

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM

CAMILA FLORIDO BALDINO

PREVALÊNCIA DE DEFEITOS DO TUBO NEURAL NO ESTADO DE
SÃO PAULO ANTES E APÓS A FORTIFICAÇÃO DAS FARINHAS
COM ÁCIDO FÓLICO

SÃO PAULO
2011

CAMILA FLORIDO BALDINO

PREVALÊNCIA DE DEFEITOS DO TUBO NEURAL NO ESTADO DE
SÃO PAULO ANTES E APÓS A FORTIFICAÇÃO DAS FARINHAS
COM ÁCIDO FÓLICO.

Dissertação apresentada à Escola de
Enfermagem da Universidade de São Paulo
para obtenção de título de Mestre em
Ciências

Área de concentração: Cuidados em Saúde

Orientadora: Prof^ª Dra. Elizabeth Fujimori

SÃO PAULO
2011

Nome: Camila Florido Baldino

Título: Prevalência de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo antes e após a fortificação das farinhas com ácido fólico

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora

Prof^a. Dr^a. _____ Instituição _____

Julgamento _____ Assinatura _____

Prof^a. Dr^a. _____ Instituição _____

Julgamento _____ Assinatura _____

Prof^a. Dr^a. _____ Instituição _____

Julgamento _____ Assinatura _____

DEDICATÓRIA

*À minha família que sempre me incentivou
e deu forças para que eu lutasse pelos meus
ideais.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me proporcionar a chance de realizar um sonho e que hoje se concretiza.

À Prof^a. Dr^a. Elizabeth Fujimori pela atenção e paciência durante toda orientação e por toda confiança que depositaste em mim. Com você aprendi que embora nosso tempo seja pequeno, sempre há tempo para mais alguma coisa, obrigada por me ensinar acreditar em mim mesma, acreditar que sou capaz. Agradeço cada momento que estivemos juntas e pela amizade construída a qual pretendo levar por toda vida.

À Ms^a. Ana Paula Sayuri Sato por estar sempre presente e disposta a ajudar-me quando precisava.

À Prof^a. Dr^a. Ana Luiza Vilela Borges pela participação no Exame de Qualificação e suas sábias sugestões que deram direcionamento ao trabalho, também pela disposição e auxílio durante todo desenvolvimento da pesquisa.

Ao grupo de pesquisa NEPESC que desde o início pude contar com toda colaboração e sugestões.

À Fta Fernanda Furlaneto que me deu a oportunidade de exercer a profissão. Obrigada por confiar em mim e em minha capacidade, agradeço pelo apoio e compreensão durante todo esse processo.

Aos meus queridos amigos e alunos pela força, estímulo e compreensão durante todo esse período.

Ao Ricardo Campos Veríssimo por estar sempre disposto a me auxiliar, pela compreensão e o afeto. Juntos conseguiremos ir mais longe.

Aos meus irmãos André Luiz Florido Baldino e Karina Florido Baldino, meus cunhados Cristina Freguglia e Hilton Carlos da Costa Rodrigues e em especial minha sobrinha Ana Laura Freguglia Baldino, que souberam entender a dificuldade dessa trajetória e compreender a distância que por tantas vezes se fez necessária.

Aos meus pais Mateus Vicente Baldino e Sueli das Graças Florido pelo apoio ofertado, pelo incentivo e carinho à todo e qualquer momento, por me ensinarem que por maior que seja a dificuldade não devemos desistir nunca, devemos sempre lutar e seguir adiante.

EPÍGRAFE

*"Para realizar grandes conquistas,
devemos não apenas agir, mas também
sonhar; não apenas planejar, mas
também acreditar."
(Anatole France)*

Baldino CF. Prevalência de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo antes e após a fortificação das farinhas com ácido fólico [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2011.

RESUMO

Introdução: Defeitos do tubo neural (DTN) são as malformações mais freqüentes do sistema nervoso. Decorrem de falha no fechamento do tubo neural embrionário entre 21-28 dias após a concepção e representam importante causa de morbimortalidade infantil passível de prevenção. Os defeitos mais freqüentes são anencefalia e espinha bífida. Considerando que o ácido fólico reduz o risco de DTN, a fortificação compulsória das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico passou a ser obrigatória no Brasil desde junho de 2004. Assim, delineou-se este estudo com vistas a proporcionar uma base de referência sobre a evolução do problema no Estado de São Paulo e contribuir para o aperfeiçoamento das políticas públicas que visam a prevenção e a minimização desse problema de saúde em nível populacional. **Objetivo:** Comparar a prevalência de DTN no Estado de São Paulo, antes e após a fortificação das farinhas com ácido fólico. **Método:** Estudo transversal analítico que utilizou dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc) nos períodos antes (2001-2003) e após (2006-2008) a fortificação obrigatória das farinhas com ácido fólico. A variável dependente foi a presença de DTN, identificado pelos códigos Q00 (anencefalia), Q01 (encefalocele) e Q05 (espinha bífida, que inclui meningocele e mielomeningocele) da 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Avaliou-se a prevalência de DTN segundo período (antes/após-fortificação), características maternas e do recém nascido. Odds Ratio (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC95%) foram utilizados para análise dos dados, conduzida no software R. Utilizou-se o teste de qui-quadrado com nível de confiança de 5%. **Resultados:** A prevalência total de DTN diminuiu significativamente no período estudado, passando de 0,57 por mil nascidos vivos antes da fortificação para 0,37 por mil nascidos vivos após a fortificação (OR:0,65; IC95%:0,59-0,72). Tanto a espinha bífida (OR:0,52; IC95%:0,45-0,59) quanto a anencefalia (OR:0,79; IC95%:0,67-0,92) foram menos prevalentes no período após a fortificação. Encefalocele foi a menos freqüente e não mostrou diferença na prevalência entre os períodos. Análise estratificada segundo características maternas e infantis mostrou associação estatisticamente significativa de DTN com idade materna no período antes da fortificação e com escolaridade materna, número de consultas de pré-natal e duração da gestação em ambos os períodos. As variáveis do recém-nascido que se associaram estatisticamente com DTN foram sexo no período antes da fortificação e peso ao nascer em ambos os períodos. A análise estratificada da prevalência de DTN mostrou redução significativa após a fortificação para mulheres de todas as faixas etárias (exceto para <15 anos), para aquelas com mais de três anos de estudo, com ou sem companheiro, com sete consultas de pré-natal ou mais e menos de 42 semanas de gestação. Em relação às características do recém-nascido, a análise apontou redução significativa para ambos os sexos, para nascidos com menos de 4000g e todas as raça/cor (exceto preta e outros). **Conclusões:** O estudo mostrou redução significativa na prevalência total de DTN no Estado de São Paulo após a fortificação das farinhas com ácido fólico e também nas prevalências de anencefalia e espinha bífida. Embora tenha que se considerar que outros fatores possam ter contribuído para esse declínio, os resultados reiteram a importância da fortificação das farinhas como medida de prevenção primária na redução da ocorrência de DTN.

Palavras-chave: Defeitos do tubo neural; Ácido fólico; Alimentos fortificados, Prevenção primária, Enfermagem primária, Saúde Materno-Infantil, Epidemiologia.

Baldino CF. Prevalence of neural tube defects in the state of Sao Paulo before and after fortification of flour with folic acid [dissertation]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2011.

ABSTRACT

Introduction: Neural tube defects (NTDs) are the most frequent malformations of the nervous system. Result of failure in the embryonic neural tube between 21-28 days after conception and are an important cause of preventable child mortality. The most frequent defects are anencephaly and spina bifida. Considering that folic acid reduces the risk of NTDs, Considering that folic acid reduces the risk of NTD, the compulsory fortification of wheat and corn flour with iron and folic acid became mandatory in Brazil since June 2004. Thus, this study was outlined in order to provide a baseline on the evolution of the problem in the State of Sao Paulo and contribute to the improvement of public policies aimed at prevention and minimization of this health problem at the population level. **Objective:** To compare the prevalence of NTDs in the State of Sao Paulo, before and after fortification of flour with folic acid. **Methods:** Analytical transversal study used data from the Information System on Live Births (Sinasc) in the periods before (2001-2003) and after (2006-2008) the mandatory fortification of flour with folic acid. The dependent variable was the presence of NTDs, identified by the codes Q00 (anencephaly), Q01 (encephalocele) and Q05 (spina bifida, meningocele and myelomeningocele including) the 10th International Classification of Diseases (ICD-10). Evaluated the prevalence of NTDs second period (before / after-fortification), and maternal characteristics of the newborn. Odds Ratio (OR) and confidence intervals (95%) were used for data analysis, conducted in the software R. Was used the chi-square test with a confidence level of 5%. **Results:** The total prevalence of NTDs decreased significantly during the study period, from 0,57 per thousand live births before fortification to 0,37 for a thousand live births after fortification (OR:0,65; IC95%: 0,59-0,72). Both spina bifida (OR:0,52; IC95%: 0,45-0,59) and anencephaly (OR:0,79; IC95%: 0,67-0,92) were less prevalent in the period after fortification. Encephalocele was less frequent and showed no difference in prevalence between periods. Analysis stratified by maternal characteristics and infant showed a statistically significant association of NTDs with maternal age in the period before fortification and maternal education, number of prenatal visits and duration of pregnancy in both periods. The variables of the newborn that is statistically associated with NTDs were sex in the period before fortification and birth weight in both periods. The stratified analysis of the prevalence of NTDs showed a significant decrease after fortification for women of all ages (except for <15 years) for those with more than three years of study, with or without a partner, with seven prenatal consultations or more and less than 42 weeks of gestation. In relation to the characteristics of the newborn, the analysis showed a significant reduction for both sexes, born to less than 4000g and all race/color (except black and others). **Conclusions:** The study showed a significant reduction in the overall prevalence of NTDs in the State of Sao Paulo after fortification of flour with folic acid and also in the prevalence of anencephaly and spina bifida. Although it is found that other factors may have contributed to this decline, the results reiterate the importance of fortification of flour as a measure of primary prevention in reducing the incidence of NTDs.

Keywords: Neural Tube Defects, Folic Acid, Food Fortified, Primary Prevention, Primary Nursing, Maternal and Child Health, Epidemiology.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Distribuição de nascidos vivos segundo características maternas, antes (2001-2003) e após (2006-2008) a fortificação, Estado de São Paulo 36
- Tabela 2**- Distribuição de nascidos vivos segundo características dos recém-nascidos antes (2001-2003) e após (2006-2008) a fortificação, Estado de São Paulo 37
- Tabela 3** - Prevalência de defeitos do tubo neural antes (2001-03) e após (2006-08) a fortificação, Estado de São Paulo 37
- Tabela 4** - Prevalência de defeitos de fechamento do tubo neural em nascidos vivos segundo características maternas, do pré-natal e parto, antes (2001-2003) e após (2006-2008) a fortificação, Estado de São Paulo 38
- Tabela 5** - Prevalência de defeitos de fechamento do tubo neural em nascidos vivos segundo características do recém-nascido (RN), antes (2001-2003) e após (2006-2008) a fortificação, Estado de São Paulo 40

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	Center for Disease Control
DN	Declaração de Nascido Vivo
DTN	Defeito do Tubo Neural – DTN
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas
FDA	Food and Drug Administration
PNDS	Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde
SINASC	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	12
1. INTRODUÇÃO	14
1.1. DEFEITOS DO TUBO NEURAL: ASPECTOS GERAIS.....	15
1.2. PREVALÊNCIA DE DEFEITOS DO TUBO NEURAL	17
1.3. FATORES ASSOCIADOS AOS DEFEITOS DO TUBO NEURAL	18
1.4. ÁCIDO FÓLICO NA PREVENÇÃO DE DEFEITOS DO TUBO NEURAL (DTN)	20
1.5. SISTEMAS DE INFORMAÇÕES SOBRE NASCIDOS VIVOS –SINASC	23
2. FINALIDADE E QUESTÕES DE PESQUISA	26
3. OBJETIVOS	28
4. MATERIAL E MÉTODOS	30
4.1. DELINEAMENTO METODOLÓGICO	30
4.2. LOCAL DE ESTUDO	30
4.3. COLETA DOS DADOS	31
4.4. VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	31
4.5. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	32
4.6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	32
5. RESULTADOS.....	35
6. DISCUSSÃO	42
7. CONCLUSÕES	54
8. REFERÊNCIAS.....	57

APRESENTAÇÃO

Meu interesse pelos aspectos neurológicos e nutricionais teve início na graduação, ao cursar a disciplina Fisioterapia em Neonatologia e Pediatria I e Fisioterapia Neurológica I em 2005. As disciplinas englobavam desde os aspectos do desenvolvimento infantil até os neurofisiológicos. Essas disciplinas motivaram o desenvolvimento do meu trabalho de conclusão de curso, que se referiu ao estudo de quatro casos de mielomeningocele na cidade de Marília, o qual foi apresentado no IV Congresso Brasileiro Multidisciplinar de Educação Especial em 2007. Ainda durante a graduação, fui contemplada com Bolsa de Extensão Universitária com o projeto “Estimulação precoce: atendimento multidisciplinar a bebês com atraso no desenvolvimento sensório-motor”.

Interessada em dar continuidade aos estudos em nível de pós-graduação, em 2009 comecei a participar das reuniões do Grupo de Pesquisa “Aspectos nutricionais do processo saúde doença”, do Departamento de Enfermagem em Saúde Coletiva da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, ora denominado “Núcleo de Estudos epidemiológicos na Perspectiva da Enfermagem em Saúde Coletiva”.

Assim, o projeto proposto para minha dissertação, que estudou a “A Prevalência de defeitos do tubo neural no estado de São Paulo, antes e após a fortificação das farinhas com ácido fólico” dará continuidade aos trabalhos desenvolvidos na graduação.

Espero que o desenvolvimento deste trabalho contribua para o aperfeiçoamento de políticas públicas que visam à prevenção e a minimização de seqüelas provocadas pelos defeitos do tubo neural, que em geral compromete a qualidade de vida dos acometidos, com repercussões importantes para suas famílias e a sociedade.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O presente estudo teve como objeto, a prevalência dos defeitos do tubo neural, antes e após a fortificação das farinhas com ácido fólico.

Defeitos do tubo neural (DTN) são as malformações congênitas mais frequentes do sistema nervoso central. Malformação congênita é uma denominação genérica bastante ampla que inclui toda e qualquer anomalia morfológica ou funcional presente no nascimento, de causa genética e/ou ambiental. Em geral, as malformações congênitas afetam entre 2 e 3% do total de nascidos vivos e pode resultar em incapacidade física e/ou mental. As manifestações clínicas variam de quadros leves até muito graves, com elevado risco para a vida das crianças acometidas (Cortés, 2003).

Apesar de se tratar de evento raro, os DTN aumentam o risco de morbimortalidade infantil, e cerca de metade das crianças afetadas vão a óbito no primeiro ano de vida. Muitas vezes há necessidade de intervenção cirúrgica imediata para a sobrevivência da criança, e aquelas que sobrevivem apresentam várias incapacidades físicas e/ou mentais, que demandam reabilitação durante toda a vida (Baird et al., 1988). Segundo Braga et al. (2005) existem cirurgias fetais para correção de malformação que podem ser realizadas intra-útero, essas cirurgias tem como objetivo minimizar a progressão desse defeito congênito após o nascimento da criança. Mesmo os casos mais leves demandam cuidados especiais que transformam a patologia em um sério problema de saúde pública (Grillo e Silva, 2003; Costa, 2005; Gaiva et al., 2009).

Assim, o nascimento de uma criança com DTN costuma ser devastador para a família, a sociedade e o próprio indivíduo. Diante disso, justifica-se a importância do desenvolvimento do presente estudo.

1.1. DEFEITOS DO TUBO NEURAL: ASPECTOS GERAIS

Os defeitos de fechamento do tubo neural são malformações congênitas da estrutura primitiva que dá origem ao cérebro e à medula espinhal, que ocorrem muito precocemente na vida embrionária. O canal neural e as pregas neurais já podem ser observadas 18 dias após a concepção e o fechamento completo ocorre logo após, entre 21 e 28 dias, ou seja, antes que a mulher perceba que está grávida (Northrup e Volcik, 2000; Aguiar et al., 2003).

Os DTN decorrem de falha no adequado fechamento músculo-esquelético (crânio e coluna) que protege o sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal), que mais comumente resultam em anencefalia, encefalocele e espinha bífida (Cortés, 2003). Os defeitos mais frequentes, que respondem por cerca de 90% dos casos, são anencefalia e espinha bífida (Santos e Pereira, 2007).

Os casos de anencefalia ocorrem quando não há fechamento da extremidade superior do tubo neural, resultando em ausência parcial ou completa de crânio e cérebro. Esses casos geralmente evoluem para natimortos, abortos ou nascidos vivos (NV) que morrem logo após o parto (Aguiar et al., 2003; Mitchell et al., 2004).

A espinha bífida, por sua vez, ocorre quando a extremidade inferior do tubo neural não se fecha. Ela representa cerca de 75% das malformações do tubo neural e pode afetar todo o comprimento do tubo neural ou se limitar a uma pequena área. Classifica-se em espinha bífida oculta, quando o defeito é recoberto por pele ou espinha bífida cística, quando há protusão cística, não coberta por pele. Os casos de espinha bífida oculta podem evoluir de forma assintomática durante a toda a vida. No caso de protusão cística, as duas principais formas são meningocele, quando a protusão contém meninges anormais e líquido cefalorraquidiano e mielomeningocele, a mais comumente observada, quando a protusão cística contém elementos da medula espinhal e/ou nervos (Northrup e Volcik, 2000; Aguiar et al., 2003; Mitchell et al., 2004).

Os DTN são severos e na maioria das vezes se associam com mortalidade prematura, seja no período perinatal (entre 22 semanas de gestação e sete dias após o nascimento), seja no período neonatal (menos de 28 dias), sendo que aproximadamente

50% dos afetados falecem no primeiro ano de vida, e os que sobrevivem apresentam incapacidade física e/ou mental importante que requer reabilitação prolongada e de alto custo tanto para a família quanto para a sociedade, como já referido (Cortés, 2003).

Nas crianças que nascem com DTN, as possíveis complicações presentes são hidrocefalia; paralisia de membros inferiores; distúrbios ortopédicos como pés tortos congênito; luxação coxofemural; escoliose; disfunção vesical, intestinal e/ou sexual; dificuldade de aprendizagem; risco de desajuste social. Independente do grau das complicações, as seqüelas presentes demandarão cuidados durante toda a vida (Mitchell et al., 2004).

Assim, a criança com seqüela de DTN necessita de uma boa avaliação dos profissionais de saúde que a acompanham. Os cuidados requerem participação de equipe multidisciplinar, de modo a se traçar, da melhor forma, os objetivos do tratamento que cada profissional pode oferecer às demandas da criança. Além dos cuidados gerais da puericultura, é necessário que cada profissional olhe para a criança de forma global, em especial o desenvolvimento cognitivo, motor e sensorial, considerando o modo como ela enfrentará a sociedade, pois o impacto de uma malformação congênita costuma ser devastador (Costa, 2005). Ademais, os profissionais devem avaliar todas as fases do desenvolvimento motor normal da criança, lembrando sempre de suas limitações, que dependerão do nível em que se encontra a lesão (Diament e Cypel 1996, Kudo et al., 1997).

O trabalho fisioterapêutico é fundamental e tem como objetivo, promover a independência das funções motoras da criança diante de metas especiais, visando a prevenção e a minimização de deformidades secundárias (Shepherd, 1995). A deambulação é considerada a principal atividade, tanto para a criança quanto para a família, visto que na maior parte dos casos a principal seqüela é a paralisia de membros inferiores (Kudo et al., 1997). É muito importante que a família participe do tratamento e que os profissionais de saúde centrem o cuidado nas necessidades da família e não apenas no processo patológico da criança (Gaíva et al., 2009). Cada a equipe sempre faça orientações aos cuidadores para que as atividades possam ter continuidade no ambiente domiciliar. Cada etapa do tratamento busca melhor a qualidade de vida das crianças e sua independência funcional.

1.2. PREVALÊNCIA DE DEFEITOS DO TUBO NEURAL

A prevalência de DTN encontra-se entre 1 e 3 por 1000 recém-nascidos também em nível mundial (Cortés, 2003), porém pode apresentar ampla variação em nível mundial e nas diferentes regiões e épocas, dependendo da forma como os dados são obtidos nos países, se a partir de dados de cobertura populacional, ou se são apenas de base hospitalar (Cortés, 2003; Grillo e Silva, 2003; Ramos et al., 2008).

Em 2003, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou o Atlas Mundial de Defeitos Congênitos com o intuito de apresentar as prevalências de defeitos congênitos nos diferentes países do mundo, tendo em vista a dificuldade na obtenção de tais informações (WHO, 2003). De acordo com os dados consolidados dos 41 países pesquisados no período de 1993-1998, o Brasil aparece em quarto lugar entre aqueles com maior prevalência, tanto de anencefalia, quanto de espinha bífida. A prevalência de anencefalia por 1000 nascidos vivos atingia os índices mais elevados no Brasil (0,86), Paraguai (0,87), Chile (0,91) e México (1,53); o mesmo sendo verificado em relação à espinha bífida, com as maiores prevalências encontradas no Brasil (1,14), Bulgária (1,15), Venezuela (1,20) e México (1,53). Para o Brasil os dados analisados referiram-se àqueles obtidos nas 11 maternidades acompanhadas pelo Estudo Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLANC) (Santos e Pereira, 2007). Assim, as informações sobre DTN referem-se aos registros de dados hospitalares monitorados pelo ECLAMC, que desde 1967 coordena pesquisas sobre anomalias congênitas e suas causas, a partir de nascimentos que ocorrem em mais de 150 hospitais distribuídos em nove países sul americanos entre os quais o Brasil, Chile, Uruguai, Argentina (López-Camelo, 2010).

O programa ECLAMC cobre cerca de 200.000 nascimentos por ano, que representa menos de 1% do total de nascimentos da região. No período de 1967 a 1995, a partir da avaliação de mais de quatro milhões de nascimentos na América Latina, a prevalência total de DTN encontrada pelo ECLAMC foi de aproximadamente 1,5 por 1000 nascidos vivos (Nazer-Herrera et al., 2001). Para o Brasil, os dados do ECLAMC evidenciaram prevalência elevada de DTN, com taxa de 3,13 por 1000 nascidos vivos em 1999 (Castilla et al., 2003).

Em maternidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, vinculada ao ECLAMC, o seguimento dos nascimentos pelo período de dez anos, entre 1990 e 2000, registrou prevalência de DTN de 4,2 por 1000 nascidos vivos (Aguilar et al., 2003).

Tais prevalências colocam o Brasil entre os países com as mais elevadas taxas de DTN (Santos e Pereira, 2007). No entanto, há que se considerar que por representar dados de base hospitalar, muitas vezes considerados centros de referência para risco neonatal, os resultados obtidos em hospitais participantes do ECLAMC podem mostrar prevalências elevadas que não refletem as reais taxas encontradas no total de nascimentos, com uma provável superestimação dos dados (Grillo e Silva, 2003).

Estudo mais recente desenvolvido no Vale do Paraíba, que compreende 35 municípios e conta com população de 2 milhões de habitantes constatou ocorrência de 1,2 por 1000 recém-nascidos com DTN (Nascimento et al., 2008).

Considerando a escassez e a heterogeneidade das informações referentes à prevalência de DTN no Brasil, justifica-se a realização de estudos de prevalência como este que avaliou a prevalência no Estado de São Paulo, tendo em vista que são fundamentais para a implementação e avaliação de políticas que visam prevenir e controlar a ocorrência desse problema em nosso meio.

1.3. FATORES ASSOCIADOS AOS DEFEITOS DO TUBO NEURAL

Há referência de que metade dos casos de defeitos congênitos podem ser prevenidos, mesmo que a maioria das causas das malformações seja desconhecida. Embora as causas de ocorrência de DTN não sejam bem esclarecidas considera-se a influência de fatores genéticos e ambientais (Northrup e Volcik, 2000; Frey e Hauser, 2003).

Para Northrup e Volcik (2000), além dos fatores genéticos, as influências ambientais são importantes para a compreensão da etiologia de DTN. O conceito de ambiente nos estudos epidemiológicos tem sido bastante frequente para abranger aqueles aspectos de etiologia não-genética que incluem variáveis como idade materna e

paterna, classe social, ocupação dos pais, educação, nível sócio-econômico entre outros que têm sido explorados como potenciais fatores de risco para ocorrência de DTN. Analisando alguns estudos que tratavam de fatores genéticos e ambientais, esses autores constataram que a história da gravidez, história de saúde e estado nutricional materno destacavam-se como fatores de risco potenciais. Idade materna deve ser analisada, visto que mulheres com idade mais avançada apresentaram maior risco para ocorrência de DTN. Em relação à associação com baixo nível socioeconômico, avaliadas pela ocupação e educação dos pais, os dados são conflitantes, uma vez que alguns estudos evidenciaram maior risco para ocorrência de casos de DTN. Analisandoporém outros não. Há evidências sobre a influência da ocupação dos pais na ocorrência de DTN, com maior risco para crianças de pais com ocupação que envolve exposição a solventes.

No que toca aos fatores ambientais associados aos DTN, Guerra et al. (2008b) constataram que mulheres menos instruídas apresentavam prevalência notadamente maior de defeitos congênitos. Para os autores, considerando que o grau de instrução relaciona-se diretamente ao padrão social e econômico, é possível conjecturar que tais problemas são mais comuns entre as mulheres com menos recursos financeiros, exatamente o grupo em que se verificou elevada prevalência de malformações do sistema nervoso.

Costa (2005), por sua vez, comprovou associação entre anomalia congênita e assistência pré-natal inadequada (até três consultas) e entre mulheres com parto em maternidade pública ou conveniada ao Sistema Único de Saúde.

Maior ocorrência de DTN tem sido observado no sexo feminino, em recém nascidos com baixo peso e prematuros (Stevenson et al., 2000; Cortés et al 2001; Nazer-Herrera et al., 2001; Aguiar et al., 2003; Pacheco et al 2006; Nascimento 2008). Também têm risco aumentado de recorrência, crianças de pais que já tenham tido um filho com DTN, quando um dos progenitores tem DTN e quando há dois filhos afetados com o problema (Cortés, 2003).

Embora a etiologia de DTN não seja completamente conhecida, existem evidências consistentes que associam a nutrição materna deficiente com a ocorrência de DTN, destacando-se entre elas, a deficiência de ácido fólico, considerado o fator de

risco mais importante identificado até hoje (Thame et al., 1998; Northrup e Volcik 2000; Frey e Hauser, 2003).

1.4. ÁCIDO FÓLICO NA PREVENÇÃO DE DEFEITOS DO TUBO NEURAL (DTN)

Resultados de ensaios clínicos randomizados evidenciaram que o uso de suplemento de ácido fólico no período pré-concepção diminui significativamente a incidência de DTN (Czeizel e Dudás, 1992). Revisão sistemática de três ensaios clínicos randomizados indicaram que a suplementação medicamentosa com ácido fólico no período periconcepcional reduz em 70% a recorrência de DTN (Blencowe et al., 2010).

O ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B, conhecida por participar das reações metabólicas indispensáveis para a síntese normal dos ácidos nucléicos DNA e RNA, sendo vital para a divisão celular e síntese protéica. Conseqüentemente, a deficiência de ácido fólico pode ocasionar alterações na síntese de DNA e alterações cromossômicas dificultando o fechamento do tubo neural. Assim, o ácido fólico é imprescindível para o crescimento normal na fase reprodutiva, ou seja, durante o processo gravídico (Thame et al., 1998; Cortés et al., 2000).

As melhores fontes alimentares de ácido fólico são vísceras; leguminosas como feijão, lentilha, grão de bico; frutas e hortaliças de folha verde como espinafre, brócolis, couve (Vítolo, 2009).

A deficiência de ácido fólico pode ocorrer por diferentes causas como ingestão inadequada de alimentos ricos nessa vitamina, absorção deficiente, alterações na sua utilização, além de uma dieta pobre. Algumas outras situações podem levar à deficiência de ácido fólico, tais como alcoolismo, doenças intestinais, uso de algumas medicações como drogas antiepilépticas, diuréticos, antiglicemiantes (González González e Garcia Carballo, 2003; Nasser et al., 2005; Eichholzer e Zimmermann, 2006).

Recente revisão sistemática da Cochrane que analisou quatro estudos de intervenção controlada com ácido fólico no período peri-concepcional, envolvendo

6.425 mulheres, constatou que a suplementação com ácido fólico nesse período foi eficaz em reduzir a incidência dos casos de DTN. Assim, os autores recomendam que sejam feitas orientações em saúde e educação, com informações referentes ao efetivo efeito do ácido fólico no período peri-concepcional de modo a contribuir para a prevenção dos casos de DTN (Lumley et al., 2007).

Considerando o ácido fólico como principal fator de risco para a ocorrência de DTN, em 1992, o *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) recomendou que todas as mulheres em idade fértil fizessem uso de 400µg/dia de suplemento de ácido fólico obtido via suplementação medicamentosa ou alimentos fortificados (CDC, 1992). O CDC recomenda ainda que a partir da confirmação da gravidez, a mulher continue a ingerir 400µg/dia de ácido fólico. Mulheres com histórico familiar de DTN devem receber prescrição de 4000µg/dia, dois meses antes da concepção até o 3º ou 4º mês de gestação (CDC, 1992; Vítolo, 2009).

Embora existam campanhas de saúde pública que recomendam suplementação periconcepcional diária com suplemento medicamentoso de ácido fólico para prevenção primária de DTN, muitas mulheres não seguem tal recomendação, especialmente os grupos mais vulneráveis como aquelas de baixo nível educacional, jovens e mulheres com gravidez não planejada (Eichholzer e Zimmermann, 2006).

No Brasil, Fonseca et al. (2003) avaliaram o consumo de ácido fólico em 285 parturientes de uma maternidade pública do Rio de Janeiro e constataram deficiência de folato em 51%, porém apenas 22,4% haviam feito uso de suplemento medicamentoso de ácido fólico durante a gestação. Esses resultados indicam a necessidade e a importância do aconselhamento sobre ingestão de suplemento de ácido fólico para mulheres que planejam engravidar e também durante as consultas de pré-natal.

Para Scholl e Johnson (2000), devido à falta de informação sobre o efeito do ácido fólico antes e durante a gravidez, casos de DTN são frequentemente encontrados, principalmente em filhos de mulheres de populações com dietas que contêm baixa densidade de vitaminas e minerais, incluindo o ácido fólico.

Três estratégias podem aumentar a ingestão de ácido fólico: aumento do consumo de alimentos fonte, suplementação e fortificação de alimentos. Esforços para aumentar o consumo de alimentos ricos em ácido fólico têm pouco sucesso porque

requer mudança nos hábitos alimentares. A suplementação periconcepcional também tem tido pouco efeito porque cerca de 50% das gestações não são planejadas. Assim, a fortificação de alimentos é uma estratégia considerada altamente efetiva por não demandar mudança comportamental (CDC, 2010).

No Brasil, com objetivo de prevenir a ocorrência de defeitos congênitos do tubo neural, especialmente em mulheres com antecedentes desse tipo de malformação, o Ministério da Saúde recomenda a administração preventiva de 5mg/dia de ácido fólico via oral no período pré-gestacional, durante 60 a 90 dias antes da concepção (Brasil, 2005). Apesar dessa recomendação desde 2005, estudo que avaliou a prevalência do uso de ácido fólico e fatores associados na gestação e no período peri-concepcional, realizado em cinco maternidades da cidade de Pelotas, RS, com 1.450 mulheres, constatou uso de ácido fólico no período peri-concepcional, em apenas 4,3% das mulheres, enquanto o uso de ácido fólico em algum momento da gestação foi de 31,8% (Mezzomo et al., 2007).

A fortificação de alimentos é uma estratégia desde dezembro de 2002, data em que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tornou obrigatória a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico no País por meio da Resolução nº 344, de 13 de dezembro de 2002, efetivamente implementada a partir de junho de 2004 (Brasil, 2002). A ANVISA determina que cada 100g de farinha de trigo e de milho seja fortificada com 150mcg de ácido fólico, pouco mais do que a recomendação feita pela Food and Drug Administration (FDA), de 140mcg para cada 100g destas farinhas nos Estados Unidos (Crider et al., 2011).

Muitos estudos têm sido desenvolvidos para avaliar o impacto da fortificação de alimentos com ácido fólico. Nos Estados Unidos, avaliação em 45 municípios de Washington no período de 1990 a 1999 constatou que a prevalência de nascimento com DTN informado nas certidões de nascimento diminuiu de 0,37 por 1000 nascidos vivos antes da fortificação para 0,30 por 1000 nascidos vivos após fortificação obrigatória, que representou declínio de 19% (Honein et al., 2001). De acordo com revisão de Crider et al. (2011), estudos realizados nos Estados Unidos mostram redução de 19% a 32% na prevalência de DTN desde que a fortificação tornou-se obrigatória em 1998. Na América do Sul, constatou-se redução geral de 47% na frequência de DTN após a fortificação das farinhas com ácido fólico.

No Brasil, Pacheco et al. (2009) analisaram o efeito da fortificação das farinhas na prevalência de DTN entre nascidos vivos no município de Recife, PE, a partir de dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc). Apesar da tendência de diminuição, não se identificou redução significativa na prevalência de DTN nos períodos anterior (2000-2004) e posterior (2005-2006) à obrigatoriedade da fortificação das farinhas de trigo e milho. Os autores, contudo, não descartam o benefício do ácido fólico na prevenção de DTN e reforçam a necessidade da realização de outros estudos que avaliem o efeito da fortificação alimentar com ácido fólico após período maior de fortificação.

Apesar dos efeitos benéficos, alguns autores alertam para o risco de potenciais efeitos adversos da fortificação de alimentos com ácido fólico tais como deficiência de vitamina B12, câncer colorretal, abortamentos (Chanarin, 1987; Thame et al., 1998, Calvo e Biglieri, 2008; Almeida e Cardoso, 2010).

1.5. SISTEMAS DE INFORMAÇÕES SOBRE NASCIDOS VIVOS –SINASC

O Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (Sinasc) foi criado no Brasil em 1990, como medida para a coleta de dados sobre nascimentos. Sob a responsabilidade das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, esse sistema baseia-se na Declaração de Nascido Vivo (DN), documento obrigatoriamente emitido pela unidade de saúde onde ocorreu o nascimento, ele inclui informações sobre a saúde materna, gestação e características do recém-nascido (Almeida et al., 2006). Além de permitir análises descritivas a partir de suas variáveis, o Sinasc possibilita também calcular indicadores de saúde como mortalidade infantil e materna, mortalidade perinatal, níveis de fecundidade e estimativas populacionais (Mello-Jorge et al., 1993). Assim, muitos estudos na área da saúde materno-infantil têm utilizado esse sistema de informações como meio para sua coleta de dados.

Em 1999 foi criado um novo campo na DN, conhecido por campo 34, para auxiliar na captação de informações referentes à presença ou não de malformação congênita e/ou anomalia cromossômica. Com esse novo campo, o Sinasc passou a

fornecer dados que possibilitam obter informações sobre incidência e/ou prevalência de malformações congênitas, desde que as pessoas encarregadas por esse serviço sejam devidamente capacitadas para o seu correto preenchimento (Luquetti e Koifman, 2009).

Luquetti e Koifman (2009) avaliaram a cobertura, validade e confiabilidade do Sinasc para anomalias congênitas em hospital de Campinas, SP. Os resultados indicaram que esse sistema ainda apresenta limitações como fonte para determinar a prevalência de anomalias congênitas e indicam que esse sistema demanda aprimoramento para retratar a situação desses casos no município de Campinas.

No município do Rio de Janeiro, estudo de confiabilidade das informações presentes no Sinasc, verificou que as variáveis que apresentaram maior concordância foram sexo do recém-nascido, peso ao nascer, idade da mãe, tipo de parto e gestação e as variáveis com baixo índice de confiabilidade foram situação conjugal, instrução da mãe e número de consultas pré-natal. Discute-se a importância da qualidade dessas informações e o seu uso na área da saúde materno-infantil (Theme Filha et al., 2004).

Outro estudo feito para avaliar a confiabilidade das informações sobre defeitos congênitos no município do Rio de Janeiro evidenciou resultados não muito satisfatórios e apontaram para a necessidade de qualificação do pessoal que está envolvido no preenchimento das DN, assim como a padronização da codificação dos defeitos congênitos (Guerra et al., 2008a).

Apesar de tais limitações e falhas no preenchimento atribuída à alta rotatividade dos trabalhadores, análise recente avalia o preenchimento do Sinasc como muito bom nos Estados (Brasil, 2009a).

2. FINALIDADE E QUESTÕES DE PESQUISA

2. FINALIDADE E QUESTÕES DE PESQUISA

Tendo em vista as repercussões e o impacto que os DTN geram para a família, sociedade e também ao próprio indivíduo, delineou-se este estudo com a finalidade de proporcionar uma ampla base de referência sobre a evolução desse problema no estado de São Paulo e contribuir para o aperfeiçoamento das políticas públicas que visam a prevenção e a minimização desse problema de saúde em nível populacional.

A questão de pesquisa que norteia este estudo é:

- a) Será que a prevalência de DTN no Estado de São Paulo diminuiu após a fortificação compulsória das farinhas de trigo e milho com ácido fólico?

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

- ✓ Comparar a prevalência de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo, antes e após a fortificação das farinhas com ácido fólico

- ✓ Estimar a prevalência de defeitos do tubo neural segundo características maternas e do recém-nascido antes e após a fortificação das farinhas com ácido fólico

4. MATERIAL E MÉTODOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Estudo transversal analítico, que utilizou dados secundários, do Sistema de informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), disponibilizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Delineado para comparar a prevalência dos defeitos do tubo neural no estado de São Paulo em dois momentos, antes (1º de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2003) e após (1º de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2008) a efetiva implementação da estratégia de fortificação das farinhas com ácido fólico.

4.2. LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi desenvolvido no Estado de São Paulo, composto por 645 municípios distribuídos em um território de 248.196.960 (km²). Em 2010, a população residente era de 41.262.199 habitantes, sendo 21.184.326 mulheres e 20.077.873 homens com densidade demográfica de 166.25 habitantes/km². (<http://www.ibge.gov.br> – acessado em 04/06/2011/Fundação IBGE, 2010).

Em 2008, o Estado de São Paulo conseguiu atingir o menor índice de mortalidade infantil da história com taxas de 12,5 óbitos por 1000 nascidos vivos em crianças menores de um ano. No país de forma geral, a mortalidade neonatal (que ocorre de 0 a 27 dias) representa aproximadamente dois terços da mortalidade infantil, e essa alta taxa se deve à ocorrência de mortes consideradas de difícil prevenção e tratamento, como aquelas que se originam no período perinatal (de 22 semanas de gestação a sete dias após o nascimento), como as malformações congênitas e/ou anomalias cromossômicas (Brasil, 2009b).

4.3. COLETA DOS DADOS

Os dados foram coletados do Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos, do Ministério da Saúde. No estado de São Paulo o órgão responsável por alimentar o Sinasc é a Secretaria de Estado da Saúde, através do Centro de Informações Estratégicas em Vigilância à Saúde e Coordenadoria de Controle de Doenças. As informações de interesse foram captadas através do programa tabwin32.

4.4. VARIÁVEIS DO ESTUDO

No presente estudo, a variável dependente foi a presença de defeito de tubo neural (DTN). Utilizou-se o capítulo X da 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID-10), considerando as seguintes anomalias e respectivos códigos, Anencefalia (Q00.0), Encefalocele (Q01.0, Q01.8, Q01.9) e Espinha bífida (Q05.0, Q05.1, Q05.2, Q05.3, Q05.4, Q05.7, Q05.9).

As variáveis independentes foram: período antes (de 1º de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2003) e após a fortificação das farinhas com ácido fólico (de 1º de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2008); e também aquelas contidas no Sinasc, denominadas como variáveis maternas e variáveis do recém-nascido.

As variáveis independentes foram divididas em maternas e do recém-nascido e categorizadas da seguinte maneira:

a) Variáveis maternas:

- ✓ Idade (em anos): < 14, 15-19, 20-34, 35 e +;
- ✓ Escolaridade (em anos de estudo): nenhuma, 1-3, 3-7, 8-11, 12 e + anos;
- ✓ Estado civil: com companheiro (casada e união consensual) e sem companheiro (solteira, separada e viúva);
- ✓ Número de consultas pré-natal: < 4 vezes, 4-6, 7 e + vezes;
- ✓ Duração da gestação (semanas gestacionais): < 27 semanas, 28-31, 32-36, 37-41, 42 e + semanas.

b) Variáveis do recém-nascido

- ✓ Sexo: feminino, masculino;
- ✓ Raça/cor: branca, preta, parda;
- ✓ Peso ao nascer (Kg): < 1000, 1000-1499, 1500-2499, 2500-2999, 3000-3999, 4000 e +.

4.5. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os bancos do Sinasc encontravam-se no software Tabwin32. As prevalências de DTN antes e após a fortificação das farinhas foram calculadas por 1000 nascidos vivos. Para tanto, dividiu-se o número de casos registrados de DTN pelo total de crianças nascidas vivas no Estado de São Paulo em cada período e, posteriormente, a proporção obtida foi multiplicada por 1000.

Utilizou-se teste de qui-quadrado com nível de significância de 5% para analisar associação entre prevalência de DTN e características maternas e infantis. As prevalências de DTN nos períodos antes (2001-2003) e após (2006-2008) a fortificação das farinhas com ácido fólico foram comparadas por meio dos valores da razão de chance - Odds Ratio (OR) - e respectivos intervalos de confiança (IC95%), considerando que o OR é uma boa estimativa do risco relativo em doenças raras, como é o caso de DTN. Todas as análises foram conduzidas no R.

4.6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

É importante ressaltar que o estudo utilizou dados secundários do Sinasc, sem acesso aos dados de identificação dos sujeitos da pesquisa e por esse motivo não foi necessário submeter o projeto à apreciação e aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Obteve-se autorização do Centro de Informações Estratégicas em

Vigilância à Saúde e Coordenadoria de Controle de Doenças, bastando apenas citar a fonte governamental.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

A Tabela 1 mostra as características maternas e da gestação no período antes (2001-2003) e após (2006-2008) a fortificação das farinhas com ácido fólico. Nos períodos estudados, verificou-se diminuição de nascidos vivos de mães com menos de 20 anos de idade (mães adolescentes) e aumento de nascidos vivos de mães com 35 anos de idade ou mais. A escolaridade materna melhorou, com aumento do número de nascidos vivos de mães com 8 anos ou mais de estudo e diminuiu o número de nascidos vivos de mulheres com companheiro. Constatou-se maior número de nascidos vivos de mães com 7 consultas ou mais de pré-natal, ademais, também verificou-se aumento de nascidos vivos pré-termo (Tabela 1).

Constata-se pela Tabela 2, que mostra as características dos nascidos vivos, maior proporção de nascimentos do sexo masculino, tanto antes quanto após a fortificação. Com relação ao peso ao nascer, houve discreto aumento de nascimentos de crianças com peso inferior a 1500g e superior a 3000g após a fortificação. Também constata-se discreto aumento de nascimentos de crianças de cor parda e diminuição de nascimentos de crianças brancas após a fortificação (Tabela 2).

A prevalência dos três tipos mais comuns de DTN (anencefalia, encefalocele e espinha bífida) por 1000 nascidos vivos (NV) é apresentada na Tabela 3. Constatou-se que a prevalência total de DTN reduziu-se significativamente no período estudado, passando de 0,57 por 1000 nascidos vivos antes da fortificação para 0,37 por 1000 nascidos vivos após a fortificação. No período após a fortificação das farinhas com ácido fólico, os nascidos vivos tiveram menos chance de ter DTN em relação ao período antes fortificação (OR:0,65; IC95%:0,59-0,72). Tanto a espinha bífida quanto a anencefalia foram menos prevalentes no período após a fortificação. A espinha bífida foi a anomalia mais freqüente, seguida pela anencefalia. A prevalência de espinha bífida que era de 1,03 por 1000 nascidos vivos antes da fortificação caiu para 0,54 por 1000 nascidos vivos após a fortificação, redução estatisticamente significativa com menor chance de ocorrência no período após a fortificação (OR:0,52; IC95%:0,45-0,59). A anencefalia também apresentou diminuição estatisticamente significativa com menor

chance de ocorrência (OR:0,79, IC95%:0,67-0,92). Encefalocele foi a menos freqüente e não mostrou diferença significativa entre os períodos (Tabela 3).

Tabela 1- Características maternas e da gestação antes (2001-2003) e após (2006-2008) a fortificação, Estado de São Paulo.

Variável*	Nascidos vivos Antes da fortificação		Nascidos vivos Após a fortificação	
	N**	%	N	%
N = 3.666.911				
Idade (anos)				
<14	10547	0,57	10646	0,59
15-19	330619	17,73	282593	15,70
20-34	1330866	71,37	1291212	71,72
35 e +	192631	10,33	215801	11,99
Escolaridade (anos)				
Nenhuma	19241	1,08	8881	0,51
1 a 3	155884	8,77	64628	3,71
3 a 7	570573	32,10	395057	22,70
8 a 11	748381	42,10	964950	55,44
12 e +	283574	15,95	306956	17,64
Estado civil				
com companheiro	1218067	66,95	749389	43,51
sem companheiro	601262	33,05	972965	56,49
Número de consultas de pré-natal				
< 4 vezes	123017	6,95	85381	4,80
4-6 vezes	471189	26,60	341013	19,19
7 e +	1176920	66,45	1351014	76,01
Duração da gestação				
< 27	7613	0,42	8614	0,49
28 a 31	15072	0,82	14398	0,82
32 a 36	111091	6,07	120938	6,90
37 a 41	1684402	91,97	1600862	91,32
42 e +	13377	0,73	8286	0,47

*Nem todas as informações foram obtidas para todas as variáveis.

**N=número total de nascidos vivos.

Tabela 2- Distribuição de NV segundo características dos recém-nascidos antes (2001-2003) e após (2006-2008) a fortificação, Estado de São Paulo.

Variável*	Nascidos vivos		Nascidos vivos	
	Antes da fortificação		Antes da fortificação	
	N**	%	N	%
Sexo				
Masculino	955740	51,21	922707	51,25
Feminino	910514	48,79	877587	48,75
Peso ao nascer				
< 1000	9322	0,50	10326	0,58
1000 – 1499	14407	0,78	14365	0,81
1500 – 2499	145033	7,83	137115	7,69
2500 – 2999	474601	25,63	449458	25,22
3000 – 3999	1136228	61,37	1100380	61,74
4000 e +	71821	3,88	70645	3,96
Raça/cor				
Branca	1134538	79,82	1264124	77,35
Preta	21637	1,52	23748	1,45
Parda	259589	18,26	341461	20,89
Outras	5554	0,39	4988	0,31

*Nem todas as informações foram obtidas para todas as variáveis.

**N=número total de nascidos vivos.

Tabela 3- Prevalência de defeitos do tubo neural (DTN) antes (2001-2003) e após (2006-2008) a fortificação, Estado de São Paulo.

Tipo	Antes da fortificação			Após a fortificação			OR(IC95%)
	NV	DTN	n/1000	NV	DTN	n/1000	
Espinha bífida	610555	629	1,03	601795	322	0,54	0,52 (0,45-0,59)
Anencefalia	632483	348	0,55	603368	261	0,43	0,79 (0,67-0,92)
Encefalocele	623302	92	0,15	595408	89	0,15	1,01 (0,76-1,36)
TOTAL	1866340	1069	0,57	1800571	672	0,37	0,65 (0,59-0,72)

Durante o período analisado, o Sinasc registrou 1741 casos de DTN, 1069 antes e 672 após a fortificação. Assim, no período anterior à fortificação das farinhas (2001-

2003), a média anual de casos de DTN era de 356, enquanto após a fortificação das farinhas, a média caiu para 224 casos por ano.

A Tabela 4 apresenta a análise estratificada da prevalência de DTN segundo características maternas e do pré-natal e período antes e após a fortificação das farinhas.

Tabela 4- Prevalência de defeitos de fechamento do tubo neural (DTN) em nascidos vivos segundo características maternas e do pré-natal, antes (2001-2003) e após (2006-2008) a fortificação, Estado de São Paulo.

Variável	Antes da Fortificação		Após a Fortificação		OR(IC95%)
	DTN	DTN n/1000	DTN	DTN n/1000	
Idade (anos)					
<14	7	0,66	3	0,28	0,42 (0,11-1,64)
15-19	242	0,73	100	0,35	0,48 (0,38-0,61)
20-34	711	0,53	481	0,37	0,70 (0,62-0,78)
35 e +	109	0,57	88	0,41	0,72 (0,54-0,95)
p-valor*	<0,001		0,749		
Escolaridade (anos)					
Nenhuma	13	0,68	4	0,45	0,67 (0,22-2,04)
1 a 3	94	0,60	26	0,40	0,67 (0,43-1,03)
3 a 7	358	0,63	151	0,38	0,61 (0,50-0,74)
8 a 11	421	0,56	392	0,41	0,72 (0,63-0,83)
12 e +	122	0,43	83	0,27	0,63 (0,48-0,83)
p-valor	0,008		0,020		
Estado civil					
com companheiro	672	0,55	288	0,38	0,70 (0,61-0,80)
sem companheiro	370	0,62	363	0,37	0,61 (0,52-0,70)
p-valor	0,098		0,734		
Número de consultas de pré-natal					
< 4 vezes	115	0,93	58	0,68	0,73 (0,53-1,00)
4-6 vezes	300	0,64	183	0,54	0,84 (0,70-1,01)
7 e +	588	0,50	414	0,31	0,61 (0,54-0,70)
p-valor	<0,001		<0,001		
Duração da gestação					
< 27	21	2,76	4	0,46	0,17 (0,06-0,49)
28 a 31	64	4,25	40	2,78	0,65 (0,44-0,97)
32 a 36	222	2,00	153	1,27	0,63 (0,52-0,78)
37 a 41	723	0,43	435	0,27	0,63 (0,56-0,71)
42 e +	10	0,75	4	0,48	0,65 (0,20-2,06)
p-valor	<0,001		<0,001		

*p-valor refere-se ao teste qui-quadrado entre as características maternas para cada período

No geral, análise por período mostrou associação estatisticamente significativa de DTN com idade e escolaridade materna antes da fortificação e com número de consultas de pré-natal e duração da gestação em ambos os períodos.

Verificou-se redução significativa da prevalência total de DTN no período após a fortificação para mulheres em todas as faixas etárias, exceto para adolescentes menores de 15 anos de idade. Antes da fortificação, a prevalência de DTN era mais elevada entre mães adolescentes (< 20 anos), seguida por mães com idade igual ou superior a 35 anos, faixa etária que após a fortificação concentrou a maior prevalência, porém sem diferença estatística significativa.

Com relação à escolaridade, houve redução significativa de DTN após a fortificação em todos os níveis de escolaridade, exceto para aquelas com três anos ou menos de estudo. Antes da fortificação a prevalência associou-se estatisticamente com a escolaridade, sendo maior para mães com menos de oito anos de estudo, porém após a fortificação não se constatou mais essa associação.

A redução na prevalência de DTN foi significativa para mulheres com e sem companheiro e em ambos os períodos, a prevalência de DTN não se associou com essa variável.

A prevalência de DTN foi significativamente maior entre mães com menor número de consultas de pré-natal em ambos os períodos. Entretanto, a redução na prevalência de DTN foi estatisticamente significativa somente para aquelas que realizaram sete consultas pré-natais ou mais.

Os DTN associaram-se significativamente com duração da gestação em ambos os períodos, e após a fortificação, constatou-se redução significativa de DTN em todas as categorias de duração da gestação, exceto para nascidos vivos com 42 semanas ou mais de gestação.

Análise da prevalência de DTN segundo características do recém-nascido (Tabela 5) apontou redução significativa para ambos os sexos e mostrou que no período antes da fortificação, a prevalência era estatisticamente maior no sexo feminino, porém após a fortificação equiparou-se ao do sexo masculino.

Observou-se maior prevalência de DTN em crianças com baixo peso ao nascer (< 2500g) em ambos os períodos ($p < 0,05$), com redução estatisticamente significativa de DTN para todas as faixas de peso ao nascer, exceto para nascidos com 4000g ou mais. Não se observou associação de DTN com raça/cor, porém após a fortificação a redução foi significativa para brancos e pardos.

Tabela 5- Prevalência de defeitos de fechamento do tubo neural (DTN) em nascidos vivos segundo características infantis, antes (2001-2003) e após (2006-2008) a fortificação, Estado de São Paulo.

Variável do RN	Antes da Fortificação		Após a Fortificação		OR(IC95%)
	DTN	DTN n/1000	DTN	DTN n/1000	
Sexo					
Masculino	450	0,47	336	0,36	0,77 (0,67-0,89)
Feminino	614	0,67	327	0,37	0,55 (0,48-0,63)
p-valor*	<0,001		0,070		
Peso ao nascer					
< 1000	60	6,44	43	4,16	0,65 (0,44-0,96)
1000 – 1499	107	7,43	78	5,43	0,73 (0,55-0,98)
1500 – 2499	275	1,90	185	1,35	0,71 (0,59-0,86)
2500 – 2999	254	0,54	164	0,36	0,68 (0,56-0,83)
3000 – 3999	346	0,30	185	0,17	0,55 (0,46-0,66)
4000 e +	20	0,28	12	0,17	0,61 (0,30-1,25)
p-valor	<0,001		<0,001		
Raça/cor					
Branca	706	0,62	514	0,41	0,65 (0,58-0,73)
Preta	17	0,79	10	0,42	0,54 (0,25-1,17)
Parda	153	0,59	105	0,31	0,52 (0,41-0,67)
Outras	3	0,54	2	0,40	0,74 (0,12-4,44)
p-valor	0,702		0,075		

*p-valor refere-se ao teste qui-quadrado entre as características do recém-nascido e a prevalência de DTN nos períodos antes e após a fortificação.

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

À semelhança do que se tem constatado internacionalmente, os resultados indicaram redução estatisticamente significativa de 35% na prevalência de DTN no Estado de São Paulo, com uma diminuição de 0,57 para 0,37 por 1000 nascidos vivos após a fortificação obrigatória das farinhas com ácido fólico. As reduções nas prevalências de espinha bífida e anencefalia foram de 48% e 22%, respectivamente, evidenciando que a chance de uma criança nascer com esses defeitos congênitos foi estatisticamente menor no período após a fortificação. Tais reduções importantes na prevalência dos DTN, associadas com a fortificação de alimentos com ácido fólico têm sido relatadas em diversos países, com reduções que variam de 10 a 78% (Santos e Pereira 2007; Flour Fortification Initiative, 2009; Crider et al., 2011).

Nos Estados Unidos, a fortificação de cereais tornou-se obrigatória a partir de janeiro de 1998. Avaliação do impacto dessa medida sobre a ocorrência de DTN em nível nacional foi realizada a partir da análise de certidões de nascimentos em 45 estados norte-americanos, comparando-se registros de espinha bífida e anencefalia nos períodos antes da fortificação (outubro de 1995 a dezembro de 1996) e após a fortificação (outubro de 1998 a dezembro de 1999). Os resultados mostraram que a prevalência diminuiu de 0,37 para 0,30 por 1000 nascidos vivos, representando uma redução de 19% (Honein et al., 2001). Outra análise de dados nacionais, realizada no período de 1996 a 2001, constatou um declínio de 23% após a fortificação (CDC, 2002). Dados de um sistema de vigilância que cobre cerca de metade dos nascimentos no país evidenciam que a prevalência de DTN diminuiu cerca de 36% de 1996 a 2006 (CDC, 2010). Entretanto, em 2004, destacava-se a necessidade de esforço adicional para se alcançar a meta nacional de redução de 50% na ocorrência de espinha bífida e outros DTN (Mills e Signore, 2004; CDC, 2002).

Vários estudos conduzidos no ‘ também constataram diminuição na prevalência de DTN após a fortificação das farinhas com ácido fólico, que se tornou obrigatória em novembro de 1998 (Persad et al., 2002; Liu et al., 2004; De Walls et al., 2008). Em Ontário, a partir do rastreamento de quase 350 mil mulheres, verificou-se redução de 48% na prevalência de DTN aberto, que caiu de 1,13 por 1000 gestações antes da fortificação para 0,58 por mil gestações no período subsequente (Ray et al., 2002). Em

Quebec, a prevalência caiu 32%, de 1,89 por 1000 nascimentos no período de 1992-1997 para 1,28 por 1000 nascimentos entre 1998-2000 (De Wals et al., 2003). Estudo realizado no período de 1993 a 2002 em sete províncias canadenses encontrou redução de 46% na prevalência de DTN, que passou de 1,58 por 1000 nascimentos no período anterior à fortificação para 0,86 por 1000 nascimentos após março de 2000, período considerado com total fortificação (De Wals et al., 2007).

Baboza e Umaña (2011) avaliaram o impacto da fortificação de alimentos com ácido fólico sobre a prevalência de DTN na Costa Rica, que desde 1997 fortifica a farinha de trigo, em 1999 passou a fortificar a farinha de milho, em 2001 o leite de vaca e em 2002 o arroz. Análise de todos os nascimentos ocorridos de 1987 a 2009 revelou que antes da fortificação, a prevalência de DTN oscilava de 1,0 a 1,8 por 1000 nascimentos, com taxa de 1,19 por 1000 nascimentos no período de 1987-1997. A partir de 1998 apresentou diminuição significativa até atingir redução de 58% no triênio de 2007-2009.

Resultados similares têm sido constatados também na América do Sul, onde se estima uma redução global de cerca de 47% (López-Camelo, 2010). Dados preliminares do Chile, que iniciou a fortificação de alimentos com ácido fólico no ano 2000, mostraram redução de 31% na prevalência de DTN em apenas 20 meses de fortificação (Castilla et al., 2003). Dados mais definitivos evidenciaram diminuição de 51% para espinha bífida (0,93 antes da fortificação para 0,48 por 1000 nascimentos após a fortificação) e de 43% para anencefalia (de 0,82 para 0,32 por 1000 nascimentos) (López-Camelo et al., 2005). Na Argentina, a fortificação foi efetivamente implementada em abril de 2004 e análise de dados de 2000 e 2005 mostraram diminuição percentual de 53,8%, 45,4% e 33,4% na ocorrência de anencefalia, espinha bífida e encefalocele, respectivamente (Calvo e Biglieri, 2008).

No Brasil, como referido, há poucos estudos que avaliaram o efeito da fortificação das farinhas com ácido fólico na prevalência de DTN. Tratam-se dos estudos de Pereira (2007) e Pacheco et al. (2009). O primeiro, realizado no Distrito Federal, analisou dados de um hospital de referência e observou queda de 43,7% na prevalência de DTN entre os anos de 2003 a 2006, com diferença estatisticamente significativa entre esses dois anos. O outro, realizado no município de Recife, PE, a partir de dados do Sinasc não encontrou diferença estatisticamente significativa na

prevalência de DTN nos períodos anterior (2000-2004) e posterior à fortificação (2005-2006), que passou de 0,72 para 0,51 por 1000 nascidos vivos. Assim, a importância deste estudo está no fato de praticamente não existirem estudos dessa natureza em nosso país e porque se avaliou o efeito da fortificação na prevalência de DTN no Estado brasileiro que concentra o maior contingente populacional, fornecendo uma ampla base de referência que certamente servirá de apoio para outros estudos que tenham como objetivo avaliar a efetividade da política de fortificação de alimentos.

No presente estudo, da análise de um total de 3.666.911 nascidos vivos, constatou-se a ocorrência 1741 casos de DTN registrados no Sinasc do Estado de São Paulo nos seis anos analisados, sendo 1069 no período antes da fortificação (2001-2003) e 672 após a fortificação (2006-2008). A média anual de 356 casos de DTN antes da fortificação caiu para 224 casos por ano. Apesar dessa queda, o número de casos é muito elevado, considerando tratar-se de uma malformação congênita evitável, pois tanto estudos observacionais, quanto de intervenção, incluindo estudos de caso-controle e estudos clínicos randomizados têm demonstrado que um consumo adequado de ácido fólico no período peri-concepcional pode prevenir de 50 a 70% dos casos de DTN (Lumley et al., 2007; CDC, 2010).

De fato, experiências de 15 anos de fortificação com ácido fólico evidenciam que os percentuais de redução na prevalência de DTN são consideráveis, porém essa análise indica uma redução de apenas 2% na prevalência de espinha bífida no Brasil, justificado pelo uso de estudo que analisou dados três meses após a fortificação (Flour Fortification Initiative, 2009). Revisão sistemática realizada por Blencowe et al. (2010) encontrou dez estudos populacionais do tipo antes e depois que avaliaram o efeito da fortificação de alimentos com ácido fólico e a meta-análise de oito desses estudos constatou que a fortificação pode reduzir em cerca de 46% a incidência de DTN.

O padrão de frequência dos DTN analisados no presente estudo, espinha bífida, anencefalia e encefalocele, seguiu o descrito na literatura, sendo o mais prevalente a espinha bífida e a anencefalia (Castilla et al., 2003; De Wals et al., 2007; Calvo e Biglieli 2008; Pacheco et al., 2009; López-Camelo, 2010; Barboza e Umaña, 2011). No caso da encefalocele, segundo Barboza e Umaña (2011), embora seja classificada como um DTN, apresenta comportamento diferente, inclusive menor impacto em relação à

fortificação com ácido fólico, como também constatado em outros estudos (De Wals et al., 2007; Calvo e Biglieli, 2008).

Em relação à prevalência total de DTN em nascidos vivos, os dados do presente estudo se mostraram discretamente inferiores aos observados por Pacheco et al. (2009) em Recife, antes e após a fortificação, porém bastante inferior ao encontrado por Nascimento (2008) no Vale do Paraíba, SP, em 2004, portanto em período anterior e início da fortificação das farinhas (período de transição), cuja prevalência total de DTN era de 1,34 por 1000 nascidos vivos, com maior frequência de espinha bífida (0,68) seguida de anencefalia (0,42) e encefalocele (0,03).

Da mesma forma, as prevalências encontradas foram muito inferiores às relatadas por Aguiar et al. (2003) e Pacheco et al. (2006), de 4,73 por 1000 nascidos vivos e natimortos e 5 por 1000 nascidos vivos, respectivamente. Isso certamente se deve ao fato desses estudos terem utilizado como fonte, dados de hospitais de referência para gestações de alto risco, que superestima a prevalência e, portanto não reflete as reais taxas encontradas no total de nascimentos (Grillo e Silva, 2003).

Apesar de utilizar dados de nascimentos, é importante salientar que os achados do presente estudo estão sujeitos a algumas limitações. O primeiro deles refere-se ao sistema de informação utilizado, que contabiliza os casos de DTN apenas entre os nascidos vivos. Parks et al. (2011) chamam atenção para a importância de se incluir todos os resultados gestacionais para reduzir vieses nos estudos epidemiológicos de DTN, pois do total de casos que analisaram, 65,4% resultaram em nascidos vivos, 12,7% em mortes fetais e 21,9% em aborto. Assim, é provável que a prevalência encontrada no presente estudo represente apenas dois terços dos casos de DTN.

Outra consideração relaciona-se à cobertura e à qualidade do sistema de informação utilizado, incluindo preenchimento correto e padronizado das informações, que no caso analisado refere-se à completude dos registros do campo 34.

Em relação à cobertura desse sistema de informação, análise pela comparação com dados do Registro Civil revelou cobertura de 90% do Sinasc, e em comparação com a estimativa do número de nascidos vivos a cobertura também foi elevada em 2002 (Mello-Jorge et al., 2007). Análise recente indica que o Sinasc tem apresentado progressiva melhora na cobertura e na qualidade das informações (Silveira et al., 2009).

Há que se salientar, no entanto, que a dificuldade de se trabalhar com um banco secundário de informações está no fato de que nem sempre essas informações são preenchidas de forma padronizada (Brasil, 2009a). Em relação ao campo 34, incluído na Declaração de Nascido Vivo em 1999 para obtenção de dados sobre anomalias congênitas, Nascimento (2008) constatou no Vale do Paraíba, SP, que o campo não havia sido preenchido em 0,08% das 33.653 Declarações de Nascido Vivo que analisou. No município do Rio de Janeiro, Guerra et al. (2008b) encontraram percentuais de ignorados no campo 34, que variaram de 1,8% em instituição de referência para defeitos congênitos, a percentuais superiores a 20% em maternidades com administração federal. No presente estudo, constatou-se sensível diminuição de ignorados no campo 34, que passou de 18% no período anterior para 5% após a fortificação. É possível que capacitações ocorridas tenham contribuído para a diminuição do percentual de ignorado encontrada entre os períodos estudados.

Apesar dessas limitações, o Sinasc mostrou-se como um instrumento interessante para monitorar o impacto da fortificação das farinhas, e a exemplo dos países desenvolvidos pode se constituir em importante instrumento de avaliação da prevalência dessas malformações na população e da eficácia da fortificação alimentar com ácido fólico, como tem sido sugerido (Guerra et al., 2008b). No entanto, é de fundamental importância a manutenção de elevada cobertura desse sistema de informação, bem como do controle de qualidade dos dados produzidos para que o Sinasc possa efetivamente ser utilizado de forma confiável, tanto no monitoramento e vigilância, como fonte de dados de pesquisa.

Essa é uma dificuldade também constatada em país desenvolvido como os Estados Unidos onde Mills e Signore (2004) destacam a dificuldade de quantificar o percentual exato de DTN folato evitáveis em decorrência de “apuração incompleta” dos casos de DTN, com conseqüente subnotificação.

Quanto à prevalência de DTN, segundo características maternas e do recém-nascido, constatou-se redução significativa de DTN após a fortificação, para todas as faixas de idade materna, exceto para aquelas com menos de 15 anos de idade, possivelmente devido ao pequeno número de casos, pois o percentual de redução nessa faixa etária foi a maior (58%). Entretanto, a prevalência que era maior entre mães adolescentes (< 20 anos) passou a afetar maior proporção de mães com idade igual ou

superior a 35 anos após a fortificação, porém houve diminuição do número de nascidos vivos de mães adolescentes. Em período anterior à fortificação das farinhas, Nascimento (2008) também encontrou maior chance de DTN entre mães com menos de 20 anos, seguida daquelas com 35 anos de idade e mais. Considera-se que a idade materna apresenta pequeno efeito sobre o risco de DTN, porém quando se observa associação, o risco tende a ser mais elevado nas mulheres mais velhas ou muito jovens (Frey e Hauser, 2003; Cortés, 2003). Metanálise de 33 estudos que investigaram possível associação entre idade materna e DTN sugere que há uma associação entre idade materna aumentada e certas formas de DTN, com maior efeito para espinha bífida que para anencefalia. Espinha bífida, no entanto, também tem sido associada com idade materna inferior a 20 anos (Vieira e Taucher, 2005; Farley et al., 2002).

A redução significativa de DTN após a fortificação em todos os níveis de escolaridade materna (exceto para aquelas com 3 anos ou menos de estudo) não foi constatada por Pacheco et al. (2009) em Recife, PE. Contudo, no Vale do Paraíba, SP, verificou-se chance duas vezes maior de nascimento de uma criança portadora de DTN entre mães com menor escolaridade (Nascimento, 2008). Cunha et al. (2005) não constataram associação entre escolaridade materna e ocorrência de espinha bífida, porém os autores destacam que a maioria das mães das crianças estudadas tinha baixo grau de instrução e condição socioeconômica muito baixa.

De fato, baixo nível educacional materno tem sido associado a maior risco para ocorrência de DTN (Wasserman et al., 1998; Grewal et al., 2009), e para Farley et al. (2002), esse é um importante preditor para se ter um filho com DTN. Em nosso meio, estudo desenvolvido por Pereira (2007) mostrou que o consumo médio de folato aumentava significativamente com o aumento no nível de escolaridade das gestantes estudadas.

Análise de potenciais teratógenos considera que características particulares dos países em desenvolvimento, que incluem níveis educacionais e econômicos baixos da população, alta incidência de doenças infecciosas e carenciais, prática freqüente e sem controle de automedicação e proibição legal de interrupção da gestação, somada à precária qualidade ambiental e condições insalubres de trabalho durante a gravidez potencializam os riscos teratogênicos na população brasileira (Schüler-Faccini et al., 2002).

Nesse contexto, não ter companheiro poderia implicar em pior condição social, porém a ocorrência de DTN não se associou ao estado civil e verificou-se redução significativa na prevalência de DTN após a fortificação, para mulheres com ou sem companheiro.

Por sua vez, escolaridade da mãe também influencia a qualidade do pré-natal, pois mais anos de estudo significa mais acesso à informação e maiores condições de acesso ao serviço de pré-natal, de forma que no Brasil, o número de consultas de pré-natal é inversamente proporcional aos anos de estudo (Brasil, 2006). Assim, menor escolaridade associa-se com início tardio do pré-natal e, portanto ausência de suplementação medicamentosa de ácido fólico no primeiro trimestre, o que certamente contribui para o aumento do risco de se ter uma criança com DTN.

Em relação ao pré-natal, os resultados evidenciaram maior prevalência de DTN entre mães com menor número de consultas ($p < 0,05$), tanto no período anterior quanto posterior à fortificação das farinhas, de forma similar ao verificado por Pacheco et al. (2009). Nascimento (2008) também encontrou risco mais elevado de DTN entre mães com menor número de consultas, porém sem significância estatística. Apesar disso, a redução significativa na prevalência de DTN após a fortificação somente entre as mães que realizaram sete consultas ou mais de pré-natal sugere provável suplementação medicamentosa com ácido fólico no primeiro trimestre da gestação, condição comprovadamente associada com prevenção de DTN (Czeizel e Dudás, 1992; Abransky et al., 1999; Busby et al., 2005; Lunley et al., 2007). Assim, além da suplementação preventiva com ácido fólico no período pré-gestacional (60 a 90 dias antes da concepção), o Ministério da Saúde recomenda o início precoce do pré-natal, com realização de sete ou mais consultas (Brasil, 2006).

Apesar das evidências científicas sobre a eficácia da suplementação vitamínica com ácido fólico no período peri-concepcional (Lunley et al., 2007; Cabral et al., 2011), a proporção de uso é baixa. No Distrito Federal, menos de 20% das gestantes estudadas usavam ou haviam utilizado suplemento de ácido fólico e essa proporção aumentava com o nível de escolaridade das gestantes (Pereira, 2007). No sul do Brasil, apenas um terço de puérperas referiram uso de ácido fólico na gestação, proporção que caiu para 4% no período peri-concepcional, com maior frequência de uso entre mulheres brancas, com maior escolaridade, renda e idade, melhor conhecimento sobre ácido fólico, com

gestação planejada e sete ou mais consultas de pré-natal, resultados que levaram os autores a ressaltarem a importância da promoção do uso de ácido fólico especialmente entre mulheres sócio-economicamente menos favorecidas (Mezzomo et al., 2007).

Estudos relatam maior frequência de nascimento prematuro e baixo peso ao nascer entre portadores de malformação congênita (Cortés, 2003; Costa, 2005; Guerra et al., 2008b; Pacheco et al., 2009), como constatado no presente estudo. A redução na prevalência de DTN após a fortificação, no entanto, foi significativa para todos os períodos de duração da gestação (exceto 42 semanas ou mais) e todas as faixas de peso ao nascer (exceto 4 kg ou mais). Prematuridade e baixo peso já resultam em elevadas taxas de morbimortalidade, e se associada com DTN implicam em atendimentos de alta complexidade, com necessidade de período prolongado de internação, de forma que a redução na prevalência de DTN após a fortificação deve ser considerada como benefício substancial.

Em relação à prevalência de DTN segundo sexo, verificou-se que antes da fortificação, a prevalência era significativamente maior no sexo feminino, porém após a fortificação a taxa se equiparou ao do sexo masculino, com redução estatisticamente significativa para ambos os sexos. No Vale do Paraíba, SP, Nascimento (2008) encontrou prevalência de DTN 2,5 vezes maior no sexo feminino, resultado também relatado na literatura (Stevenson et al., 2000; Cortés et al., 2001; Nazer-Herrera et al., 2001; Cunha et al., 2005; Pacheco et al., 2006; Nascimento 2008; Parks et al., 2011). O delineamento do presente estudo, no entanto, permitiu apenas descrever a ocorrência dessa característica na população estudada, com a constatação de redução significativa da prevalência de DTN após a fortificação, com equiparação entre os sexos.

Embora mais de 50 países tenha legislação para a fortificação das farinhas com ácido fólico, a avaliação do efeito dessa medida não é tarefa fácil (Flour Fortification Initiative, 2009; CDC, 2010; Crider et al., 2010). Nos Estados Unidos, estima-se que a fortificação das farinhas previna 1000 nascimentos de crianças com DTN por ano; e em nível mundial, tendo como base o nascimento de 300 mil crianças com DTN em 1998, 150 mil casos de DTN seriam evitados (CDC, 2002). Assumindo uma prevalência de 1 caso de DTN para cada 1 000 nascimentos no período anterior à fortificação das farinhas e redução de aproximadamente 50% após a fortificação, López-Camelo (2010) estima que 125, 350 e 1500 casos de DTN são prevenidos por ano no Chile, Argentina e

Brasil, respectivamente, considerando um total de 250 mil, 700 mil e 3 milhões de nascimento em cada um dos países.

Experiências mostram que a fortificação das farinhas é uma estratégia confiável para a redução de DTN, porém ao lado dos efeitos benéficos, investigações realizadas na última década sugerem que a ingestão excessiva de ácido fólico sintético pode estar associada à deficiência de vitamina B12, carcinogênese colorretal, abortamentos de repetição e de nascimentos múltiplos (Eichholzer e Zimmermann, 2006; Bentley et al., 2009; Almeida e Cardoso, 2010; CDC, 2010; Crider et al., 2011). Para o CDC (2010), a maioria dos problemas decorre de suplementação e não de fortificação, porém a partir de extensa revisão de literatura, Almeida e Cardoso (2010) destacam que apesar dos claros benefícios da fortificação, há que se considerar a existência de efeitos adversos, de forma que para cada gestação com DTN prevenida, milhares de indivíduos são expostos à ingestão excessiva de ácido fólico.

Nos Estados Unidos, constatou-se que a fortificação supria uma quantidade duas vezes maior que a obrigatória (Choumenkovitch et al., 2002). No Brasil, em análise de seis marcas de farinha de milho e oito de farinha de trigo, Boen et al. (2008) verificaram que a concentração de ácido fólico variava de 96 a 558 μ g/100g nas farinhas de milho, sendo que cinco apresentavam média acima dos 150 μ g/100g de farinha estabelecido na legislação; nas farinhas de trigo, a concentração média variava de 73 a 233 μ g/100g e duas apresentavam quantidade superior ao estabelecido. Assim, é fundamental controlar rigorosamente a quantidade de ácido fólico presente nas farinhas e monitorar os programas de fortificação para documentar os reais benefícios dessa estratégia para a saúde pública (Crider et al., 2011).

Considerando que outra estratégia que comprovadamente diminui a prevalência de DTN é a suplementação medicamentosa no período periconcepcional, com ingestão de ácido fólico preventivo durante 60 a 90 dias antes da concepção, ressalta-se a importância do planejamento da gravidez. Os resultados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS) realizada em 2006, no entanto, revelaram que apenas 54% dos nascimentos ocorridos nos cinco anos anteriores à pesquisa haviam sido planejados. Assim, a inclusão do planejamento reprodutivo na rotina dos serviços básicos de saúde certamente minimizará a proporção de gravidez não planejada, com maior possibilidade de iniciar a suplementação antes da gravidez.

Na prática profissional, para diminuir a prevalência de DTN é importante promover o uso do ácido fólico entre as mulheres em idade fértil, porém para tanto, o suplemento precisa estar disponível na rede pública de saúde. Ademais, os profissionais da atenção primária precisam ter conhecimento sobre o efeito protetor do ácido fólico e sobre a necessidade de suplementação diária com ácido fólico antes da gravidez e no primeiro trimestre da gestação, quando não há contra-indicações (González González e García Carballo (2003). Nesse sentido, todos os contatos com mulheres em idade reprodutiva, especialmente os que incluem orientações sobre anticoncepção representam oportunidade para recordar-lhes sobre os efeitos protetores de uma dieta rica em ácido fólico, oferecendo-lhes informação sobre alimentos fonte e importância da suplementação medicamentosa preventiva, pelo menos dois meses antes da concepção. Outra forma de intervir no nível primário é o planejamento e o desenvolvimento de ações intersetoriais e nesse aspecto, o estabelecimento de interface com escolas é outra oportunidade de divulgar informações nutricionais e de saúde sobre os efeitos protetores de uma dieta rica em folato (Lumley et al., 2001).

Tendo como base a grande importância do ácido fólico na saúde da mulher e da criança, alguns estados brasileiros criaram um projeto de lei que instituiu a “Semana de Conscientização sobre a importância do Ácido Fólico para mulheres na faixa etária de 10 a 40 anos”. No Estado de São Paulo, o projeto de lei nº 76/2003 entrou em vigor em maio de 2003 com o objetivo de realizar campanha para orientar as mulheres sobre a importância da suplementação alimentar e medicamentosa com ácido fólico.

Os resultados do presente estudo evidenciaram que após a fortificação das farinhas com ácido fólico a prevalência de DTN diminuiu. Contudo, o número de crianças que ainda nasce com essa malformação congênita no Estado de São Paulo continua elevado, a par dos conhecimentos atuais de que a grande maioria dos DTN é passível de prevenção. Nesse sentido, um único caso de criança afetada por DTN prevenível é devastador para a sociedade, profissionais de saúde envolvidos, família e a própria criança afetada, pois é uma malformação incapacitante, com elevada taxa de mortalidade e que exige enorme esforço da sociedade e dos familiares na prestação do cuidado diário e na reabilitação (Grillo e Silva 2003; Gaiva et al., 2009). Assim, concorda-se com Brent et al. (2000) que a ocorrência de um único caso de espinha bífida ou anencefalia que possa ser evitada com ácido fólico representa um trágico

fracasso de políticas públicas. Portanto, há necessidade de amplas campanhas de conscientização das mulheres em idade fértil e também da sociedade em geral.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

O estudo mostrou redução significativa na prevalência total de DTN no Estado de São Paulo após a fortificação das farinhas com ácido fólico e também na prevalência dos defeitos mais frequentes, espinha bífida e anencefalia. Tal resultado sugere efeito positivo da política nacional de fortificação das farinhas.

Embora tenha que se considerar que outros fatores possam ter contribuído para esse declínio, os resultados do presente estudo reiteram a importância da fortificação das farinhas como medida de prevenção primária de maior impacto na redução da ocorrência de DTN, especialmente porque grande parte das mulheres não planeja a gravidez e, portanto não recebe suplementação medicamentosa de ácido fólico no período pré-concepcional.

Recomenda-se, pois, campanhas educativas mais abrangentes possíveis que divulguem a eficácia do ácido fólico na prevenção de DTN para a sociedade em geral. Ademais, é fundamental que todos os profissionais de saúde da atenção primária tenham conhecimento da real magnitude desse problema e se responsabilizem por divulgar o efeito protetor do ácido fólico às mulheres em idade fértil, tendo em vista atuarem nos serviços básicos de saúde, que constituem porta de entrada para o sistema único de saúde.

Quanto ao Sinasc, sistema de informação utilizado no presente estudo, este se mostrou como importante instrumento para monitorar o impacto da fortificação das farinhas com ácido fólico em relação à ocorrência de DTN. No entanto, é imprescindível o preenchimento correto e padronizado de todas as informações referentes à saúde materno-infantil para que o Sinasc possa efetivamente se constituir em instrumento confiável para tais avaliações.

Em síntese, embora este estudo transversal não permita inferir uma relação causa-efeito, os resultados indicam uma redução na prevalência de DTN possivelmente atribuível à fortificação das farinhas com ácido fólico. Entretanto, considerando que apesar dos efeitos benéficos, a fortificação pode acarretar riscos à saúde, é importante o

desenvolvimento de novos estudos que avaliem o conhecimento e o estado nutricional de folato, especialmente de mulheres em idade fértil.

8. REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

Abramsky L, Botting B, Chapple J, Stone D. Has advice on periconceptional folate supplementation reduced neural-tube defects? *Lancet* 1999;354(18):998-9.

Aguiar MJB, Campos AS, Aguiar RALP, Lana AMA, Magalhães RL, Babeto LT. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. *J Ped* 2003;79(2):129-34.

Almeida FM, Alencar PG, França IJr, Novaes DHM, Siqueira FAA, Schoeps D, et al . Validade das informações das declarações de nascidos vivos com base em estudo de caso-controle. *Cad Saúde Públ* 2006;22(3):643-52.

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

Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Brian R. Genetic disorders in children and young adults: a population study. *Am J Hum Genet* 1988;42(5):677-93.

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

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

Bentley TG, Willett WC, Weinstein MC, Kuntz KM. Population-Level Changes in Folate Intake by Age, Gender, and Race/Ethnicity after Folic Acid Fortification. *Am J Public Health* 2006;96(11):2040-7.

Boen TR, Soeiro BT, Pereira-Filho ER, Lima-Pallone JA. Folic acid and iron evaluation in Brazilian enriched corn and wheat flours. *J Braz Chem Soc* 2008;19(1):53-9.

Braga AAF, Rousselet SM, Zambelli H, Sbragia L, Barini R. Anestesia para correção intra-útero de mielomeningocele: relato de caso. *Rev Bras Anesthesiol* 2005;55(3): 329-35.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Fólico. Resolução RDC N° 344, de 13 de dezembro de 2002. Diário Oficial da União de 18 de dezembro de 2002. [Acesso em: 21 agosto 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/344_rdc.htm

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Pré-natal e puerpério. Atenção qualificada e humanizada. Brasília; 2005.

Brasil. Ministério da Saúde. Uma análise da desigualdade em saúde. Brasília; 2006.

Brasil. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde Fundação Oswaldo Cruz. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde. Falando sobre os sistemas de informação em saúde no Brasil. 2009a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Relatório de Situação. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Brasília; 2009b.

Brent RL, Oakley GP, Mattison DR. The unnecessary epidemic of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Pediatrics* 2000;106(4):825-7.

Busby A, Armstrong B, Dolk H, Armstrong N, Haeusler M, Berghold A, et al. Preventing neural tube defects in Europe: a missed opportunity. *Reprod Toxicol* 2005;20(3):393-402.

Cabral ACV, Cabral MA, Brandão AHF. Prevenção dos defeitos de tubo neural com o uso periconcepcional do ácido fólico. *Rev Med Minas Gerais* 2011;21(2): 186-9.

Calvo EB, Biglieri AL. Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalência de defectos del tubo neural. Arch Argent Ped 2008;106(6):492-8.

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

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. Morb Mortal Wkly Rep 1992;41(14):1-7.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Spina bifida and anencephaly prevalence – United States 1991-2001. Morb Mortal Wkly Rep 2002;51(13):9-11.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Grand Rounds: Additional Opportunities to Prevent Neural Tube Defects with Folic Acid Fortification. Morb Mortal Wkly Rep 2010;59(31):980-4

Chanarin I. Megaloblastic anaemia, cobalamin, and folate. J Clin Pathol 1987;40(9):978-84.

Choumenkovitch SF, Selhub J, Wilson PW, Rader JI, Rosenberg IH, Jacques PF. Folic acid intake from fortification in United States exceeds predictions. J Nutr 2002; 132(9):2792-8.

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

Cortés MF, Mellado SC, Hertrampf DE, Alliende RA, Castillo TS. Frecuencia de los defectos de cierre del tubo neural en las maternidades públicas de Santiago durante el año 1999. Rev méd Chile 2001;129(3):277-84.

Cortés MF. Prevención primaria de los defectos de cierre del tubo neural. *Rev Chil Ped* 2003;74(2):208-12.

Costa MSC. Perfil das malformações congênitas em uma amostra de nascimentos no município do Rio de Janeiro 1999 – 2001 [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 2005.

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

Cunha CJ, Fontana T, Garcias GL, Martino-Roth MG. Fatores genéticos e ambientais associados a espinha bífida. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005;27(5):268-74.

Czeizel AE, Dudás IMD. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional supplementation. *N Engl J Med* 1992;327(26):1832-5.

De Wals P, Rusen ID, Lee NS, Morin P, Niyonsenga T. Trend in prevalence of neural tube defects in Quebec. *Birth Defects Res Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:919-23.

De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Soo-Hong Uh, Lowry RB, Sibbald B, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Eng J Med* 2007;357(2):135-42.

De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Lowry RB, Evans JA, Van den Hof MC, et al. Spina bifida before and after folic acid fortification in Canada. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82(9):622-6.

Diament A, Cypel S. *Neurologia infantil*. 4^a ed. São Paulo: Atheneu; 1996.

Eichholzer M, Zimmermann OTR. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet* 2006; 367(9519):1352–61.

Farley TF, Hambidge SJ, Daley MF. Association of low maternal education with neural tube defects in Colorado, 1989-1998. *Public Health* 2002;116(2):89-94.

Flour Fortification Initiative. Disponível em: (<http://www.sph.emory.edu/wheatflour/countrydata.php>). [Acesso em 13 de Novembro de 2011].

Fonseca MV, Sichieri R, Basilio L, Ribeiro CVL. Consumo de folato em gestantes de um hospital público do Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol* 2003;6(4):319-27.

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

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

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

Grewal J, Carmichael SL, Song J, Shaw GM. Neural tube defects: an analysis of neighbourhood- and individual-level socio-economic characteristics. *Paediatric Perinatal Epidemiology* 2009;23(2):116-24.

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

Guerra FAR, Llerena Jr. JC, Gama SGN, Cunha CB, Theme FMM. Confiabilidade das informações das declarações de nascido vivo com registro de defeitos congênitos no município do Rio de Janeiro, Brasil, 2004. *Cad. Saúde Públ* 2008a;24(2):438-46.

Guerra FAR, Llerena Jr. JC, Gama SGN, Cunha CB, Theme FMM. Defeitos congênitos no município do Rio de Janeiro, Brasil: uma avaliação através do SINASC (2000-2004). *Cad Saúde Públ* 2008b;24(1):140-9.

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

Kudo AM, Marcondes E, Lins L, Moriyama TL, Guimarães MLLG, Juliani RCTP. Fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional em pediatria. 2ª ed. São Paulo: Sarvier, 1997.

Liu S, West R, Randell E, Longerich L, O'Connor KS, Scott H, et al. A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. *Bio Med Central* 2004;4(1):20.

López-Camelo JS, Orioli IM, Dutra MG, Nazer-Herrera J, Rivera N, Ojeda ME, et al. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet* 2005;135(2):120-5.

López-Camelo J. La fortificación de harinas con ácido fólico reduce la frecuencia de los defectos del tubo neural en Sudamérica. *J Basic Appl Genet* 2010;21(2):1-6.

Lunley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane database syst rev* 2007;4. Art n°: CD001056.

Luquetti DV, Koifman RJ. Quality of reporting on birth defects in birth certificates: case study from a Brazilian reference hospital. *Cad Saúde Públ* 2009;25(8):1721-31.

Mello-Jorge MHP, Gotlieb SLD, Soboll MLMS, Almeida MF, Latorre MRDO. Avaliação do sistema de informação sobre nascidos vivos e o uso de seus dados em epidemiologia e estatísticas de saúde. *Rev Saúde Públ* 1993;27(suppl):1-46.

Mello-Jorge MHP, Ruy L, Davidson GSL. Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência de implantação do SIM e do SINASC. *Ciênc saúde coletiva* 2007;12(3):643-54.

Mezzomo CLS, Garcias GL, Sclowitz ML, Sclowitz IT, Brum CB, Fontana T. Prevenção de defeitos do tubo neural: prevalência do uso da suplementação de ácido fólico e fatores associados em gestantes na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Públ* 2007;23(11):2716-26.

Mills JL, Signore C. Neural tube defect rates before and after food fortification with folic acid. *Birth Defects Res Res A Clin Mol Teratol* 2004;70(11):844-5.

Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead SN. Spina bífida. *Lancet* 2004;364(9448):1885-95.

Nascimento LFC. Prevalência de defeitos de fechamento de tubo neural no Vale do Paraíba, São Paulo. *Rev paul ped* 2008;26(4):372-7.

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

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

Northrup HMD, Volcik KA. Spina Bifida and Other Neural Tube Defects. *Curr Probl Ped* 2000;30(10):317-32.

Pacheco SS, Braga C, Souza AI, Figueiroa JN. Efeito da fortificação alimentar com ácido fólico na prevalência de defeitos do tubo neural. *Rev Saúde Públ* 2009; 43(4):565-71.

Pacheco SS, Souza AI, Vidal SA, Guerra GVQL, Batista FM, Baptista EVP. Prevalência dos defeitos de fechamento do tubo neural em recém-nascidos do Centro de Atenção à Mulher do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP. *Rev Bras Saúde Mater Infant* 2006;6(suppl 1):2000-4.

Parks SE, Canfield MA, Ramadhani TA. Importance of including all pregnancy outcomes to reduce bias in epidemiologic studies of neural tube defects - Texas, 1999 to 2005. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91(3):185-91.

Pereira MZ. Consumo alimentar em gestantes e os possíveis efeitos da fortificação de farinhas com ácido fólico na ocorrência de defeitos do tubo neural no Distrito Federal [dissertação]. Brasília: Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana, Universidade de Brasília; 2007.

Persad VL, Michiel C, Hof V, Dubé JM, Zimmer P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *Canadian Med Assoc* 2002;167(3):241-5.

Ramos PA, Oliveira DNM, Cardoso PJ. Prevalência de malformações congênitas em recém-nascidos em hospital da rede pública. *Rev Saúde Com* 2008;4(1):27-42.

Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DE. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet* 2002;360(9350):2047-8.

Santos LMP, Pereira MZ. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. *Cad Saúde Públ* 2007;23(1):17-24.

Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am Soc Nutrition* 2000;71(5):1295-303.

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

Shepherd RB. *Fisioterapia em pediatria*. 3ª ed. São Paulo: Santos, 1995.

Silveira FM, Santos SI, Matijasevich A, Malta CD, Duarte CE. Nascimentos pré-termo no Brasil entre 1994 e 2005 conforme o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc). *Cad Saúde Públ* 2009;25(6):1267-75.

Stevenson RE, Allen WP, Shashidhar G, Best R, Seaver LH, Dean J, et al. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. *Pediatrics* 2000;106(4):677-83.

Thame G, Shinohara EMG, Santos HG, Moron AF. Folato, vitamina B12 e ferritina sérica e defeitos do tubo neural. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1998;20(8):449-53.

Theme Filha MM, Gama SGN, Cunha CB, Leal MC. Confiabilidade do Sistema de informações sobre nascidos vivos hospitalares no município do Rio de Janeiro, 1999-2001. *Cad Saúde Públ* 2004;20(suppl 1): 83-91.

Vieira, AR; Taucher SC. Edad materna y defectos del tubo neural: evidencia para un efecto mayor en espina bífida que anencefalia. *Rev Méd Chile* 2005;133(1):62-70.

Vítolo MR. *Nutrição: da gestação ao envelhecimento*. Rio de Janeiro: Ed. Rubio; 2009.

Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, Gould JB, MPH, Syme SL. Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects. *American Journal of Public Health* 1998;88(11):1674-80.

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