 2021(61)	Suplementação de ácido fólico	1 Coorte e 1 Coorte prospectiva (248 056)	Ocorrência de DTNs	RR 0.53, IC 95% 0.41 a 0.67; P=0.36; I ² =0%	Muito baixa
Oumer et al., 2021(54)	Suplementação de ácido fólico	4 Casos-controle, 3 Transversais, 1 Prospectivo (776 055)	Ocorrência de DTNs	OR 0.51, IC 95% 0.11 a 2.29; I ² =0%, P=0.993	NR
Partap et al., 2022(60)	Suplementação de ácido fólico	5 ECR, 5 Quase-experimentais (313 312)	Ocorrência de DTNs	RR 0.37, IC 95% 0.24 a 0.55; I ² =74.33%	NR

Wolf et al., 2017(55)	Suplementação de ácido fólico	1 Coorte e 5 Casos-controle (12 524)	Ocorrência de DTNs	RR 0.67, IC 95% 0.52 a 0.87; I ² =81%	Muito baixa
		2 RCT (1549)	Recorrência de DTNs	RR: 0.83, IC 95% 0.40 a 1.72; I ² =0%	Moderada

DTNs= Defeitos do Tubo Neural. ECR= Ensaio Clínico Randomizado. IC= Intervalo de Confiança. N/A= não se aplica. NR= não relatado. OR= Odds Ratio. RR= Risco Relativo.

Fonte: Elaboração própria, 2023

As evidências de muita baixa qualidade^(55,61), (RR 0.67, IC 95% 0.52 a 0.87) e RR (0.53, IC 95% 0.41 a 0.67), moderada qualidade⁽¹⁴⁾ (RR 0.38, IC 95% 0.29 a 0.51) e alta qualidade⁽⁵⁷⁾ (RR 0.07, IC 95% 0.00 a 1.32) (Tabela 2), indicaram um possível benefício de prevenção da ocorrência de DTNs com a suplementação de ácido fólico no período periconcepcional e durante o início da gravidez em comparação com a falta de suplementação ou suplementação sem ácido fólico no período.

As evidências de moderada qualidade⁽⁵⁵⁾ (RR 0.83, IC 95% 0.40 a 1.72, valor de p e I²) e alta qualidade^(14,57) (RR 0.30, IC 95% 0.14 a 0.65, valor de p 0,002 e I² = 0%) e (RR 0.34, IC 95% 0.18 a 0.64, valor de p 0,92 e I² = 0) (Tabela 2), mostraram a probabilidade de prevenção da recorrência de DTNs devido a suplementação de ácido fólico.

Evidências de baixa qualidade⁽⁵⁹⁾ RR (0.32, IC 95% 0.21 a 0.48) e moderada qualidade⁽⁵⁸⁾ (RR 0.57, IC 95% 0.45 a 0.73) (Tabela 2) mostraram que o risco da ocorrência de DTNs foi reduzido com a fortificação de alimentos com ácido fólico em comparação com a não fortificação.

As meta-análises realizadas na *overview* mostraram um fator protetivo da suplementação com ácido fólico para redução do risco da ocorrência em 59% (RR 0.41, IC 95% 0.31 a 0.55, valor de p<0,01, I²=94%) e 69% (RR 0.31, IC 95% 0.17 a 0.57, valor de p=0,02, I²=69%) da recorrência de DTNs em gestações (Figura 3 e 4). Devido a alta heterogeneidade observada entre os estudos, foi aplicado o modelo aleatório para meta-análise.

Figura 3 - Suplementação com ácido fólico para prevenir a ocorrência de DTNs

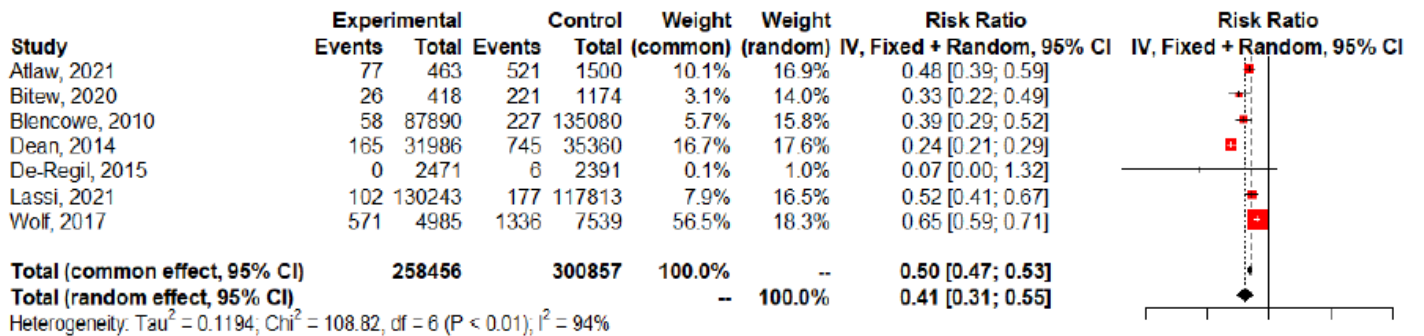
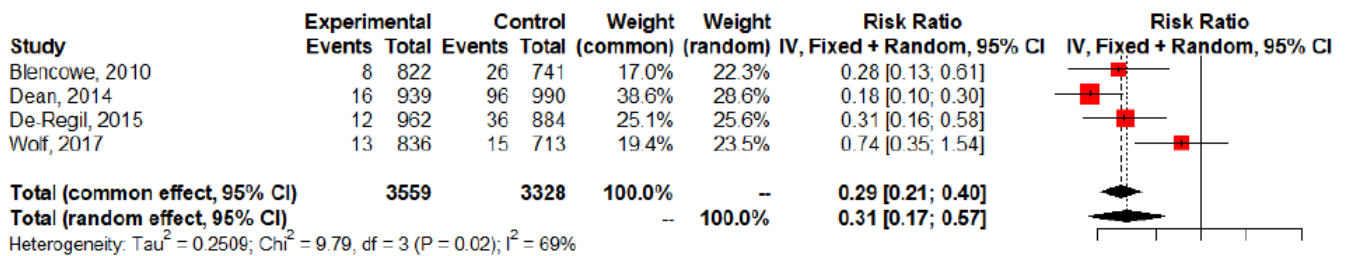


Figura 4 - Suplementação com ácido fólico para prevenir a recorrência de DTN



6 Discussão

O presente estudo foi o primeiro a resumir e avaliar as evidências de revisões sistemáticas sobre os efeitos da suplementação de folato antes e durante a gravidez na prevenção de defeitos do tubo neural, bem como os efeitos da fortificação alimentar com ácido fólico.

Esta *overview* de revisões sistemáticas analisou 12 revisões sistemáticas publicadas após o ano de 2010, com estudos primários envolvendo mais de 4.000 pacientes, assim fornecendo evidências de sua aplicabilidade, qualidade metodológica, certeza da evidência e evidências dos efeitos com base nos estudos incluídos. As intervenções de suplementação de ácido fólico foram relatadas em dez revisões, enquanto que as intervenções de fortificação de alimentos com ácido fólico foram relatadas em três estudos.

As revisões analisaram os desfechos em mulheres que faziam a suplementação de ácido fólico (sozinho ou em combinação com outras vitaminas e minerais) em comparação com mulheres recebendo placebo ou outras vitaminas e minerais (não incluindo ácido fólico). Assim como a fortificação de alimentos com ácido fólico em comparação com alimentos não fortificados (não contendo ácido fólico). O presente estudo observou um efeito protetivo das intervenções em relação à diminuição da ocorrência e recorrência dos DTNs.

Dessa maneira, as evidências disponíveis corroboram com a recomendação de suplementação diária de ácido fólico de 0,4 mg para prevenção da primeira ocorrência de DTNs e dose acima de 0,4 mg para prevenção da recorrência desde antes da concepção até 12 semanas de gestação.⁽⁵⁷⁾

Todavia, no SUS, a dose atualmente ofertada para todas mulheres é de 5 mg por dia, o que é praticamente 10 vezes maior que o recomendado pela OMS e pelo Ministério da Saúde.^(36,38,39,62) Essa superdosagem pode gerar vários efeitos negativos conhecidos e não conhecidos para a gestante⁽³⁹⁾ e pode estar relacionado com a ausência de política pública específica sobre a prevenção dos DTNs no Brasil.

Três revisões relataram a prevalência agrupada dos DTNs em países africanos.⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ As prevalências foram de 50,71/10.000 nascimentos resultante da análise de 29 estudos transversais contendo 6,113,208 participantes (50,74, IC 95% 48.03 a 53.44; $I^2 = 100\%$, valor de $p < 0.001$)⁽⁵²⁾; 63,3/10.000 crianças resultante da análise de 5.383.438 estudos temporais, um coorte e um caso-controle (63,30, IC 95% 50.93 a 75.67; $I^2 = 96.3\%$, valor de $p < 0.001$)⁽⁵³⁾; 21,42/10.000 nascimentos resultante da análise de 29 estudos temporais e sete prospectivos contendo 6.084.563 participantes (21,42, IC 95% 19.29 a 23.56; $I^2 = 98.5\%$, valor de $p < 0.001$)⁽⁵⁴⁾.

Dessa maneira, a prevalência de DTNs em países africanos se encontra muito alta. Um estudo recente corrobora com esses achados e traz a evidência sobre o grande impacto dos

DTNs na mortalidade neonatal e infantil na Etiópia.⁽⁶³⁾ Devido ao contexto social de países de baixa e média renda, onde o planejamento familiar, o acesso ao pré-natal e suporte financeiro são mais limitados em comparação a outros países, a adesão à suplementação com ácido fólico, apesar dos benefícios apontados, é reduzida.^(53, 64)

Dessa maneira, a implementação de intervenções como a fortificação obrigatória de ácido fólico em alimentos pode ser uma alternativa para prevenir os DTNs e reduzir a mortalidade devido a defeitos do tubo neural.⁽⁶³⁾ No entanto, sabe-se que a implementação de uma política pública como a fortificação é um processo extremamente complexo. Em muitos países os determinantes sociais impactarão nessa intervenção, visto que a insegurança alimentar em gestantes ainda é uma realidade em muitos países como o Brasil.⁽⁶⁵⁾

Ademais, a concentração de AF de fato presente nas farinhas pode variar tal como a ingestão de alimentos com farinha fortificada com ácido fólico. Portanto, tão importante quanto a formulação de políticas é a devida implementação e fiscalização para que de fato traga benefícios. Além disso, é importante estar alinhada ao contexto social e cultural do país.^(30,31)

A meta-análise realizada no presente estudo com evidências de revisões sistemáticas corrobora com os benefícios da suplementação com ácido fólico, assim como a fortificação de alimentos. No entanto, algumas dessas evidências não demonstraram diferença estatisticamente significativa no risco para ocorrência e recorrência de DTNs entre grupos que receberam e não receberam a suplementação de ácido fólico. Sendo a recorrência com doses variando de 0,36 mg a 5 mg^(55,56), e a ocorrência com dose de 0.8 mg em um estudo⁽⁵⁷⁾ e no outro a dose não foi especificada.⁽⁵⁴⁾

6.1 *Aplicabilidade clínica*

O presente estudo evidencia a importância do uso do ácido fólico para prevenção dos DTNs, contudo, demonstra as fragilidades da metodologia e qualidade da evidência das revisões sistemáticas e estudos primários existentes sobre a temática. Dessa maneira, os achados trazem algumas análises que não foram significantes assim como uma grande variabilidade das doses utilizadas nos estudos e o período da intervenção.

Dessa maneira, essa *overview* evidencia a necessidade de novos estudos sobre os efeitos das diferentes doses de ácido fólico na suplementação em gestantes e em que período seria mais apropriada a intervenção, assim como, há a necessidade de ser melhor investigados os efeitos da superdosagem. Ademais, observa-se uma alta prevalência de DTNs em países de baixa e média renda e a necessidade de formulação, implementação e fiscalização de políticas públicas específicas sobre a prevenção de DTNs, inclusive no Brasil.

6.2 *Limitações e pontos fortes do estudo*

As limitações desta *overview* foram limitações no desenho dos estudos incluídos nas revisões avaliadas, diferença nas características dos estudos primários (tamanho, data, rigor científico) e baixa certeza de evidências devido à forma como os estudos incluídos nas revisões foram desenhados e relatados.

Além disso, muitos estudos usaram diferentes alimentos e concentrações de micronutrientes e a frequência de alimentação/ingestão não foi uniforme. Informações limitadas sobre fatores de confusão como idade e estado nutricional no início da intervenção, inferência limitada de resultados por faixas etárias e categorias de nutrição e a duração do período de intervenção avaliado também variaram entre os estudos.

Os pontos fortes deste estudo é que foi possível reunir as evidências disponíveis das mais recentes revisões sistemáticas sobre o tema, resumir seus achados e características, assim como avaliar a qualidade metodológica de cada uma.

Portanto é necessário que novas revisões sistemáticas adotem padrões metodológicos para gerar evidência de alta qualidade metodológica e confiança. Além disso, é importante a realização de novos ensaios clínicos randomizados sobre o tema, para que tenhamos um conjunto de estudos apropriados com desenhos de estudo de boa qualidade para imputar os impactos reais das intervenções de suplementação e fortificação com ácido fólico nos DTNs. Principalmente no que se refere a dose, frequência, duração da intervenção, determinantes sociais e adesão.

7 Conclusão

Nesta *overview* de revisões sistemáticas, foram analisadas evidências de 12 revisões sistemáticas. Algumas revisões tiveram a qualidade da evidência classificada como moderada e alta em relação às intervenções de suplementação e fortificação nos desfechos de DTNs. Dessa forma, é possível que essas evidências continuem guiando tomadas de decisão no que se refere a redução do risco de ocorrência e recorrência de DTNs relacionadas ao uso de ácido fólico.

No entanto, a confiança nos resultados de algumas análises foi “criticamente baixa” ou “baixa” e não apresentaram significância estatística em relação ao efeito da suplementação de ácido fólico na ocorrência e recorrência de DTNs. Assim, é necessário que novos estudos primários, principalmente ECR e novas revisões sistemáticas abordem a temática e façam a adesão de padrões metodológicos estabelecidos para fornecer evidências confiáveis a pacientes, médicos e tomadores de decisão.

Além disso, é necessária a criação de políticas públicas específicas para fortalecer a prevenção dos DTNs no mundo, principalmente em países de baixa e média renda como o Brasil. Estas políticas devem conscientizar a população, profissionais de saúde e gestores sobre os impactos epidemiológicos dos DTNs e a importância do uso do ácido fólico por meio de suplementação e fortificação de alimentos para prevenção dessas anomalias congênitas.

Referências¹

1. Greene NDE, Copp AJ. Neural tube defects. *Annu Rev Neurosci*. 2014 Jul;37(1):221–42.
2. Copp AJ, Stanier P, Greene NDE. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):799–810.
3. Copp AJ, Greene NDE. Neural tube defects-disorders of neurulation and related embryonic processes. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2013;2(2):213–27.
4. Makelarski JA. Selected environmental exposures and risk of neural tube defects [thesis] [Internet]. Iowa City: University of Iowa; 2010 [citado 2023 Mar 24]. Disponível em: <https://iro.uiowa.edu/esploro/outputs/doctoral/9983776773902771>.
5. Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Dev Disabil Res Rev*. 2010;16(1):6–15.
6. Carter CO. Clues to the aetiology of neural tube malformations. *Dev Med Child Neurol*. 1974 Dec;16(Suppl s32):3–15.
7. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. 2003;44(Suppl 3):4-13.
8. Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S. Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: a systematic review and cumulative meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Oct;98(4):417–41.
9. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: a systematic literature review. *PLoS ONE*. 2016;11(4).
10. Peake JN, Knowles RL, Shawe J, Rankin J, Copp AJ. Maternal ethnicity and the prevalence of British pregnancies affected by neural tube defects. *Birth Defects Res*. 2021 Jul;113(12):968–80.

¹ De acordo com the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (Estilo Vancouver).

11. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*. 2011;3(3):370–84.
12. López-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM. Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *Am J Med Genet A*. 2010 Oct;152A(10):2444–58.
13. Molloy AM, Pangilinan F, Brody LC. Genetic risk factors for folate-responsive neural tube defects. *Annu Rev Nutr*. 2017 Aug;37(1):269–91.
14. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol*. 2010;39(Suppl 1):i110–i21.
15. Blencowe H, Kancherla V, Moorthie S, Darlison MW, Modell B. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1414(1):31–46.
16. Schuler-Faccini L, Sanseverino MTV, Rocha Azevedo LM, Moorthie S, Alberg C, Chowdhury S, et al. Health needs assessment for congenital anomalies in middle-income countries: examining the case for neural tube defects in Brazil. *J Community Genet*. 2014 Apr;5(2):147–55.
17. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology and determinant factors of neural tube defect: narrative review. *Surg Neurol Int* [Internet]. 2020[citado 2023 Mar 24];11(81).
Disponível em:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006824481&from=export>.
18. National Institutes of Health. Folate [Internet]. 2022 [citado 2023 Mar 24]. Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/#h1>.
19. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, et al. Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Arch Dis Child*. 1981;56(12):911–8.
20. Wald NJ, Polani PE. Neural-tube defects and vitamins: the need for a randomized clinical trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1984 Jun;91(6):516–23.
21. Berry RJ, Moore CA, Wong LYC. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med*. 1999;341(20):1485-90.
22. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991 Jul;338(8760):131–7.
23. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*. 1992 Dec;327(26):1832–5.
24. Castillo-Lancellotti C, Tur JA, Uauy R. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2013;16(5):901–11.

25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC No. 344, de 13 de dezembro de 2002 [Internet]. Dec 13, 2002 [citado 2023 Mar 24]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0344_13_12_2002.html.
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC No. 150, de 13 de abril de 2017 [Internet]. Apr 13, 2017 [citado 2023 Mar 24]. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/20165624/do1-2017-04-17-resolucao-rdc-n-150-de-13-de-abril-de-2017-20165414.
27. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. *JAMA*. 1995;274(21):1698-1702.
28. Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, Finnell RH. Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Sep;7(9):724–31.
29. Bronberg R, Dipierri J, Alfaro E, Sanseverino MT, Schüler-Faccini L. Primary prevention of neural tube defects in Brazil: insights into anencephaly. *J Community Genet*. 2016 Jan;7(1):97–105.
30. Calvo EB, Biglieri A. Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural. *Rev Chil Pediatría* [Internet]. 2010 Feb [citado 2023 Mar 24];81(1):78-79. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062010000100011&lng=en&nrm=iso&tlng=en.
31. Ferreira AFS, Giugliani R. Consumption of folic acid-fortified flour and folate-rich foods among women at reproductive age in South Brazil. *Publ Health Genom*. 2008;11(3):179–84.
32. Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, Middleton JC, Coker-Schwimmer EJJ, Nicholson WK. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an updated evidence report and systematic review for the us preventive services task force. *JAMA*. 2017;317(2):190–203.
33. Shlobin NA, LoPresti MA, Du RY, Lam S. Folate fortification and supplementation in prevention of folate-sensitive neural tube defects: a systematic review of policy. *J Neurosurg Pediatr*. 2020;27(3):294–310.
34. Gomes S, Lopes C, Pinto E. Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. *Public Health Nutr*. 2016 Jan;19(1):176–89.
35. Te Whatu Ora, Health New Zealand. Folate and folic acid [Internet]. 2022 [citado 2023 Mar 24]. Disponível em: <https://www.tewhatauora.govt.nz/for-the-health-sector/health-sector-guidance/folate-and-folic-acid/>.
36. World Health Organization. Standards for maternal and neonatal care. Geneva: WHO; 2006.

37. Centers for Disease Control and Prevention. Folic acid [Internet]. 2022 [citado 2023 Mar 24]. Disponível em: [https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/about.html#:~:text=CDC%20urges%20all%20women%20of,and%20spine%20\(spina%20bifida\).](https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/about.html#:~:text=CDC%20urges%20all%20women%20of,and%20spine%20(spina%20bifida).)
38. Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde. Caderno dos programas nacionais de suplementação de micronutrientes [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 [citado 2023 Mar 24]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_programas_nacionais_suplementacao_micronutrientes.pdf.
39. Araújo BC, Silva LALB, Milhomens LM, Domene FM, Silva JL, Melo RC, et al. Segurança do uso do ácido fólico em dosagem elevada durante a gestação [Internet]. Brasília (DF): Fiocruz; 2021 [citado 2023 Mar 24]. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/09/1392111/21_rr_depros_acido_folico_gestacao.pdf.
40. Douglas WR, Audibert F, Brock JA, Carroll J, Cartier L, Gagnon A, et al. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(6):534–49.
41. Lamers Y, MacFarlane AJ, O'Connor DL, Fontaine-Bisson B. Periconceptional intake of folic acid among low-risk women in Canada: summary of a workshop aiming to align prenatal folic acid supplement composition with current expert guidelines. *Am J Clin Nutr.* 2018 Dec;108(6):1357–68.
42. National Health Service. Vitamins, supplements and nutrition in pregnancy [Internet]. 2023 [citado 2023 Mar 24]. Disponível em: <https://www.nhs.uk/pregnancy/keeping-well/vitamins-supplements-and-nutrition/#:~:text=It's%20important%20to%20take%20a,tube%20defects%2C%20including%20spina%20bifida>.
43. United Nations. Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development [Internet]. 2015 [citado 2023 Mar 24]. Disponível em: <https://sdgs.un.org/2030agenda>.
44. Hartling L, Chisholm A, Thomson D, Dryden DM. A descriptive analysis of overviews of reviews published between 2000 and 2011. *PLoS ONE.* 2012 Nov;7(11):e49667.
45. Pollock M, Fernandes RM, Becker LA, Pieper D, Hartling L. Chapter V: overviews of reviews. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3* [Internet]. London: Cochrane; 2022 [citado 2023 Mar 24]. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook.
46. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.

47. Nitza F. Muniz, Dylan Mordaunt, Thais da Silva Santos, Altacílio A. Nunes, Izabel G. Demarchi, Jânio Luiz Correia Júnior, Ricardo Freitas. Folate supplementation for preventing neural tube defects: an Overview of Reviews. PROSPERO 2022 CRD42022356972 Disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022356972
48. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
49. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
50. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
51. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):380–2.
52. Atlaw D, Tekalegn Y, Sahiledengle B, Seyoum K, Solomon D, Gezahegn H, et al. Magnitude and determinants of neural tube defect in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2021;21(1). Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85107962871&doi=10.1186%2fs12884-021-03848-9&partnerID=40&md5=b9151cb5012224b6a5c0682f9bff3e93>
53. Bitew ZW, Worku T, Alebel A, Alemu A. Magnitude and Associated Factors of Neural Tube Defects in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glob Pediatr Health*. 2020;7:2333794X20939423.
54. Oumer M, Tazebew A, Silamsaw M. Birth prevalence of neural tube defects and associated risk factors in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr* [Internet]. 2021;21(1). Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85104786528&doi=10.1186%2fs12887-021-02653-9&partnerID=40&md5=b9622532e463cfe292ac0b31b2ecd3cd>
55. Wolf HT, Hegaard HK, Huusom LD, Pinborg AB. Multivitamin use and adverse birth outcomes in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Oct;217(4):404.e1-404.e30.
56. Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Preconception care: nutritional risks and interventions. *Reprod Health*. 2014;11 Suppl 3(Suppl 3):S3.
57. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD007950.

58. Das JK, Salam RA, Kumar R, Bhutta ZA. Micronutrient fortification of food and its impact on woman and child health: a systematic review. *Syst Rev*. 2013 Aug 23;2:67.
59. Centeno Tablante E, Pachón H, Guetterman HM, Finkelstein JL. Fortification of wheat and maize flour with folic acid for population health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD012150.
60. Partap U, Chowdhury R, Taneja S, Bhandari N, De Costa A, Bahl R, et al. Preconception and periconception interventions to prevent low birth weight, small for gestational age and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2022;7(8).
61. Lassi ZS, Kedzior SGE, Tariq W, Jadoon Y, Das JK, Bhutta ZA. Effects of preconception care and periconception interventions on maternal nutritional status and birth outcomes in low- and middle-income countries: A systematic review. *Campbell Syst Rev*. 2021;17(2).
62. BIREME/OPAS/OMS. Segunda Opinião Formativa – SOF. Disponível em: <https://aps-repo.bvs.br/aps/podemos-entregar-a-gestante-a-dose-de-acido-folico-disponivel-na-ubs-5mg-isto-causaria-danos-ao-bebe/>.
63. Madrid L, Vyas KJ, Kancherla V, Leulseged H, Suchdev PS, Bassat Q, et al. Neural tube defects as a cause of death among stillbirths, infants, and children younger than 5 years in sub-Saharan Africa and southeast Asia: an analysis of the CHAMPS network. *Lancet Glob Health*. 2023 Jul;11(7):e1041–52.
64. Kancherla V, Botto LD, Rowe LA, Shlobin NA, Caceres A, Arynchyna-Smith A, et al. Preventing birth defects, saving lives, and promoting health equity: an urgent call to action for universal mandatory food fortification with folic acid. *Lancet Glob Health*. 2022 Jul;10(7):e1053–7.
65. Oliveira ACM de, Tavares MCM, Bezerra AR. Insegurança alimentar em gestantes da rede pública de saúde de uma capital do nordeste brasileiro. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2017 Feb;22(2):519–26.

Apêndice A – Prisma Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Pg 1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Pg 6
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Pg 19
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Pg 20
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Pg 22
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Pg 22
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Pg 48
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Pg 23
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Pg 23
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Pg 23
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Pg 23
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Pg 24
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Pg 25
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Pg 25
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Pg 25

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Pg 25
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Pg 25
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Pg 25
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Pg 24
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Pg 23
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Pg 25
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Pg 26
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Pg 27
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Pg 31
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Pg 32
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Pg 32-34
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Pg 32-34
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Pg 32-34
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Pg 32-34
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Pg 32-34
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Pg 32
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Pg 34
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Pg 37
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Pg 37
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Pg 36

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Pg 21
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Pg 21
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Pg 67
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	P 67
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Apêndice B – Estratégias de busca

Search strategy used in the research

PubMed

Date Run: 20/09/2022 08:45am

#1 "Pregnancy"[Mesh] OR Pregnanc* OR Gestation OR "Women"[Mesh] OR Woman OR "Pregnant Women"[Mesh] OR (Pregnant Woman) OR (Woman, Pregnant) OR (Women, Pregnant) OR "Female"[Mesh] OR Female OR "Humans"[Mesh] OR Human* OR "Women's Health"[Mesh] OR (Health, Women's) OR (Womens Health) OR (Health, Womens) OR (Woman's Health) OR (Health, Woman's) OR "Preconception Care"[Mesh] OR (Care, Preconception) OR "Prenatal Care"[Mesh] OR (Care, Prenatal) OR (Antenatal Care) OR (Care, Antenatal) OR "Reproductive History"[Mesh] OR (Histor*, Reproductive) OR (Reproductive Histor*) OR (Contraceptive Histor*) OR (Histor*, Contraceptive) OR (Pregnancy Histor*) OR (Histor*, Pregnancy) OR (Birth Histor*) OR (Histor*, Birth) OR "Infant, Newborn"[Mesh] OR (Infants, Newborn) OR (Newborn Infant*) OR Newborn* OR Neonate* **23,095,418**

#2 "Folic Acid"[Mesh] OR (Vitamin M) OR (Vitamin B9) OR (B9, Vitamin) OR (Pteroylglutamic Acid) OR (Folic Acid, Monopotassium Salt) OR (Folic Acid, Monosodium Salt) OR (Folic Acid, Potassium Salt) OR (Folic Acid, (DL)-Isomer) OR Folvite OR Folacin OR Folate OR (Folic Acid, (D)-Isomer) OR (Folic Acid, Calcium Salt (1:1)) OR (Folic Acid, Sodium Salt) OR (5-methyltetrahydrofolate) OR (5-MTHF) OR (L-methylfolate) OR "Folic Acid/administration and dosage"[Mesh] OR "Folic Acid/adverse effects"[Mesh] OR "Folic Acid/therapeutic use"[Mesh] OR "Dietary Supplements"[Mesh] (Dietary Supplement*) OR (Supplement*, Dietary) OR (Dietary Supplementations) OR (Supplementations, Dietary) OR (Food Supplementations) OR (Food Supplement*) OR (Supplement*, Food) OR Nutraceutical* OR Nutriceutical OR Nutraceutical* OR (Herbal Supplement*) OR (Supplement*, Herbal) OR "Vitamins"[Mesh] OR Vitamin* **617,130**

#3 "Neural Tube Defects"[Mesh] OR (Defect*, Neural Tube) OR (Neural Tube Defect*) OR (Developmental Neural Tube Defect*) OR (Neural Tube Developmental Defect*) OR (Developmental Defect*, Neural Tube) OR Craniorachischis* OR Diastematomyelia* OR (Tethered Cord Syndrome*) OR (Occult Spinal Dysraphism Sequence) OR (Tethered Spinal Cord Syndrome) OR (Dysraphism*, Occult Spinal) OR (Occult Spinal Dysraphism*) OR (Spinal Dysraphism*, Occult) OR Iniencephal* OR (Cyst*, Neurenteric) OR (Neurenteric Cyst*) OR (Cyst*, Neuroenteric) OR (Neuroenteric Cyst*) OR (Spinal Cord Myelodysplasia*) OR (Myelodysplasia*, Spinal Cord) OR Acrania* OR Exencephal* OR (Spina Bifida) OR Anencephaly OR Encephalocele OR (Spina Bifida Occulta) OR (Closed Spinal Dysraphism) OR Meningocele OR Myelomeningocele OR "Congenital Abnormalities"[Mesh] OR (Abnormalit*, Congenital) OR (Congenital Abnormality) OR Deformit* OR (Congenital Defect*) OR (Defect*, Congenital) OR (Birth Defect*) OR (Defect*, Birth) OR (Fetal Malformation*) OR (Malformation*, Fetal) OR (Fetal Anomal*) OR (Anomal*, Fetal) OR "Neural Tube Defects/prevention and control"[Mesh] **797,180**

#4 #1 AND #2 AND #3 **10,051**

#5 (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt] **241,324**

#6 #4 AND #5 **145 results**

Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library)**Date Run: 20/09/2022****ID Search Hits**

#1 Pregnanc* OR Gestation* OR Women OR Woman OR (Pregnant Women) OR (Pregnant Woman) OR (Woman, Pregnant) OR (Women, Pregnant) OR Female OR Human* OR (Women's Health) OR (Health, Women's) OR (Womens Health) OR (Health, Womens) OR (Woman's Health) OR (Health, Woman's) OR (Preconception Care) OR (Care, Preconception) OR (Prenatal Care) OR (Care, Prenatal) OR (Antenatal Care) OR (Care, Antenatal) OR (Reproductive History) OR (Histor*, Reproductive) OR (Reproductive Histor*) OR (Contraceptive Histor*) OR (Histor*, Contraceptive) OR (Pregnancy Histor*) OR (Histor*, Pregnancy) OR (Birth Histor*) OR (Histor*, Birth) OR (Infant*, Newborn) OR (Newborn Infant*) OR Newborn* OR Neonate*
1265845

#2 (Folic Acid) OR (Vitamin M) OR (Vitamin B9) OR (B9, Vitamin) OR (Pteroylglutamic Acid) OR (Folic Acid, Monopotassium Salt) OR (Folic Acid, Monosodium Salt) OR (Folic Acid, Potassium Salt) OR (Folic Acid, DL-Isomer) OR Folvite OR Folacin OR Folate OR (Folic Acid, D-Isomer) OR (Folic Acid, Calcium Salt) OR (Folic Acid, Sodium Salt) OR Methyltetrahydrofolate OR Methylfolate OR (Dietary Supplements) (Dietary Supplement*) OR (Supplement*, Dietary) OR (Dietary Supplementations) OR (Supplementations, Dietary) OR (Food Supplementations) OR (Food Supplement*) OR (Supplement*, Food) OR Nutraceutical* OR Nutriceutical OR Nutraceutical* OR (Herbal Supplement*) OR (Supplement*, Herbal) OR (Vitamins) OR Vitamin*
57691

#3 (Neural Tube Defects) OR (Defect*, Neural Tube) OR (Neural Tube Defect*) OR (Developmental Neural Tube Defect*) OR (Neural Tube Developmental Defect*) OR (Developmental Defect*, Neural Tube) OR Craniorachischis* OR Diastematomyelia* OR (Tethered Cord Syndrome*) OR (Occult Spinal Dysraphism Sequence) OR (Tethered Spinal Cord Syndrome) OR (Dysraphism*, Occult Spinal) OR (Occult Spinal Dysraphism*) OR (Spinal Dysraphism*, Occult) OR Iniencephal* OR (Cyst*, Neurenteric) OR (Neurenteric Cyst*) OR (Cyst*, Neuroenteric) OR (Neuroenteric Cyst*) OR (Spinal Cord Myelodysplasia*) OR (Myelodysplasia*, Spinal Cord) OR Acrania* OR Exencephal* OR (Spina Bifida) OR Anencephaly OR Encephalocele OR (Spina Bifida Occulta) OR (Closed Spinal Dysraphism) OR Meningocele OR Myelomeningocele OR (Congenital Abnormalities) OR (Abnormalit*, Congenital) OR (Congenital Abnormality) OR Deformit* OR (Congenital Defect*) OR (Defect*, Congenital) OR (Birth Defect*) OR (Defect*, Birth) OR (Fetal Malformation*) OR (Malformation*, Fetal) OR (Fetal Anomal*) OR (Anomal*, Fetal)
10878

#4 #1 AND #2 AND #3 **932**

Cochrane Reviews **433 results**

Embase (Embase.com)

Date Run: 20/09/2022 09:00

ID Search Hits

#1 'pregnancy'/exp OR (child bearing) OR childbearing OR gestation OR gravidity OR (intrauterine pregnancy) OR (labor presentation) OR (labour presentation) OR (pregnancy maintenance) OR (pregnancy trimesters) OR 'pregnant woman'/exp OR (pregnant women) OR 'female'/exp OR female* OR woman OR women OR 'women`s health'/exp OR (women* health) OR 'prepregnancy care'/exp OR (preconception care) OR 'prenatal care'/exp OR (ante natal care) OR (antenatal care) OR (antenatal control) OR 'reproductive history'/exp OR 'newborn'/exp OR newborn OR (child, newborn) OR (full term infant) OR (human neonate) OR (human newborn) OR (infant, newborn) OR neonate OR neonatus OR (newborn baby) OR (newborn child) OR (newborn infant) OR (newly born baby) OR (newly born child) OR (newly born infant) **12,575,437**

#2 'folic acid'/exp OR acfol OR (acide folique ccd) OR (acido folico) OR acifolic OR (apo-folic) OR filicine OR folacid OR folacin OR folart OR folate OR (folate acid) OR (folate sodium) OR folavit OR foldine OR foliamin OR (folic acid dha) OR folicet OR folicid OR folina OR folinsyre OR folitab OR (folium acid) OR folivit OR folsan OR folsav OR folverlan OR folvite OR (gravi-fol) OR ingafol OR lafol OR lexpec OR megafol OR (mission prenatal) OR (pteroylglutamic acid tablets) OR (pteroyl glutamate) OR (pteroyl l glutamic acid) OR (pteroyl monoglutamate) OR (pteroylglutamate) OR (pteroylglutamic acid) OR (pteroylmonoglutamate) OR (pteroylmonoglutamic acid) OR rubiefol OR (sodium folate) OR speciafoldine OR unifol OR vifolin OR (vitamin bc) OR (vitamin m) OR '5 methyltetrahydrofolic acid'/exp OR (5 methyl 5, 6, 7, 8 tetrahydrofolate) OR (5 methyl 5, 6, 7, 8 tetrahydropteroylglutamic acid) OR (5 methyltetrahydrofolate) OR (5 methyltetrahydropteroyl glutamate) OR (5 methyltetrahydropteroylglutamate) OR (5 methyltetrahydropteroylglutamic acid) OR (bay 86 7660) OR (bay 86-7660) OR (bay86 7660) OR (bay86-7660) OR (bodyfolin) OR (calcium levomefolate) OR (levomefolate calcium) OR (levomefolic acid) OR (metafolin) OR (methyltetrahydrofolate) OR (methyltetrahydrofolic acid) OR (n 5 methyl tetrahydrofolate) OR (n 5 methyltetrahydrofolate) OR (n 5 methyltetrahydrofolic acid) OR (n methyltetrahydrofolic acid) OR (n5 methyltetrahydrofolate) OR (n5 methyltetrahydrofolic acid) OR nutrifolin OR 'dietary supplement'/exp OR (diet additive) OR (diet supplement) OR (dietary supplements) OR (food supplement) OR (supplementary diet) **661,540**

#3 'neural tube defect'/exp OR dysraphia OR (dysraphic anomal*) OR (dysraphic state) OR dysraphism OR dysraphy OR (neural tube closure defect*) OR (neural tube defect*) OR (neural tube malformation) OR NTD OR NTDs OR 'craniorachischisis'/exp OR 'diastematomyelia'/exp OR 'tethered cord syndrome'/exp OR 'occult spinal dysraphism'/exp OR (occult spina bifida) OR (occult spinal dysraphia) OR (spina bifida occulta) OR 'spinal dysraphism'/exp OR 'iniencephaly'/exp OR iniencephalus OR 'neuroenteric cyst'/exp OR 'neurenteric cyst'/exp OR 'spinal cord disease'/exp OR (myelitis, non infectious) OR myelopathy OR neuromyelopathy OR (non infectious myelitis) OR (spinal cord diseases) OR 'acrania'/exp OR 'exencephaly'/exp OR exencephalia OR exencephalus OR 'anencephalus'/exp OR anencephal* OR anencephalic monster OR 'encephalocele'/exp OR cephalocele* OR (cranium bifidum) OR encephalocele* OR exencephalocele OR myelodysplasia OR neuroschisis OR (spina bifida) OR (spina bifida anterior) OR (spina bifida cystica) OR (spina bifida posterior) OR (spinal dysraphia) OR (spinal dysraphic state*) OR (spine dysraphia) OR 'meningomyelocele'/exp OR 'meningocele'/exp OR 'congenital malformation'/exp OR (birth defect) OR (congenital anomaly) OR (congenital deformity) OR (defect, birth) OR (development anomaly) OR malformation **1,125,101**

#4 #1 AND #2 AND #3 14,403

#5 ('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*::ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review' OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*::ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND 'review'/it) NOT ('letter'/it OR 'editorial'/it OR (('animal'/exp OR 'animal') NOT (('animal'/exp OR 'animal') AND ('human'/exp OR 'human')))) **700,606**

#6 #4 AND #5 541

#7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) 198 results

LILACS (BVS)**Date Run: 20/09/2022 09:00****ID Search Hits**

#1 MH:Gravidez OR Pregnancy OR Embarazo OR Grossesse OR Gestação OR MH:G08.686.784.769\$ OR MH:Gestante\$ OR (Pregnant Women) OR (Mujeres Embarazadas) OR (Femmes enceintes) OR Grávida\$ OR (Mulher\$ Grávida\$) OR Parturiente\$ OR MH:M01.975.807 OR MH:SP3.522.561.200.488 OR MH:Mulher\$ OR Women OR Menina\$ OR Mujeres OR Femmes OR Mulher\$ OR MH:M01.975 OR MH:Feminino OR Female OR Femenino OR Femelle OR Feminina OR Fêmea OR MH:"Saúde da mulher" OR (Women's Health) OR (Salud de la Mujer) OR (Santé des femmes) OR (Saúde Feminina) OR (Saúde das Mulheres) OR MH:N01.400.900 OR MH:SP2.770.750.141 OR MH:"Recém-Nascido" OR (Infant, Newborn) OR (Recién Nacido) OR Nouveau-né OR (Criança\$ Recém-Nascida\$) OR (Lactente\$ Recém-Nascido\$) OR Neonato\$ OR RN OR (Recém-Nascido\$) OR MH:M01.060.703.520

#2 MH:"Ácido Fólico" OR (Folic Acid) OR (Ácido Fólico) OR (Acide folique) OR (Vitamina M) OR (Ácido Pteroilglutâmico) OR MH:D03.633.100.733.631.400 OR MH:"Tetra-Hidrofolatos" OR Tetrahydrofolates OR Tetrahydrofolatos OR Tétrahydrofolates OR Tetraidrofolatos OR MH:D03.633.100.733.631.400.800 OR MH:D08.211.840 OR MH:"Suplementos Nutricionais" OR (Dietary Supplements) OR (Suplementos Dietéticos) OR (Compléments alimentaires) OR Alimentos Nutracêuticos OR Complementos Alimentares OR Nutracêuticos OR SABP OR (Suplementação Dietética) OR (Suplementação Nutricional) OR (Suplemento\$ Alimentar\$) OR (Suplementos Alimentares com Base em Plantas) OR (Suplementos Alimentares à Base de Plantas) OR (Suplementos Dietéticos) OR (Suplementos Herbais) OR (Suplementos Vegetais) OR (Suplementos de Ervas) OR (Suplementos de Origem Vegetal) OR (Suplementos à Base de Ervas) OR (Suplementos à Base de Plantas) OR (Suplementos à Base de Plantas Medicinais) OR MH:G07.203.300.456 OR MH:J02.500.456 OR MH:VS2.001.001.003.001.001

#3 MH:"Defeitos do Tubo Neural" OR (Neural Tube Defects) OR (Defectos del Tubo Neural) OR (Cisto Neurentérico) OR Craniorraquisquise OR (Defeitos do Desenvolvimento do Tubo Neural) OR Diastematomielia OR Exencefalia OR (Mielodisplasia da Medula Espinal) OR (Mielodisplasia da Medula Espinhal) OR (Síndrome da Medula Presa) OR MH:C10.500.680 OR MH:C16.131.666.680 OR MH:"Disrafismo Espinal" OR (Spinal Dysraphism) OR (Disrafia Espinal) OR (Dysraphie spinale) OR (Disrafismo Espinhal) OR (Espinha Bífida) OR (Estado Disráfico) OR Raquisquise OR MH:C10.500.680.800 OR MH:C16.131.666.680.800 OR MH:"Espinha Bífida Cística" OR (Spina Bífida Cystica) OR (Espinha Bífida Quística) OR (Spina bifida cystica) OR (Espinha Bífida Aberta) OR (Espinha Bífida Manifesta) OR MH:C10.500.680.800.730 OR MH:C16.131.666.680.800.730 OR MH:"Espinha Bífida Oculta" OR (Spina Bífida Occulta) OR (Espinha Bífida Oculta) OR (Spina bifida occulta) OR (Espinha Bífida Fechada) OR MH:C10.500.680.800.750 OR MH:C16.131.666.680.800.750 OR MH:Encefalocele OR Encephalocele OR Encefalocele OR Encéphalocèle OR (Encefalocele Frontal) OR (Encefalocele Occipital) OR (Hérnia Cerebral) OR MH:C10.500.680.488 OR MH:C16.131.666.680.488 OR MH:C23.300.707.186 OR MH:Meningocele OR Meningocele OR Meningocele OR Méningocèle OR (Herniação Meníngea) OR (Herniação das Meninges) OR MH:C10.500.680.598 OR MH:C16.131.666.680.598 OR MH:C23.300.707.968 OR MH:Meningomielocele OR Meningomyelocele OR Meningomielocele OR Myéломéningocèle OR Mielocele OR Mielomeningocele OR MH:C10.500.680.610 OR MH:C16.131.666.680.610 OR MH:"Anormalidades Congênicas" OR (Congenital Abnormalities) OR (Anomalías Congénitas) OR Malformations OR (Anomalia\$ Congênita\$) OR (Anomalias Fetais) OR (Anormalidade Congênita) OR (Anormalidades Fetais) OR (Defeitos Congênicos) OR (Defeitos do Nascimento) OR Deformidades OR Malformações OR (Malformações Congênicas) OR (Malformações Fetais) OR MH:C16.131

#4 MH:("Systematic Reviews as Topic" OR "Meta-Analysis as Topic") OR pt:("systematic review" OR "meta-analysis") OR ti:("systematic review" OR "revisao sistematica" OR "revision sistematica" OR "systematic literature review" OR "systematic literature review" OR "systematic narrative review" OR "systematic qualitative review" OR "systematic evidence review" OR "systematic quantitative review" OR "systematic meta-review" OR "systematic critical review" OR "systematic mixed studies review" OR "systematic mixed methods" OR "systematic mapping review" OR "systematic cochrane review" OR "scoping review" OR "integrative review" OR "integrative literature review" OR "umbrella review" OR "rapid review" OR "meta-analysis" OR "meta-analise" OR metaanalyse OR metanalise OR metaanalysis OR "meta-synthesis" OR "Metassintese") OR ab:("this systematic review" OR "esta revisao sistematica" OR "esta revision sistematica" OR "this meta-

analysis" OR "esta meta-analise" OR "esta metaanalise" OR "esta metanalise" OR "esta metaanalysis" OR "this meta-synthesis" OR "esta metassintese") OR ta:"Cochrane Database Syst Rev"

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 1 result

Web of Science

Date Run: 20/09/2022 09:00

#1 TS=(Pregnanc* OR Gestation OR Women OR Woman OR (Pregnant Women) OR (Pregnant Woman) OR (Woman, Pregnant) OR (Women, Pregnant) OR Female OR Human* OR (Women's Health) OR (Health, Women's) OR (Womens Health) OR (Health, Womens) OR (Woman's Health) OR (Health, Woman's) OR (Preconception Care) OR (Care, Preconception) OR (Prenatal Care) OR (Care, Prenatal) OR (Antenatal Care) OR (Care, Antenatal) OR (Reproductive History) OR (Histor*, Reproductive) OR (Reproductive Histor*) OR (Contraceptive Histor*) OR (Histor*, Contraceptive) OR (Pregnancy Histor*) OR (Histor*, Pregnancy) OR (Birth Histor*) OR (Histor*, Birth) OR (Infant, Newborn) OR (Infants, Newborn) OR (Newborn Infant*) OR Newborn* OR Neonate*)

Results 7,503,526

#2: TS=((Folic Acid) OR (Vitamin M) OR (Vitamin B9) OR (B9, Vitamin) OR (Pteroylglutamic Acid) OR (Folic Acid, Monopotassium Salt) OR (Folic Acid, Monosodium Salt) OR (Folic Acid, Potassium Salt) OR (Folic Acid, (DL)-Isomer) OR Folvite OR Folacin OR Folate OR (Folic Acid, (D)-Isomer) OR (Folic Acid, Calcium Salt (1:1)) OR (Folic Acid, Sodium Salt) OR (5-methyltetrahydrofolate) OR (5-MTHF) OR (L-methylfolate) OR (Dietary Supplement*) OR (Supplement*, Dietary) OR (Dietary Supplementations) OR (Supplementations, Dietary) OR (Food Supplementations) OR (Food Supplement*) OR (Supplement*, Food) OR Nutraceutical* OR Nutriceutical OR Nutraceutical* OR (Herbal Supplement*) OR (Supplement*, Herbal) OR Vitamin*)

Results 498,892

#3: TS=((Neural Tube Defect*) OR (Defect*, Neural Tube) OR (Developmental Neural Tube Defect*) OR (Neural Tube Developmental Defect*) OR (Developmental Defect*, Neural Tube) OR Craniorachischis* OR Diastematomyelia* OR (Tethered Cord Syndrome*) OR (Occult Spinal Dysraphism Sequence) OR (Tethered Spinal Cord Syndrome) OR (Dysraphism*, Occult Spinal) OR (Occult Spinal Dysraphism*) OR (Spinal Dysraphism*, Occult) OR Iniencephal* OR (Cyst*, Neurenteric) OR (Neurenteric Cyst*) OR (Cyst*, Neuroenteric) OR (Neuroenteric Cyst*) OR (Spinal Cord Myelodysplasia*) OR (Myelodysplasia*, Spinal Cord) OR Acrania* OR Exencephal* OR (Spina Bifida) OR Anencephaly OR Encephalocele OR (Spina Bifida Occulta) OR (Closed Spinal Dysraphism) OR Meningocele OR Myelomeningocele OR (Congenital Abnormality) OR (Abnormalit*, Congenital) OR Deformat* OR (Congenital Defect*) OR (Defect*, Congenital) OR (Birth Defect*) OR (Defect*, Birth) OR (Fetal Malformation*) OR (Malformation*, Fetal) OR (Fetal Anomal*) OR (Anomal*, Fetal))

Results 190,298

#4 #1 AND #2 AND #3

Results 5,359

#5 TS=("systematic review")

Results 272,240

#6 #4 AND #5

Results 120

Scopus

Date Run: 20/09/2022

#1 TITLE-ABS-KEY(Pregnanc* OR Gestation OR Women OR Woman OR (Pregnant Women) OR (Pregnant Woman) OR (Woman, Pregnant) OR (Women, Pregnant) OR Female OR Human* OR (Women's Health) OR (Health, Women's) OR (Womens Health) OR (Health, Womens) OR (Woman's Health) OR (Health, Woman's) OR (Preconception Care) OR (Care, Preconception) OR (Prenatal Care) OR (Care, Prenatal) OR (Antenatal Care) OR (Care, Antenatal) OR (Reproductive History) OR (Histor*, Reproductive) OR (Reproductive Histor*) OR (Contraceptive Histor*) OR (Histor*, Contraceptive) OR (Pregnancy Histor*) OR (Histor*, Pregnancy) OR

(Birth Histor*) OR (Histor*, Birth) OR (Infant, Newborn) OR (Infants, Newborn) OR (Newborn Infant*) OR Newborn* OR Neonate*)

27,270,491 document results

#2 TITLE-ABS-KEY((Folic Acid) OR (Vitamin M) OR (Vitamin B9) OR (B9, Vitamin) OR (Pteroylglutamic Acid) OR (Folic Acid, Monopotassium Salt) OR (Folic Acid, Monosodium Salt) OR (Folic Acid, Potassium Salt) OR Folvite OR Folacin OR Folate OR (Folic Acid, Sodium Salt) OR (5-methyltetrahydrofolate) OR (5-MTHF) OR (L-methylfolate) OR (Dietary Supplement*) OR (Supplement*, Dietary) OR (Dietary Supplementations) OR (Supplementations, Dietary) OR (Food Supplementations) OR (Food Supplement*) OR (Supplement*, Food) OR Nutraceutical* OR Nutriceutical OR Nutraceutical* OR (Herbal Supplement*) OR (Supplement*, Herbal) OR Vitamin*)

697,602 document results

#3 TITLE-ABS-KEY((Neural Tube Defect*) OR (Defect*, Neural Tube) OR (Developmental Neural Tube Defect*) OR (Neural Tube Developmental Defect*) OR (Developmental Defect*, Neural Tube) OR Craniorachischis* OR Diastematomyelia* OR (Tethered Cord Syndrome*) OR (Occult Spinal Dysraphism Sequence) OR (Tethered Spinal Cord Syndrome) OR (Dysraphism*, Occult Spinal) OR (Occult Spinal Dysraphism*) OR (Spinal Dysraphism*, Occult) OR Iniencephal* OR (Cyst*, Neuroenteric) OR (Neuroenteric Cyst*) OR (Cyst*, Neuroenteric) OR (Neuroenteric Cyst*) OR (Spinal Cord Myelodysplasia*) OR (Myelodysplasia*, Spinal Cord) OR Acrania* OR Exencephal* OR (Spina Bifida) OR Anencephaly OR Encephalocele OR (Spina Bifida Occulta) OR (Closed Spinal Dysraphism) OR Meningocele OR Myelomeningocele OR (Congenital Abnormality) OR (Abnormalit*, Congenital) OR Deformat* OR (Congenital Defect*) OR (Defect*, Congenital) OR (Birth Defect*) OR (Defect*, Birth) OR (Fetal Malformation*) OR (Malformation*, Fetal) OR (Fetal Anomal*) OR (Anomal*, Fetal))

414,762 document results

#4 #1 AND #2 AND #3

11,335 document results

#5 TITLE-ABS-KEY("systematic review")

422,825 document results

#6 #4 AND #5

303 document results

Referências

https://bvssalud.org/queries/search_strategy/revisao-sistemica/?l=pt_BR&se=REVIS%C3%83O%20SISTEM%C3%81TICA [BVS]

https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [PubMed]

Avau B, Van Remoortel H, De Buck E. Translation and validation of PubMed and Embase search filters for identification of systematic reviews, intervention studies, and observational studies in the field of first aid. *J Med Libr Assoc.* 2021;109(4):599-608. [Embase.com]

ISSG Search Filter Resource [Internet]. Glanville J, Lefebvre C, Manson P, Robinson S and Shaw N, editors. York (UK): The InterTASC Information Specialists' Sub-Group; 2006 [updated 5 Sept 2022; cited 5 Sept 2022]. Available from <https://sites.google.com/a/york.ac.uk/issg-search-filters-resource/home> [Embase.com]

Apêndice C – AMSTAR-2

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p>		
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Population <input type="checkbox"/> Intervention <input type="checkbox"/> Comparator group <input type="checkbox"/> Outcome 	<p>Optional (recommended)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p>		
<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> review question(s) <input type="checkbox"/> a search strategy <input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment 	<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity <input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p>		
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <i>Explanation for</i> including only RCTs <input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including only NRSI <input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including both RCTs and NRSI 		
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p>		
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) <input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy <input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language) 	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies <input type="checkbox"/> searched trial/study registries <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature <input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p>		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. 		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.		
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
For Partial Yes:	For Yes, must also have:	
<input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	<input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		
For Partial Yes (ALL the following):	For Yes, should also have ALL the following:	
<input type="checkbox"/> described populations	<input type="checkbox"/> described population in detail	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> described interventions	<input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> described comparators	<input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> described outcomes	<input type="checkbox"/> described study's setting	
<input type="checkbox"/> described research designs	<input type="checkbox"/> timeframe for follow-up	
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCTs		
For Partial Yes, must have assessed RoB from	For Yes, must also have assessed RoB from:	
<input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	<input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI
NRSI		
For Partial Yes, must have assessed RoB:	For Yes, must also have assessed RoB:	
<input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> from selection bias	<input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		
For Yes		
<input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	
RCTs	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
For NRSI	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	<input type="checkbox"/> No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results	
<input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	<input type="checkbox"/> Yes
	<input type="checkbox"/> No
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	<input type="checkbox"/> Yes
	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Apêndice D – Lista de estudos excluídos na etapa de elegibilidade

Review	Title	Reason of exclusion
Zhou 2020	Folate intake, markers of folate status and oral clefts: An updated set of systematic reviews and meta-analyses.	Wrong outcomes
Shere 2015	The Effectiveness of Folate-Fortified Oral Contraceptives in Maintaining Optimal Folate Levels to Protect Against Neural Tube Defects: A Systematic Review.	Wrong intervention
Wilson 2021	Maternal folic acid and multivitamin supplementation: International clinical evidence with considerations for the prevention of folate-sensitive birth defects	Wrong study design
Haider 2015	Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy.	Wrong intervention
Atta 2016	Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Wrong patient population
Chen 2021	Neurodevelopmental effects of maternal folic acid supplementation: a systematic review and meta-analysis.	Wrong outcomes
Gao 2016	New Perspective on Impact of Folic Acid Supplementation during Pregnancy on Neurodevelopment/Autism in the Offspring Children - A Systematic Review.	Wrong outcomes
De-Regil 2010	Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects.	Past version
Peña-Rosas 2015	Daily oral iron supplementation during pregnancy	Wrong outcomes
Adane 2020	Prevalence and associated factors of birth defects among newborns in sub-saharan african countries: A systematic review and meta-analysis	Wrong outcomes
Rogers 2018	Global folate status in women of reproductive age: a systematic review with emphasis on methodological issues.	Wrong outcomes
Rodrigues 2021	Cost-effectiveness of mandatory folic acid fortification of flours in prevention of neural tube defects: A systematic review	Wrong intervention
Wanlsmail 2019	The protective effect of maternal folic acid supplementation on childhood cancer: A systematic review and meta-analysis of case-control studies	Wrong outcomes
Xie 2016	Maternal folate status and obesity/insulin resistance in the offspring: a systematic review	Wrong outcomes
Lumley 2011	Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects	Past version
Wang 2020	The Effects of Folic Acid in Fetuses and Newborns	Wrong study design

Yi 2011	Economic burden of neural tube defects and impact of prevention with folic acid: a literature review.	Wrong outcomes
Wolff 2009	Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: An update of the evidence for the U.S. preventive services task force	Wrong study design
Haider 2012	Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy	Wrong intervention
Hua 2016	Effect of folic acid supplementation during pregnancy on gestational hypertension/preeclampsia: A systematic review and meta-analysis	Wrong outcomes
Metcalfe 2012	Impact of folic acid fortification and termination of pregnancy on the global birth prevalence of spina bifida	Wrong intervention
Chen 2021	Effect of Folic Acid Intake on Infant and Child Allergic Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis	Wrong patient population
Behere 2021	Maternal Vitamin B12 Status During Pregnancy and Its Association With Outcomes of Pregnancy and Health of the Offspring: A Systematic Review and Implications for Policy in India	Wrong intervention
Guo 2019	Association of maternal prenatal folic acid intake with subsequent risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis	Wrong outcomes
Chitayat 2016	Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update	Wrong study design
Ledowsky 2022	Women Taking a Folic Acid Supplement in Countries with Mandatory Food Fortification Programs May Be Exceeding the Upper Tolerable Limit of Folic Acid: A Systematic Review.	Wrong outcomes
Cheng 2022	Evaluation of the association between maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis.	Wrong outcomes
Castillo-Lancellotti 2013	Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review.	Wrong intervention
Freedman 2018	Prenatal Primary Prevention of Mental Illness by Micronutrient Supplements in Pregnancy	Wrong outcomes
Yakoob 2009	Reducing stillbirths: behavioural and nutritional interventions before and during pregnancy.	Wrong outcomes
Paffoni 2022	Folate Levels and Pregnancy Rate in Women Undergoing Assisted Reproductive Techniques: a Systematic Review and Meta-analysis.	Wrong intervention
Keats 2019	Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy.	Wrong outcomes
Haider 2017	Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy.	Wrong outcomes

Chivu 2008	A systematic review of interventions to increase awareness, knowledge, and folic acid consumption before and during pregnancy.	Wrong outcomes
Wilson 2007	Pre-conceptional Vitamin/Folic Acid Supplementation 2007: The Use of Folic Acid in Combination With a Multivitamin Supplement for the Prevention of Neural Tube Defects and Other Congenital Anomalies	Wrong study design
Hussein 2016	The effects of preconception interventions on improving reproductive health and pregnancy outcomes in primary care: A systematic review	Wrong outcomes
Busby 2005	Preventing neural tube defects in Europe: Population based study	Wrong study design
Crider 2013	Prenatal folic acid and risk of asthma in children: a systematic review and meta-analysis.	Wrong outcomes
Zahra 2012	Iron, folic acid supplements during pregnancy make kids smarter and reduce cancer	Wrong outcomes
Wilson 2003	The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies.	Wrong type of publication
Butali 2013	Folic acid supplementation use and the MTHFR C677T polymorphism in orofacial clefts etiology: An individual participant data pooled-analysis	Wrong outcomes
Bulloch 2018	Maternal folic acid supplementation for the prevention of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis.	Wrong outcomes
Paszowski 2012	The clinical benefits of using dietary supplements during pregnancy in view of the Evidence Based Medicine	Wrong study design
Zhou 2021	Folate intake, markers of folate status and oral clefts: an updated set of systematic reviews and meta-analyses	Wrong outcomes
Kamiński 2010	Folic acid and [6S]-5-methyltetrahydrofolate in prevention of neural tube defects	Wrong study design
Bhide 2018	A national estimate of the birth prevalence of congenital anomalies in India: Systematic review and meta-analysis	Wrong intervention
Chiaffarino 2010	Effects of folic acid supplementation on pregnancy outcomes: A review of randomized clinical trials	Wrong study design
Konkov 2021	The modern clinical features of effective prevention of gestational and fetal pathology	Wrong study design
Peña-Rosas 2015	Intermittent oral iron supplementation during pregnancy	Wrong outcomes
Adams 2022	Evidence based recommendations for an optimal prenatal supplement for women in the US: vitamins and related nutrients	Wrong study design
SBU 2007	Benefits and Risks of Fortifying Flour with Folic Acid to Reduce the Risk of Neural Tube Defects: A Systematic Review	Wrong study design
Soheilrad 2020	Folic acid intake in prevention of congenital heart defects: A mini evidence review	Wrong outcomes

García 2015	Importance of iodine and folic acid as supplements in the diet of pregnant women. Neonatal effects	Wrong intervention
Peake 2013	Knowledge and periconceptional use of folic acid for the prevention of neural tube defects in ethnic communities in the United Kingdom: systematic review and meta-analysis	Wrong outcomes
IngridGoh 2006	Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis.	Wrong intervention
Mahomed 2000	Folate supplementation in pregnancy.	Past version
Lumley 2001	Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects.	Past version
Balogun 2016	Vitamin supplementation for preventing miscarriage.	Wrong outcomes
Bentanachs 2014	Micronutrient supplementation in preconceptional period and the pregnancy associated with low birth weight	Wrong outcomes
Mires 2022	Maternal micronutrient deficiency and congenital heart disease risk: A systematic review of observational studies.	Wrong outcomes
Blencowe 2018	Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis	Wrong study design
Brown 2014	Maternal folate exposure in pregnancy and childhood asthma and allergy: A systematic review	Wrong outcomes
Keats 2019	Improved micronutrient status and health outcomes in low- and middle-income countries following large-scale fortification: evidence from a systematic review and meta-analysis.	Wrong intervention
Lassi 2013	Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes.	Wrong outcomes
Yang 2015	High dose of maternal folic acid supplementation is associated to infant asthma	Wrong outcomes
Ssentongo 2022	Birth prevalence of neural tube defects in eastern Africa: a systematic review and meta-analysis.	Wrong intervention
Marchetta 2015	Assessing the association between natural food folate intake and blood folate concentrations: a systematic review and Bayesian meta-analysis of trials and observational studies.	Wrong intervention
Saccone 2016	Folic acid supplementation in pregnancy to prevent preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Wrong outcomes
Wang 2015	Is folate status a risk factor for asthma or other allergic diseases?	Wrong outcomes
Hodgetts 2015	Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis.	Wrong outcomes
Suchdev 2015	Multiple micronutrient powders for home (point-of-use) fortification of foods in pregnant women	Wrong outcomes

Shlobin 2020	Folate fortification and supplementation in prevention of folate-sensitive neural tube defects: a systematic review of policy	Wrong outcomes
Toivonen 2018	Folic acid supplementation during the preconception period: A systematic review and meta-analysis	Wrong outcomes
Shannon 2014	Preconception healthcare and congenital disorders: Systematic review of the effectiveness of preconception care programs in the prevention of congenital disorders	Overlap
Ramakrishnan 2012	Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review	Overlap
Muggli 2007	Folic acid and risk of twinning: A systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006	Wrong outcomes
Lassi 2020	Effects of Preconception Care and Periconception Interventions on Maternal Nutritional Status and Birth Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review	Past version
Korenbrod 2002	Preconception care: a systematic review	Overlap

Anexo A- Protocolo da *overview*

Review Title

Folate supplementation for preventing neural tube defects: an Overview of Reviews

Citation

Nitza F. Muniz, Dylan Mordaunt, Thais da Silva Santos, Altacílio A. Nunes, Izabel G. Demarchi, Jânio Luiz Correia Júnior, Ricardo Freitas. Folate supplementation for preventing neural tube defects: an Overview of Reviews. PROSPERO 2022 CRD42022356972 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022356972

Review question

The objective of this overview is to summarise the evidence from systematic reviews regarding the effects of folate supplementation before and during pregnancy for preventing neural tube defects; and, assess the effects of the supplementation on associated outcomes, including the type of neural tube defect, and whether folate supplementation causes harm.

Searches

We will search the Cochrane Database of Systematic Reviews, Embase, LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), PubMed, Scopus, and Web of Science. We will search PubMed using the search strategy in Appendix 1 and will modify it accordingly to search the other databases.

We will not apply any language or date restrictions. Citations retrieved through the search will be managed using Covidence.

The research question followed the PICO strategy: P-population, I- intervention/exposition, C- comparison e O- outcome. Then, for this review: P-Women planning childbearing and who become pregnant; I-Folate supplementation; C-No use of folate or other comparators (such as inappropriate use of folate, dose, time, others); O-Neural tube defects.

Search strategy

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/356972_STRATEGY_20220919.pdf

Types of study to be included

We will include systematic reviews of experimental and observational studies that fulfil all eligibility criteria.

Condition or domain being studied

Neural tube defects (NTDs) are severe birth defects that originated due to a failure in the closure of the neural tube during the embryogenesis period with multifactorial causes. NTDs are one of the most common birth defects with a prevalence that varies from 0.5 to more than 10 per 1, 000 pregnancies.

Neural tube defects are represented by the following congenital malformations:

Craniorachischisis, anencephaly, encephalocele, iniencephaly, spina bifida occulta, closed spinal dysraphism, meningocele, and myelomeningocele. But, many studies group spina

bifida together with anencephaly, and with encephalocele, under the general term neural tube defects.

Although many studies confirmed the efficiency of folate supplementation to prevent NTDS, there are vitamin deficiency disorders and genetic variants that reduce the efficiency of folate one-carbon metabolism increasing the risk of NTDs.

The development of genetic studies related to neural tube defects provides us with the knowledge the effectiveness of folate for preventing neural tube defects relies on dose, type of folate supplement, bioavailability of the folate from foods, the timing of supplementation initiation, maternal metabolism/genetic factors, and many other factors. So that means the pieces of evidence about the use of folate for preventing neural tube defects have changed over the years.

Participants/population

All women with the potential for or planning to become pregnant; all women who become pregnant or were pregnant at the time of intervention independent of their age, ethnicity and parity or history of neural tube defect-affected pregnancy.

Intervention(s), exposure(s)

Folate supplementation (such as folic acid, 5-methyl-tetrahydrofolate, and others). We will select systematic reviews that included studies where supplementation is started before pregnancy and/or during pregnancy. We will also assess studies about food fortification with folate if possible.

Comparator(s)/control

"Usual care" (e.g., dietary supplementation only, supplementation with prenatal vitamins without folic acid, iron supplements without folic), a placebo or no folate supplement prior to or during pregnancy.

Context

No limits will be applied on country or setting.

Main outcome(s)

Prevalence, incidence, occurrence and/or recurrence of neural tube defects as defined above in pregnancies or life-births. If possible, assess the types of these neural tube defects and their severity.

Additional outcome(s)

- Miscarriage (prevalence, incidence, occurrence, and/or recurrence).
- Cleft lip and palate (prevalence, incidence, occurrence, and/or recurrence).
- Congenital cardiovascular anomalies (prevalence, incidence, occurrence, and/or recurrence).
- Other birth defects (prevalence, incidence, occurrence, and/or recurrence). -Whether folate supplementation causes harm.

Data extraction (selection and coding)

Two authors will import citations derived from electronic databases, screen titles and abstracts independently and in duplicate using Covidence systematic review software. They will retrieve full-text articles of records that potentially meet the eligibility criteria, and screen these independently and in duplicate. Any disagreement between the two authors will be resolved by consensus or decision of a third author.

The review must meet all inclusion criteria and none of the exclusion criteria to be included in the review. However, if it is not possible to clearly define whether the population of interest in the overview is included in the study, that study will be excluded.

We will generate a data extraction form and pilot test it. After verification, two authors will independently extract data from the included reviews on the following.

Characteristics of included systematic reviews; Risk of bias (quality) assessment in included systematic reviews; GRADE assessment of relevant outcomes in included systematic reviews; Characteristics of interventions; Results of included systematic reviews; And others.

Risk of bias (quality) assessment

-Authors will assess systematic reviews using AMSTAR-2. This assessment will be conducted independently by at least two authors and disagreements between them will be resolved through consensus or discussion with a third author. We will use Covidence in this process.

-Risk of bias assessments will not be repeated for individual studies within each systematic review.

Strategy for data synthesis

We will provide both a narrative and quantitative (meta-analyses) summary of the methods, outcomes, and results of each of the included reviews, if possible. Then, we will summarize this information using tables and figures (e.g. characteristics of included reviews, a summary of the quality of evidence within individual systematic reviews, etc).

Analysis of subgroups or subsets

We will investigate heterogeneity using subgroup analyses of outcomes of systematic reviews (e.g. by year, by study design, by maternal age group, by geographic region/country, by features of the intervention etc.).

Contact details for further information

Nitza Muniz nitza@usp.br

Organisational affiliation of the review

Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo.

Review team members and their organisational affiliations

Ms Nitza F. Muniz. Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo (USP)

Dr Dylan Mordaunt. The University of Adelaide

Dr Thais da Silva Santos. State University of Maringá

Dr Altacílio A. Nunes. Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo (USP)

Dr Izabel G. Demarchi. Federal University of Santa Catarina - UFSC

Jânio Luiz Correia Júnior. University of Pernambuco

Dr Ricardo Freitas. University of Pernambuco

Type and method of review

Intervention, Review of reviews, Systematic review

Anticipated or actual start date

19 September 2022

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

No

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Dietary Supplements; Female; Folic Acid; Humans; Neural Tube Defects; Pregnancy

Date of registration in PROSPERO

30 September 2022

Date of first submission

20 September 2022