

## Prevalência e distribuição espacial de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo, Brasil, antes e após a fortificação de farinhas com ácido fólico

Prevalence and spatial distribution of neural tube defects in São Paulo State, Brazil, before and after folic acid flour fortification

Prevalencia y distribución espacial de defectos del tubo neural en el Estado de São Paulo, Brasil, antes y después del enriquecimiento de harinas con ácido fólico

Elizabeth Fujimori <sup>1</sup>  
Camila Florido Baldino <sup>1</sup>  
Ana Paula Sayuri Sato <sup>1</sup>  
Ana Luiza Vilela Borges <sup>1</sup>  
Murilo Novaes Gomes <sup>2</sup>

### Abstract

*This cross-sectional study analyzed the prevalence and spatial distribution of neural tube defects before and after folic acid flour fortification. The study used the Information System on Live Births (SINASC) and presented prevalence rates according to maternal characteristics with odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95%CI). Polynomial regression was used in time trend analysis and empirical Bayesian smoothed maps for spatial analysis. Total prevalence of neural tube defects decreased by 35%, from 0.57/1,000 to 0.37/1,000 live births after fortification (OR = 0.65; 95%CI: 0.59-0.72). There was a reduction among newborns of mothers with the following characteristics: all age groups (except < 15 years), more than three years of schooling, and seven or more prenatal visits. There was a reduction over time and in most of São Paulo State, except in a few municipalities (counties) located in the western region of the State. Other factors may have contributed to the observed decline, but the results corroborate flour fortification as an important measure to prevent neural tube defects. Further research is needed to elucidate the lack of a decline in neural tube defects in the western part of São Paulo State.*

*Neural Tube Defects; Fortified Food; Folic Acid; Maternal and Child Health*

### Resumo

*Estudo transversal que analisou prevalência e distribuição espacial de defeitos do tubo neural, antes e após a fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico no Estado de São Paulo, Brasil, com uso do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). São apresentadas prevalências segundo características maternas por meio de odds ratio (OR) e intervalos de 95% de confiança (IC95%). Para análise temporal e espacial, foram utilizados, respectivamente, regressão polinomial e mapas com suavização bayesiana empírica. A prevalência diminuiu 35%, de 0,57 para 0,37 por mil nascidos vivos após a fortificação (OR = 0,65; IC95%: 0,59-0,72). Verificou-se redução para mulheres de todas as idades (exceto < 15 anos), com mais de três anos de estudo e sete consultas ou mais de pré-natal. Confirmou-se redução temporal na maior parte do estado, exceto alguns municípios do oeste. Outros aspectos podem ter contribuído para o declínio observado, porém os resultados reiteram a fortificação de farinhas como medida importante para prevenção de defeitos do tubo neural. Outras análises devem ser realizadas para justificar resultado inverso no oeste paulista.*

*Defeitos do Tubo Neural; Alimentos Fortificados; Ácido Fólico; Saúde Materno-Infantil*

<sup>1</sup> Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.  
<sup>2</sup> Coordenadoria de Defesa Agropecuária do Estado de São Paulo, São Paulo, Brasil.

**Correspondência**  
E. Fujimori  
Escola de Enfermagem,  
Universidade de São Paulo,  
Av. Dr. Enéas de Carvalho  
Aguiar 419,  
São Paulo, SP  
05403-000, Brasil.  
efujimor@usp.br

## Introdução

Defeitos do tubo neural são malformações congênitas que decorrem de falha no fechamento do tubo neural embrionário, na quarta semana após a concepção, sendo anencefalia e espinha bífida os casos mais frequentes. Anencefalia ocorre quando não há fechamento da extremidade superior, resultando em ausência parcial ou completa de crânio e cérebro, que geralmente evoluem para natimortos, abortos ou nascidos vivos que morrem logo após o parto. Na espinha bífida, a extremidade inferior do tubo não se fecha, podendo afetar todo o comprimento do tubo neural ou se limitar a uma pequena área (exposição da medula espinhal). Outra forma clínica é a encefalocele, quando cérebro e meninges se herniam por defeito na calota craniana <sup>1</sup>.

Em 2003, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou o *Atlas Mundial de Defeitos Congênitos*, que consolidou dados mundiais <sup>2</sup>. Entre os 41 países com dados analisados de 1993 a 1998, o Brasil apareceu em quarto lugar entre aqueles com maior prevalência de anencefalia e espinha bífida, apenas atrás do México, Chile e Paraguai. É importante destacar que os dados do Brasil referiram-se àqueles obtidos nas 11 maternidades acompanhadas pelo Estudo Latino-Americano Colaborativo de Malformações Congênitas, muitos deles são centros de referência para risco neonatal e, por isto, as prevalências podem estar superestimadas <sup>3</sup>.

Na América do Sul, estima-se que a prevalência de defeitos do tubo neural seja de 1,5 por mil nascimentos, integrada por 0,4 de anencefalia, 0,8 de espinha bífida e 0,3 de encefalocele. Entretanto, há que se considerar que existe grande variabilidade nas estimativas de prevalência, em função dos métodos disponíveis para registro das malformações congênitas, que incluem ou não a interrupções de gestações de fetos afetados <sup>4</sup>. Assim, dentre os estudos realizados, há os que incluem abortos ocorridos durante o período gestacional, aqueles que avaliam nascidos vivos e natimortos e os que utilizam apenas os nascidos vivos.

A variação na frequência depende também de características maternas, socioeconômicas e ambientais. Já se sabe que baixos níveis educacionais e condições precárias de vida, alta incidência de doenças infecciosas e carenciais, prática frequente e sem controle de automedicação, precária qualidade ambiental e condições insalubres de trabalho durante a gravidez potencializam os riscos teratogênicos em populações de países em desenvolvimento, caso do Brasil <sup>5</sup>. Por representarem importante causa de morbidade e mortalidade infantil, justifica-se

estudar a distribuição de defeitos do tubo neural no tempo e espaço. Cerca de 50% das crianças afetadas morrem no primeiro ano de vida e as que sobrevivem apresentam incapacidade física e/ou mental importante que requer reabilitação prolongada e de alto custo para a família e a sociedade <sup>4</sup>.

Apesar da complexa etiologia que envolve a interação de fatores genéticos e ambientais, destaca-se o papel do ácido fólico na prevenção dos defeitos do tubo neural. Essa vitamina do complexo B participa de reações metabólicas indispensáveis à síntese normal dos ácidos nucleicos DNA e RNA, vital para a divisão celular e síntese proteica, de modo que a deficiência de ácido fólico na gestação pode ocasionar alterações na síntese de DNA e alterações cromossômicas que prejudicam o crescimento normal na fase reprodutiva <sup>6,7</sup>.

Portanto, a suplementação medicamentosa com ácido fólico no período periconcepcional tem sido recomendada desde a década de 90. Considerando a baixa aderência à suplementação medicamentosa, o governo brasileiro estabeleceu a fortificação compulsória das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico, efetivamente implementada no país a partir junho de 2004 com o intuito de diminuir a prevalência de anemia materna e defeitos do tubo neural <sup>8</sup>.

Embora muitos estudos evidenciem redução na prevalência de defeitos do tubo neural após a fortificação de alimentos com ácido fólico em diversos países <sup>1,7,9</sup>, em nosso meio são poucos os estudos desenvolvidos <sup>10,11</sup>, de forma que ainda não é possível estabelecer o quanto a fortificação tem sido exitosa na prevenção dos defeitos do tubo neural. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência e a distribuição espacial de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo, Brasil, e em seus municípios, antes e após a fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico. Nossa hipótese é que tal prevalência reduziu após a fortificação de farinhas com ácido fólico.

## Métodos

Trata-se de estudo transversal delineado para estimar a prevalência de defeitos do tubo neural em dois momentos: antes (1<sup>o</sup> de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2003) e após (1<sup>o</sup> de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2008) a fortificação obrigatória das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico. Tendo em vista que a fortificação de farinhas se tornou obrigatória a partir de junho de 2004, a avaliação incluiu três anos antes e três depois, com intervalo de 18 meses

daquela data, com vistas a minimizar possível interferência do tempo de fortificação.

O estudo compreendeu 1.069 casos de defeitos do tubo neural entre 1.866.340 nascidos vivos no período 2001-2003 e 672 casos entre 1.800.571 nascidos vivos no período 2006-2008, compilados de todos os municípios do Estado de São Paulo. Os dados foram obtidos pelo Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) da Secretaria de Estado da Saúde, disponíveis *online* e tabulados no *software* TabWin 32 (Departamento de Informática do SUS. [http://portal.saude.gov.br/portal/se/datasus/area.cfm?id\\_area=732](http://portal.saude.gov.br/portal/se/datasus/area.cfm?id_area=732)), em março de 2011. A presença de defeitos do tubo neural foi identificada pelos códigos Q00 (anencefalia), Q01 (encefalocele) e Q05 (espinha bífida, que inclui meningocele e mielomeningocele) da 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID-10), utilizadas no preenchimento do campo 34 do SINASC, destinado às informações referentes à presença ou não de malformações congênitas e/ou anomalias cromossômicas.

Dos casos de defeitos do tubo neural, foram considerados apenas os classificados no campo 34, mas se avaliou a frequência de nascidos vivos com o campo 34 ignorado, a fim de identificar a completude desses dados. A análise indicou que, de 2001 a 2003, do total de nascidos vivos, havia 18% de ignorados ( $n = 337.735$ ), proporção que caiu para 5% ( $n = 88.456$ ) no período de 2006 a 2008. Apesar disso, os nascidos vivos com dados ignorados não foram excluídos do denominador na base de cálculos.

Para o cálculo da prevalência no Estado de São Paulo e em seus municípios, dividiu-se o número de casos de defeitos do tubo neural entre nascidos vivos pelo total de crianças nascidas vivas nos períodos antes e após a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico e, posteriormente, a proporção obtida foi multiplicada por mil. As prevalências de defeitos do tubo neural no estado foram analisadas segundo características maternas, por período (antes e após a fortificação). *Odds ratio* (OR) e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%) foram utilizados para análise dos dados, realizada com uso do *software* R (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria; <http://www.r-project.org>), de domínio público, disponível na Internet.

A análise de tendência da prevalência de defeitos do tubo neural no período de 2000 a 2009 foi realizada por meio de modelo de regressão polinomial para séries temporais, sendo a variável dependente a prevalência de defeitos do tubo neural no ano e a variável independente o ano. Inicialmente, foram construídos diagramas de dispersão entre a prevalência do desfecho e o

período estudado para verificar sua relação. Em seguida, realizou-se a modelagem por técnica de regressão, do modelo linear ao modelo de terceira ordem. A escolha do modelo foi baseada no nível descritivo ( $p < 0,05$ ) e na análise de resíduos, para verificação da significância do modelo e da suposição de homocedasticidade, respectivamente.

Constatou-se, neste trabalho, que em municípios com número muito pequeno de recém-nascidos, a prevalência de defeitos do tubo neural era muito elevada, mesmo quando apenas um só caso ocorreu. Para dirimir os problemas inerentes às taxas brutas, utilizou-se método comprovado por Silva et al.<sup>12</sup>, qual seja o estimador bayesiano empírico local do *software* Terraview 4.2 (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais; <http://www.dpi.inpe.br/terraview>). Isso significa que, no cálculo da prevalência de uma localidade, foram consideradas as prevalências da vizinhança, que convergem em direção a uma média local. Se determinada localidade é populosa, a taxa apresentará pequena variabilidade e permanecerá praticamente inalterada quando comparada à taxa bruta. Por outro lado, se a localidade apresentar uma população pequena, a estimativa da prevalência terá grande variação e pouco peso será atribuído a essa taxa, tornando a taxa bayesiana mais próxima do valor esperado de uma área escolhida ao acaso.

Não foi necessário submeter o projeto à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa por se tratar de dados secundários, sem acesso aos dados de identificação dos sujeitos da pesquisa.

## Resultados

A prevalência total de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo passou de 0,57 para 0,37 por mil nascidos vivos após a fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico, representando redução significativa de 35%. Espinha bífida e anencefalia foram menos prevalentes após a fortificação, com reduções de 48% e 22%, respectivamente, porém não se observou redução significativa na prevalência de encefalocele (Tabela 1).

A análise da série temporal (Figura 1) mostra que, a partir de 2005, houve uma redução significativa da prevalência de defeitos do tubo neural, com menor valor em 2006 (valor de  $p = 0,02$ ,  $r^2_{ajustado} = 0,67$ ).

A comparação da prevalência de defeitos do tubo neural nos municípios do Estado de São Paulo antes e após a fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico é mostrada na Figura 2. A região oeste paulista está evidenciada por uma circunferência e concentra um aumento

Tabela 1

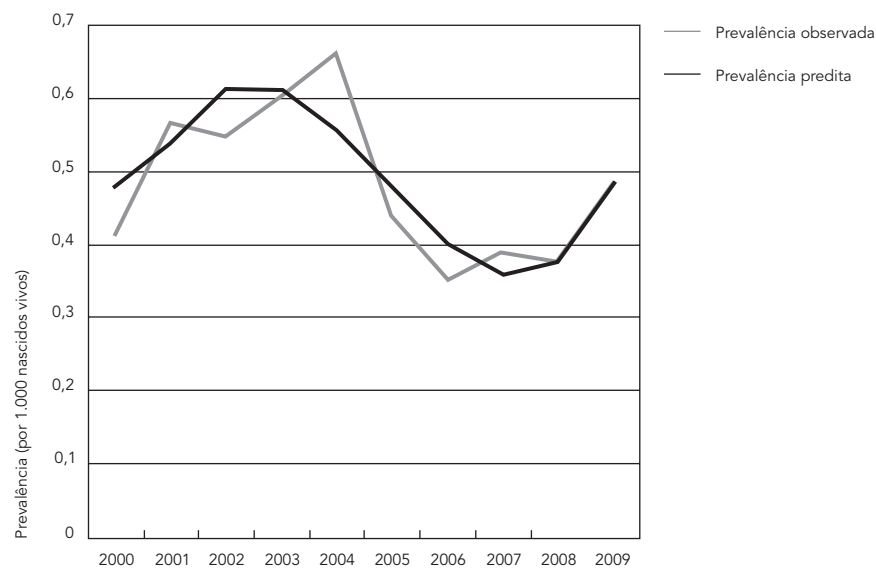
Prevalência de defeitos do tubo neural em nascidos vivos, antes (2001-2003) e após (2006-2008) a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico. Estado de São Paulo, Brasil.

Tipo	Antes da fortificação			Após a fortificação			OR (IC95%)
	Defeitos do tubo neural	Nascidos vivos	Prevalência (por 1.000 nascidos vivos)	Defeitos do tubo neural	Nascidos vivos	Prevalência (por 1.000 nascidos vivos)	
Espinha bífida	629	610.555	1,03	322	601.795	0,54	0,52 (0,45-0,59)
Anencefalia	348	632.483	0,55	261	603.368	0,43	0,79 (0,67-0,92)
Encefalocele	92	623.302	0,15	89	595.408	0,15	1,01 (0,76-1,36)
<b>Total</b>	1.069	1.866.340	0,57	672	1.800.571	0,37	0,65 (0,59-0,72)

IC95%: intervalo de 95% de confiança; OR: odds ratio.

Figura 1

Série temporal da prevalência de defeitos do tubo neural em nascidos vivos. Estado de São Paulo, Brasil, 2000-2009.



na prevalência de defeitos do tubo neural após a fortificação, ao passo que nos demais municípios, a prevalência acompanhou a tendência de redução.

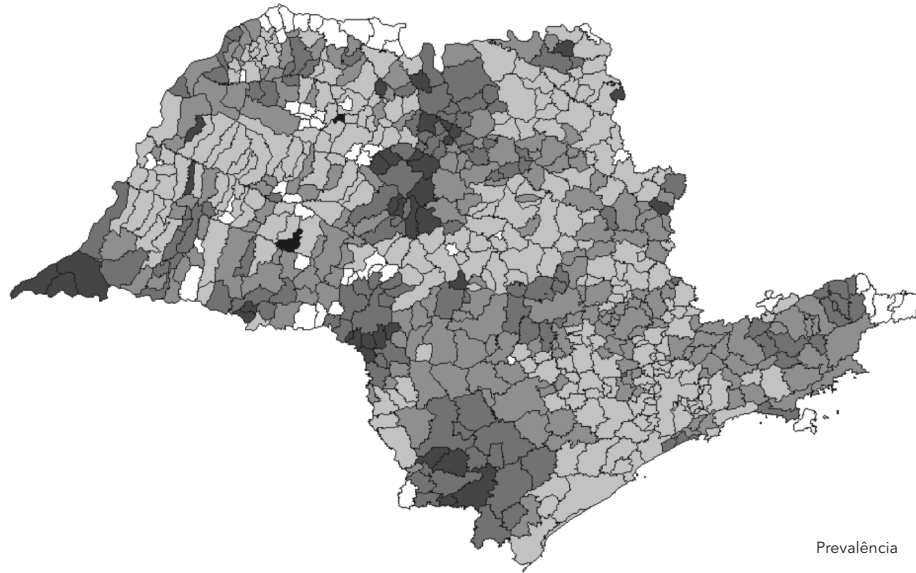
Apresenta-se, na Tabela 2, a análise estratificada da prevalência de defeitos do tubo neural segundo características maternas e da gestação, nos períodos antes e após a fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico. Constatou-se redução significativa de defei-

tos do tubo neural para mulheres de todas as faixas etárias, exceto entre as menores de 15 anos de idade; entre mulheres com mais de três anos de estudo; que realizaram sete ou mais consultas de pré-natal; e para todas as categorias de duração da gestação.

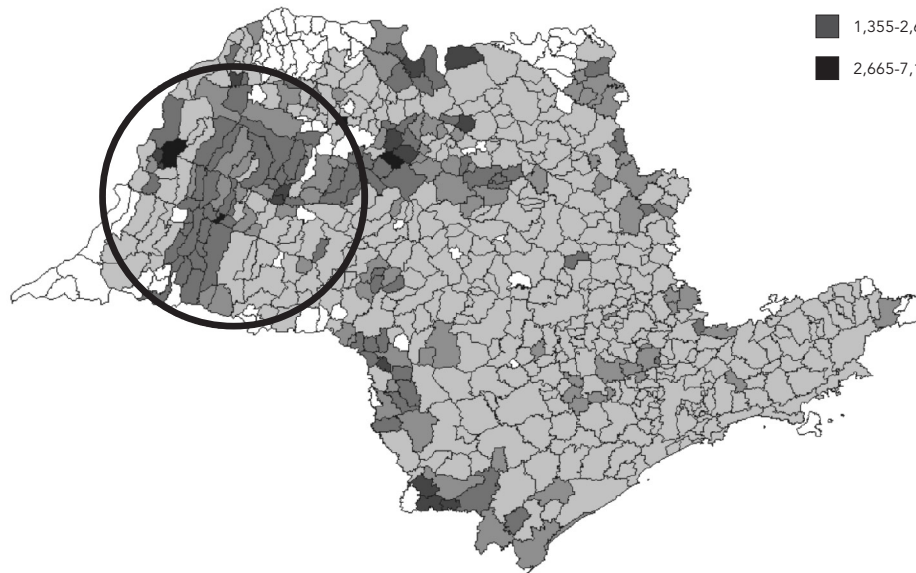
Figura 2

Mapas suavizados por análise bayesiana das prevalências de defeitos do tubo neural por 1.000 nascidos vivos, antes (2001-2003) e após (2006-2008) a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico. Estado de São Paulo, Brasil.

2a) Antes da fortificação (2001-2003)



2b) Após a fortificação (2003-2006)



- Prevalência
- 0,000
  - 0,000-0,575
  - 0,575-0,870
  - 0,870-1,355
  - 1,355-2,665
  - 2,665-7,173



Tabela 2

Prevalência de defeitos do tubo neural em nascidos vivos segundo características maternas e do pré-natal, antes (2001-2003) e após (2006-2008) a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico. Estado de São Paulo, Brasil.

Variável	Antes da fortificação		Após a fortificação		OR (IC95%)
	n	Prevalência (por 1.000 nascidos vivos)	n	Prevalência (por 1.000 nascidos vivos)	
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)
Escolaridade (anos)					
Nenhuma	13	0,68	4	0,45	0,67 (0,22-2,04)
1-3	94	0,60	26	0,40	0,67 (0,43-1,03)
4-7	358	0,63	151	0,38	0,61 (0,50-0,74)
8-11	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)
Número de consultas de pré-natal					
< 4	115	0,93	58	0,68	0,73 (0,53-1,00)
4-6	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)
Duração da gestação (semanas)					
< 27	21	2,76	4	0,46	0,17 (0,06-0,49)
28-31	64	4,25	40	2,78	0,65 (0,44-0,97)
32-36	222	2,00	153	1,27	0,63 (0,52-0,78)
37 e +	733	0,43	439	0,27	0,63 (0,56-0,71)

IC95%: intervalo de 95% de confiança; OR: odds ratio.

## Discussão

Os resultados do presente estudo evidenciaram um quadro epidemiológico marcante de declínio na prevalência de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo após a fortificação obrigatória das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico. Assinala-se que isso ocorreu sistematicamente em quase todas as estratificações analisadas em relação à idade e escolaridade materna, número de consultas pré-natal e duração da gestação, o que sugere expressivo avanço em termos de saúde coletiva. Importantes reduções na prevalência de defeitos do tubo neural após a fortificação de alimentos com ácido fólico também têm sido relatadas em diversos países, com percentuais que variam de 10% a 78%<sup>1,7,9</sup>.

Estudo conduzido no Brasil com dados do SINASC também mostrou efeitos positivos da fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico na prevalência de espinha bífida na maior parte dos estados brasileiros, incluindo São Paulo<sup>10</sup>. Resultados similares também têm

sido constatados na América do Sul, onde se estima uma redução global de cerca de 47%<sup>4</sup>.

Quanto aos tipos de defeitos do tubo neural estudados, o padrão de frequência seguiu o descrito na literatura, sendo a espinha bífida o defeito mais prevalente, acompanhado pela anencefalia<sup>4,9,11,13</sup>. A encefalocele, no entanto, embora classificada como defeito do tubo neural, difere em alguns aspectos, incluindo menor impacto após fortificação com ácido fólico<sup>13</sup>. É por isto que, em geral, pesquisadores optam por analisar somente a espinha bífida<sup>10</sup> ou espinha bífida e anencefalia<sup>14</sup>.

Os resultados da análise temporal ratificam que houve redução na prevalência de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo, mas diferem do encontrado por Pacheco et al.<sup>11</sup>, que não encontrou tendência crescente ou decrescente da ocorrência de malformações, em análise por trimestre de 2000-2006.

A análise comparativa das prevalências entre os municípios do Estado de São Paulo sugere que houve redução na maior parte dos muni-

cípios após a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico, com exceção de alguns localizados na região oeste. Estudo conduzido no país também verificou diferenças na dinâmica das prevalências de espinha bífida nos diversos estados brasileiros após a fortificação<sup>10</sup>. Assim, os aspectos que determinam tendências diferenciadas das prevalências de defeitos do tubo neural nos diversos municípios do Estado de São Paulo ainda não são claros, de forma que há necessidade de outros estudos para compreender até que ponto a política de fortificação exerce influência nas taxas de prevalência e até que ponto outras características próprias da localidade como padrões socioeconômicos e demográficos, condições ambientais e de trabalho, cobertura da estratégia saúde da família, implantação das boas práticas de fabricação das farinhas de trigo e milho e perfis de consumo alimentar poderiam interferir nos efeitos da fortificação.

Em alguns grupos de mulheres – como as mais jovens, menos escolarizadas, com menor número de consultas de pré-natal e com gestação pós-termo –, não foi observada redução estatisticamente significativa de defeitos do tubo neural no período analisado, o que leva a crer que outros elementos atuam mais fortemente em sua determinação. No que concerne à idade materna, o risco de crianças nascerem com defeitos do tubo neural tende a ser mais elevado naquelas cujas mães são mais velhas ou muito jovens. Metanálise de 33 estudos que avaliou a influência da idade materna sobre o risco de defeitos do tubo neural avança que há associação entre maior (40 anos e mais) e menor (menos de 19 anos) idade materna e certas formas de defeitos do tubo neural<sup>15</sup>.

Baixo nível educacional materno também tem sido avaliado como um importante preditor para ocorrência de defeitos do tubo neural<sup>16</sup>. De fato, no Brasil, as mulheres menos escolarizadas são as que iniciam mais tardiamente o pré-natal<sup>17</sup>, o que implica menor possibilidade de receber suplementação medicamentosa de ácido fólico no primeiro trimestre gestacional.

Ainda em relação à escolaridade, estudo desenvolvido por Pereira<sup>18</sup> mostrou que o consumo médio de folato aumentava significativamente com o aumento do nível de escolaridade das gestantes, em decorrência do maior consumo de alimentos fontes de ácido fólico e também do maior consumo médio de farinha fortificada. Isso indica que, embora a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico seja uma política pública universal, implementada com a finalidade de diminuir a prevalência de anemia e defeitos do tubo neural no país, parece não ser suficiente para produzir esse efeito entre as mu-

lheres menos escolarizadas, que, por sua vez, são as mais empobrecidas.

A redução significativa na prevalência de defeitos do tubo neural após a fortificação somente entre as mães que realizaram sete consultas ou mais de pré-natal sugere início precoce do pré-natal e provável suplementação medicamentosa com ácido fólico no primeiro trimestre da gestação, condição comprovadamente associada com a prevenção de defeitos do tubo neural<sup>19</sup>. Nesse sentido, 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 a realização de sete ou mais consultas<sup>20</sup>. É importante considerar, no entanto, a possibilidade de nascimentos prematuros entre mulheres com menos de sete consultas pré-natais.

Ainda que mais de cinquenta países tenham legislação para a fortificação das farinhas com ácido fólico, a avaliação do efeito dessa medida não é tarefa fácil<sup>7,21</sup>. Nos Estados Unidos, a prevalência de defeitos do tubo neural diminuiu 36% após a fortificação de cereais com ácido fólico<sup>21</sup>. Assumindo uma prevalência de um caso de defeitos do tubo neural para cada mil nascimentos no período anterior à fortificação das farinhas e redução de aproximadamente 50% após a fortificação, López-Camelo<sup>4</sup> estima que 1.500 casos de defeitos do tubo neural são prevenidos por ano no Brasil.

Experiências mostram que a fortificação das farinhas é uma estratégia confiável e segura para a redução de defeitos do tubo neural. Contudo, ao lado dos efeitos benéficos, investigações realizadas na última década também têm sugerido que a ingestão excessiva de ácido fólico sintético possa associar-se à deficiência de vitamina B12, carcinogênese colorretal, abortamentos de repetição e nascimentos múltiplos<sup>6,7,21</sup>. Para o Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>21</sup>, a maioria dos problemas decorre do uso de suplementos e não da fortificação de alimentos. A suplementação de ácido fólico para o período pré-concepcional (noventa dias antes da concepção) é de 400µg/dia para mulheres sem antecedentes de defeitos do tubo neural, o que corresponde à recomendação diária de ácido fólico para mulheres não grávidas, enquanto para mulheres com antecedentes de defeitos do tubo neural, a suplementação recomendada é de 4,0mg/dia, o que corresponde a dez vezes mais a necessidade diária<sup>6</sup>. A propósito dos possíveis efeitos colaterais de elevadas doses de ácido fólico, vale lembrar que essa preocupação ainda não existe no Brasil, pois a proporção de suplementação de ácido fólico no período pré-concepcional e na gestação é baixa. No Distrito Federal, menos de 20% das

gestantes estudadas usavam ou haviam utilizado suplemento de ácido fólico<sup>18</sup>, enquanto no Sul, apenas um terço das puérperas referiram uso de ácido fólico na gestação e 4% no período pré-concepcional<sup>22</sup>.

Nos Estados Unidos, 6% da população adulta consomem mais do que a recomendação diária (400µg/dia) de suplementos; quase metade dessas pessoas (2,7%) excedeu 1.000µg/dia, nível máximo tolerado. Por outro lado, o restante da população que consumiu menos que 400µg/dia de ácido fólico proveniente de suplementos não excedeu o limite máximo, independentemente da ingestão de ácido fólico dos alimentos fortificados<sup>23</sup>. No Brasil, a legislação recomenda que cada 100g de farinha de trigo e milho seja fortificada com 150µg de ácido fólico e não prevê um limite máximo. Análise de seis marcas de farinha de milho e oito de farinha de trigo mostrou variação importante na concentração de ácido fólico presente nas farinhas de milho (96 a 558µg/100g) e trigo (73 a 233µg/100g)<sup>24</sup>. Estudo que analisou o consumo alimentar de mulheres em idade fértil e de gestantes estimou que o baixo percentual de adequação do ácido fólico encontrado em sua dieta (38%) praticamente poderia duplicar se a quantidade de ácido fólico presente nas farinhas de trigo e milho realmente estivesse de acordo com o preconizado pela legislação<sup>25</sup>. Apesar disso, 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 da população<sup>7,21</sup>.

As limitações deste estudo referem-se ao uso do SINASC, que contabiliza os casos de defeitos do tubo neural apenas entre os nascidos vivos. Parks et al.<sup>26</sup> chamam atenção para a importância de se incluírem todos os resultados gestacionais para reduzir vieses nos estudos epidemiológicos de defeitos do tubo neural, pois, do total de casos que analisaram, 65,4% resultaram em nascidos vivos, 12,7% em mortes fetais e 21,9% em aborto. Portanto, é provável que a prevalência encontrada represente apenas dois terços dos casos de defeitos do tubo neural, o que não invalida o estudo porque as análises se referiram aos mesmos bancos no período anterior e posterior à fortificação das farinhas. Outra consideração relaciona-se à cobertura e qualidade do SINASC, incluindo o preenchimento correto e padronizado das informações. Nesse aspecto, estima-se que a partir de 1998, a cobertura do SINASC seja de pelo menos 90% dos nascimentos registrados

em cartório<sup>27</sup>, e análises recentes indicam melhora progressiva na cobertura e na qualidade das informações<sup>28,29</sup>.

Houve sensível diminuição da proporção ignorados no campo<sup>34</sup>, porém são percentuais ainda expressivos. Não se pode negar que o SINASC é um instrumento importante para conduzir o monitoramento da prevalência de defeitos do tubo neural e, conseqüentemente, da política de fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico, considerando a disponibilidade das informações para todo o país<sup>10,30,31</sup>.

Os resultados do presente estudo evidenciaram diminuição significativa da prevalência de defeitos do tubo neural após a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico. 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 é passível de prevenção e da vontade política em minimizar sua ocorrência. Considerando que 50% a 70% dos casos de defeitos do tubo neural podem ser evitados com o consumo adequado de ácido fólico, com prevenção de 150 mil a 210 mil casos de defeitos do tubo neural por ano<sup>21</sup>, é evidente a necessidade de se aliar à fortificação das farinhas, amplas campanhas de conscientização dos profissionais de saúde, das mulheres em idade fértil e também da sociedade em geral no que se refere à promoção do uso de ácido fólico profilático no período periconcepcional entre as mulheres que pretendem engravidar.

## Conclusões

O estudo mostrou redução significativa na prevalência total de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo após a fortificação obrigatória das farinhas de trigo e milho com ácido fólico, especificamente nas prevalências de espinha bífida e anencefalia. Tal resultado sugere efeito positivo dessa política nacional, embora tenha de se ter em conta que outros elementos possam ter contribuído para esse declínio. Há municípios, todavia, cuja prevalência mostrou-se maior após a implementação da política de fortificação, o que indica a necessidade da realização de outros estudos que possam esclarecer esse fenômeno. O SINASC, embora se refira apenas a informações sobre nascidos vivos, revelou-se importante instrumento para monitorar a prevalência de defeitos do tubo neural ao longo do tempo.



## Resumen

*Estudio transversal que analizó la prevalencia y distribución espacial de defectos del tubo neural, antes y después del enriquecimiento de las harinas de trigo y maíz con ácido fólico en el Estado de Sao Paulo, Brasil, con el uso del Sistema de Información sobre Nacidos Vivos (SINASC). Se presentaron prevalencias, según características maternas, mediante odds ratio (OR) e intervalos de un 95% de confianza (IC95%). Para un análisis temporal y espacial, fueron utilizados, respectivamente, regresión polinomial y mapas con suavizamiento bayesiano empírico. La prevalencia disminuyó un 35%, de 0,57 a 0,37 por mil nacidos vivos tras el enriquecimiento (OR = 0,65; IC95%: 0,59-0,72). Se verificó la reducción en mujeres de todas las edades (excepto < 15 años), con más de tres años de estudio y siete consultas o más de carácter prenatal. Se confirmó la reducción temporal en la mayor parte del estado, excepto algunos municipios del oeste. Otros aspectos pueden haber contribuido al declive observado, no obstante, los resultados reiteran el enriquecimiento de harinas como una medida importante para la prevención de defectos en el tubo neural. Otros análisis deben ser realizados para justificar el resultado inverso en el oeste paulista.*

*Defectos del Tubo Neural; Alimentos Fortificados; Ácido Fólico; Salud Materno-Infantil*

## Colaboradores

E. Fujimori colaborou na concepção do projeto, análise e interpretação dos dados, redação do artigo e aprovação final da versão a ser publicada. C. F. Baldino contribuiu na concepção e projeto, interpretação dos dados, redação do artigo e aprovação final da versão a ser publicada. A. P. S. Sato participou da análise e interpretação dos dados, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada. A. L. V. Borges participou do projeto, análise e interpretação dos dados, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada. M. N. Gomes colaborou na análise e interpretação dos dados, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual, aprovação final da versão a ser publicada.

## Referências

1. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol* 2010; 39:110-21.
2. World Health Organization. World atlas of birth defects. Geneva: World Health Organization; 2003.
3. Santos LMP, Pereira MZ. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. *Cad Saúde Pública* 2007; 23:17-24.
4. López Camelo J. La fortificación de harinas con ácido fólico reduce la frecuencia de los defectos del tubo neural en Sudamérica. *BAG J Basic Appl Genet* 2010; 21(2). [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1852-62332010000200011&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-62332010000200011&lng=es).
5. Schüller-Faccini L, Leite JCL, Sanseverino MTV, Peres RM. Avaliação de teratógenos potenciais na população brasileira. *Ciênc Saúde Coletiva* 2002; 7:65-71.
6. Almeida LC, Cardoso MA. Recommendations for folate intake in women: implications for public health strategies. *Cad Saúde Pública* 2010; 26: 2011-26.
7. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification – its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients* 2011; 3:370-84.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Regulamento técnico para a fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e fólico. *Diário Oficial da União* 2002; 18 dez.
9. Calvo EB, Biglieri AL. Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106:492-8.

10. Orioli IM, Nascimento RL, López-Camelo JS, Castilla EE. Effects of folic acid fortification on spina bifida prevalence in Brazil. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91:831-5.
11. Pacheco SS, Braga C, Souza AI, Figueiroa JN. Efeito da fortificação alimentar com ácido fólico na prevalência de defeitos do tubo neural. *Rev Saúde Pública* 2009; 43:565-71.
12. Silva SLC, Fachel JMG, Kato SK, Bassanesi SL. Visualização dos padrões de variação da taxa de mortalidade infantil no Rio Grande do Sul, Brasil: comparação entre as abordagens Bayesiana Empírica e Totalmente Bayesiana. *Cad Saúde Pública* 2011; 27:1423-32.
13. 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 Pública* 2011; 30:1-6.
14. Boulet SL, Yang Q, Mai C, Kirby RS, Collins JS, Robbins JM, et al. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82:527-32.
15. 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; 133:62-70.
16. Grewal J, Carmichael SL, Song J, Shaw GM. Neural tube defects: an analysis of neighbourhood- and individual-level socio-economic characteristics. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23:116-24.
17. Ministério da Saúde. Uma análise da desigualdade em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
18. 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 de Mestrado]. Brasília: Programa de Pós-graduação em Nutrição Humana, Universidade de Brasília; 2007.
19. Lunley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3):CD001056.
20. Ministério da Saúde. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada. Manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
21. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Grand Rounds: additional opportunities to prevent neural tube defects with folic acid fortification. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:980-4.
22. Mezzomo CLS, Garcias GL, Scowitz ML, Scowitz IT, Brum CB, Fontana T, et al. 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 Pública* 2007; 23:2716-26.
23. Yang Q, Cogswell ME, Hamner HC, Carriquiry A, Bailey LB, Pfeiffer CM, et al. Folic acid source, usual intake, and folate and vitamin B-12 status in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2006. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:64-72.
24. 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: 53-9.
25. Sato APS, Fujimori E, Szarfacs SC, Borges ALV, Tsunehiro MA. Consumo alimentar e ingestão de ferro de gestantes e mulheres em idade reprodutiva. *Rev Latinoamer Enferm* 2010; 18:247-54.
26. 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; 91:185-91.
27. 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; 12:643-54.
28. Silveira FM, Santos SI, Matijasevich A, Malta CD, Duarte EC. Nascimentos pré-termo no Brasil entre 1994 e 2005 conforme o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). *Cad Saúde Pública* 2009; 25:1267-75.
29. Silva GF, Aidar T, Mathias TAF. Qualidade do Sistema de Informações de Nascidos Vivos no estado do Paraná, 2000 a 2005. *Rev Esc Enferm USP* 2011; 45:79-86.
30. Guerra FAR, Llerena Jr. JC, Gama SGN, Cunha CB, Theme Filha MM. Defeitos congênitos no município do Rio de Janeiro, Brasil: uma avaliação através do SINASC (2000-2004). *Cad Saúde Pública* 2008; 24:140-9.
31. Luquetti DV, Koifman RJ. Quality of reporting on birth defects in birth certificates: case study from a Brazilian reference hospital. *Cad Saúde Pública* 2009; 25:1721-31.

---

Recebido em 26/Mar/2012

Versão final reapresentada em 21/Set/2012

Aprovado em 25/Set/2012