



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

JESUS HENRIQUE NICOLA PEREIRA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E NÍVEL SÉRICO DE
ÁCIDO FÓLICO EM MÃES DE CRIANÇAS
PORTADORAS DE DEFEITO DO TUBO NEURAL**

**ARACAJU
2011**

JESUS HENRIQUE NICOLA PEREIRA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E NÍVEL SÉRICO DE
ÁCIDO FÓLICO EM MÃES DE CRIANÇAS
PORTADORAS DE DEFEITO DO TUBO NEURAL**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Rosana Cipolotti

**Aracaju
2011**

JESUS HENRIQUE NICOLA PEREIRA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E NÍVEL SÉRICO DE
ÁCIDO FÓLICO EM MÃES DE CRIANÇAS
PORTADORAS DE DEFEITO DO TUBO NEURAL**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosana Cipolotti

1^o Examinador: Prof. Dr. Roberto César Pereira do Prado

2^o Examinadora: Prof^a. Dr^a. Danielle Góes da Silva

AGRADECIMENTOS

Ao Nosso Deus Pai Todo Poderoso, que nos abençoa e permite que diariamente possamos evoluir com nosso próprio esforço, sendo orientado, e muitas vezes carregado, por seus anjos de luz.

A minha família genética e a todos aqueles que passaram por minha vida e, que de certa forma, realizaram o papel temporário de pai, mãe e irmãos, não o sendo.

A minha esposa Cristina e filho Haniel, os quais são minha luz e bússola em direção ao Altíssimo Cristo Jesus.

A minha orientadora Dr^a Rosana Cipolotti que em um momento muito pouco animador, como mestrando, surgiu e disse que era possível “sim” – meu sincero e eterno agradecimento.

JESUS NICOLA

Não pode a árvore boa dar maus frutos, nem a árvore má dar bons frutos.

Porventura colhem-se figos de espinheiros ou ervas de urtigas?

Toda árvore se conhece pelos frutos.

Jesus Cristo

RESUMO

PEREIRA, Jesus Henrique Nicola. **Perfil epidemiológico e nível sérico de ácido fólico em mães com crianças portadoras de defeito do tubo neural**. 2011, 50f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Núcleo de Pós-Graduação e Pesquisa em Medicina. 2011.

O defeito do tubo neural (DTN), que é uma malformação congênita, participa de modo considerável nas estatísticas de morbidade e mortalidade perinatais devido a suas elevadas taxas de incidência. Os DTN, podem se limitar ao sistema nervoso central e/ou periférico, e também podem incluir os tecidos subjacentes (ossos, músculos e tecido conjuntivo). O ácido fólico (AF) é um micronutriente que apresenta papel fundamental no processo de multiplicação celular. É notória a importância do ácido fólico na prevenção dos DTN onde, estudos publicados retratam a relação dos níveis de AF e o nascimento de crianças com DTN, segundo os quais, quanto maior a taxa de folato sérico, menos frequentes são os nascimentos de crianças com DTN. Embora que saiba-se que o AF está ligado diretamente à prevenção do DTN, pouco se tem evidenciado epidemiologicamente o uso do mesmo na população brasileira (em especial a da região Nordeste/SE/Brasil). Todas as mulheres estudadas realizaram pré-natal (PN), entretanto a partir do segundo mês de concepção, fora do período que contempla-se a prevenção pelo AF, evidenciando a falta de um planejamento familiar efetivo. Não foi realizada a suplementação por ácido fólico em 56,6% das mulheres estudadas e as outras 43,3% que a fizeram, iniciaram após o segundo mês de gestação, o que tornou ineficaz a prevenção, pela mesma vitamina, ao DTN. Evidenciou-se que apenas 3,3% dos casos do grupo DTN tiveram idade gestacional inferior a 37 semanas e 50% foram primigesta, do mesmo grupo. As mulheres estudadas tiveram idade média ao engravidar 24,8 anos. Os parâmetros epidemiológicos, quando comparados com o grupo de comparação, mostraram-se semelhantes, uma vez que ambos os grupos utilizaram o mesmo serviço de saúde, com a característica de alto risco. Os níveis de ácido fólico sérico, em um grupo, das mulheres estudadas, mantiveram-se normais e mais elevados dos que os estudos científicos publicados até o momento com semelhantes características. A prevenção com o uso do ácido fólico deve ser intensificada pelos vários setores da sociedade, ao grupo de risco estudado, para evitarmos assim a recorrência do defeito do tubo neural, reduzindo a incidência e recorrência em mulheres que tem maior chance de gerarem conceitos com essa malformação.

Descritores: Folato; defeitos do tubo neural; Pré-Natal.

ABSTRACT

PEREIRA, Jesus Henrique Nicola. Epidemiological profile and serum folate in mothers of children with neural tube defect. 2011, 50f. Dissertation (Master in Health Sciences) – Universidade Federal de Sergipe, Pró-reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Núcleo de Pós-Graduação e Pesquisa em Medicina. 2011.

Neural tube defects (NTDs), which is a congenital malformation, in significant part on the statistics of perinatal morbidity and mortality due to their high incidence rates. The DA can be limited to the central nervous system and / or peripheral, and may also include the overlying tissues (bones, muscles and connective tissue). Folic acid (FA) is a nutrient that plays a fundamental role in the process of cell multiplication. And the remarkable importance of folic acid in preventing NTDs where published studies portray the relationship between the levels of PA and the birth of children with NTDs, whereby the higher the rate of serum folate, less frequent are the births of children with NTDs . Although he knows that the AF is directly linked to the prevention of NTDs, little has been epidemiologically demonstrated the use of it in our population (especially from the Northeast-SE Brazil). All study women received prenatal (PN), however from the second month of conception outside the period in which it is contemplated by the AF prevention, highlighting the lack of an effective family planning. Was not performed by folic acid supplementation in 56.6% of women studied and the other 43.3% who did, began after the second month of pregnancy, which had become ineffective in the prevention, the same vitamin, the DTN. Showed that only 3.3% of cases of NTD group had a gestational age was less than 37 weeks and 50% were primigravida, the same group. The women studied were aged 24.8 years on average to become pregnant. Epidemiological parameters when compared with the comparison group, were similar, since both groups used the same health service, with the characteristic of high risk. The levels of serum folate in a group of women studied, remained normal and the highest of scientific studies published so far with similar characteristics. Prevention with the use of folic acid should be intensified by the various sectors of society, the risk group studied, so to avoid the recurrence of neural tube defects, reducing the incidence and recurrence in women who are more likely to generate conceptuses with this malformation.

Key-words: Folate; Neural Tube Defects; Prenatal.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Ácido Fólico
DTN	Defeito do Tubo Neural
EB	Espinha Bífida
HC	Hidrocefalia Congênita
MC	Malformação Congênita
MS	Ministério da Saúde
PN	Pré-natal
SUS	Sistema Único de Saúde
UFS	Universidade Federal de Sergipe
ECLAMC	Estudo Latino-Americano Colaborativo de Malformações Congênitas
POF	Pesquisa de Orçamento Familiar

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3	OBJETIVOS.....	26
4	CASUÍSTICA E MÉTODO.....	27
5	RESULTADOS	30
6	DISCUSSÃO.....	35
7	CONCLUSÕES.....	40
8	REFERENCIAS.....	41
	APÊNDICE A -	49
	ANEXO A -	
	51	
	ANEXO B -	52

1 INTRODUÇÃO

As malformações congênitas, dentre elas os defeitos do tubo neural (DTN), participam de modo considerável nas estatísticas de morbidade e mortalidade perinatais devido a suas elevadas taxas de incidência (PENCHASZADEH, 2004).

Embora apresente etiologia heterogênea e sejam escritos diversos mecanismos e sua origem, a maioria do DTN é atribuída à interação entre vários genes e fatores ambientais, o que é denominado de herança multifatorial (OMIM, 2011). Além de genes, diversos fatores ambientais aparecem estar envolvido na etiologia dos DTN a deficiência de ácido fólico é o fator de risco mais importante até hoje mais identificado (MCR, 1991).

Segundo Oakley (2002), nenhuma criança deveria morrer de anencefalia ou sofrer paralisia por espinha bífida por ter sido gerado em um ambiente com deficiência de folato. O ácido fólico (AF) é uma vitamina hidrossolúvel e como tal é pouco armazenada no organismo. É essencial para as reações metabólicas específicas no meio celular e vital para o funcionamento e crescimento normal do organismo e de células nervosas (VANNUCCHI; JORDÃO, 1998). Participa de dois processos biológicos fundamentais: atua como co-fator para as enzimas implicadas na biossíntese de RNA (ácido ribonucléico) e DNA (ácido desoxirribonucléico) e como co-fator na formação da metionina (CZEIZEL, 1999).

No início do desenvolvimento embrionário humano associam-se rápido crescimento, proliferação e diferenciação celular, principalmente nas primeiras semanas pós-concepção, quando é formado o sistema nervoso. A

partir da terceira semana gestacional surge a placa neural, uma área de espessamento do ectoderma embrionário que dará origem ao tubo neural, e este se diferenciará, formando o sistema nervoso central e o periférico. O tubo neural começa a se formar entre o 21º ao 28º dia pós-concepção, permanecendo temporariamente aberto, cefálica e caudalmente. Essas aberturas, os neuróporos, se fecham normalmente durante a 4ª semana de desenvolvimento embrionário. As paredes do tubo neural se espessam para formar o encéfalo e a medula espinhal. Muitas malformações congênitas que atingem a medula espinhal, o encéfalo ou as meninges resultam do fechamento defeituoso do neuróporo caudal e rostral, respectivamente, próximo ao final da 4ª semana. Essas malformações são chamadas de anomalias do tubo neural, ou DTN, que podem se limitar ao sistema nervoso ou incluir, também, os tecidos sobrejacentes (ossos, músculos e tecido conjuntivo), sendo que as anomalias mais severas são incompatíveis com a vida (AVANCINI, 2010).

Os DTN incluem anencefalia, encefalocele e espinha bífida (mielomeningocele e meningocele), e afetam aproximadamente sete em cada 10.000 nascimentos nos Estados Unidos (CANFIELD et al, 2006), e 16 em cada 10.000 no Brasil (HERNANDEZ-HERRERA, 2008). A suplementação diária periconcepcional (três meses antes e depois da concepção), com 0,4 mg de AF reduz a ocorrência de DTN em mais de 50% (BERRY, 1999; CDC, 1992). Entre as mulheres que já tiveram conceptos de uma gestação anterior afetados com os DTN, o risco de recorrência em uma gravidez subsequente é de cerca de 3%, e aumenta em quarenta vezes o risco de uma nova gestação com DTN, quando se compara com uma mulher que não foi acometida anteriormente. Entre as mulheres que tiveram um concepto afetado com DTN, a suplementação com 4 a 8 mg diários de ácido fólico durante toda a vida fértil reprodutiva pode reduzir o risco de recorrência em pelo menos 85% (GROSSE; COLLINS, 2007).

Os DTN são importantes determinantes de morbimortalidade perinatal. Todas as crianças anencéfalas são natimortas ou morrem pouco tempo após o nascimento. Crianças com meningocele e mielomeningocele

têm uma taxa de sobrevivência maior, geralmente devido a extensivos tratamentos médicos e cuidados cirúrgicos. O seu risco de morte depende da gravidade da lesão e de outros fatores, como disponibilidade de recursos médicos.

Tendo-se em vista ser o Brasil um país com elevada incidência de DTN, bem como considerando-se a gravidade das sequelas neurológicas nos portadores de DTN, sua alta taxa de recorrência e a ausência de tratamentos curativos, assim como a deficiente divulgação e fiscalização de uma política voltada à prevenção, torna-se providencial uma melhor elucidação do perfil dessas mães e de seus filhos, uma vez que a adesão por parte dos obstetras na orientação quanto à prevenção dos DTN através da suplementação com ácido fólico tem sido insatisfatória (PERALTA, 2001).

2 REVISÃO DA LITERATURA

A epidemiologia dos DTN já foi descrita extensivamente e sugere que fatores genéticos e ambientais sejam importantes na sua etiologia. Há marcantes variações de prevalência dos DTN em diferentes regiões geográficas, tanto entre países como dentro deles. A prevalência ao nascimento dos DTN na China é de 60/10.000 nascimentos numa província do Norte é de 10/10.000 em outra província do Sul (SCHOLL, 2000). Na região nordeste do Brasil, em um hospital de referência do Recife, a prevalência foi de 50/10.000 nascimentos (PACHECO et al, 2006), enquanto que a média nacional é de 16/10.000 nascimentos. No México a prevalência atualmente é de 9/10.000 nascimentos (HERNANDEZ-HERRERA, 2008). Em locais onde a prevalência é elevada existem marcadas diferenças entre classes sociais: quanto menor o nível socioeconômico, maior a prevalência dos DTN (YANG et al, 2008).

Um estudo norte-americano avaliou se a prevalência dos DTN apresentou tendência de redução após a fortificação de cereais com ácido fólico. Os autores concluíram que houve redução geral de 10% dos casos de espinha bífida e anencefalia, quando se comparou o período de 1999 a 2000 (logo após a fortificação) com 2003 a 2004. A redução dos casos de espinha bífida foi de 3%, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao período anterior, e a diminuição da frequência de anencefalia foi de 20% (estatisticamente significativa). Nesse mesmo estudo observou-se ainda que as diferenças raciais permaneceram como fator de risco, pois a maior parte dos DTN foi originada de mães hispânicas (BOULET et al, 2008).

Considerando que, mesmo em países desenvolvidos, aproximadamente 50% das gestações não são planejadas e que 90 a 95% dos casos de DTN ocorrem em casais de baixo risco, programas de fortificação de grãos e farináceos são adotados como ação preventiva em saúde pública em diversas partes do mundo, inclusive no Brasil. Entende-se que essa medida seja importante para a redução da ocorrência primária, principalmente nos grupos populacionais nos quais a dieta se baseia principalmente em grãos e farináceos (LUMLEY et al, 2009).

Os DTN englobam defeitos cranianos como anencefalia, meningocele (que não afeta a medula espinhal), mielomeningocele (afeta a medula espinhal) e encefalocele (que pode ou não comprometer o cérebro), assim como os defeitos que ocorrem na porção caudal do tubo neural, como a espinha bífida com meninges protudentes acompanhada de hidrocefalia, e a espinha bífida oculta, que não acarreta comprometimento funcional. Crianças com anencefalia morrem após nascer, enquanto a maioria das crianças com espinha bífida cresce e atinge a fase adulta, geralmente necessitando de cuidados especiais, pois na maioria das vezes apresentam algum tipo de comprometimento como paralisia nos membros inferiores, incontinência urinária e/ou fecal. Estes defeitos ocorrem quando o tubo neural falha em fechar, o que normalmente acontece no início da gestação, entre o 21º e 28º dia pós-concepção, que é um período crítico, pois a mulher pode ainda não saber que está grávida (RAYBUN et al, 1996).

Mesmo sendo a deficiência de folato o maior fator de risco para nascimentos com DTN, a sua etiologia ainda é desconhecida. Um número muito pequeno de DTN tem uma base puramente genética, como a encefalocele na síndrome de Meckel, que é uma desordem autossômica recessiva (SCHORAH; SMITHELLS, 1991).

A quase totalidade das crianças que nascem com DTN não tem história familiar desse problema, embora mulheres que já tiveram filhos com DTN tenham risco de recorrência nas gestações subsequentes. Portanto, a prevenção da primeira ocorrência é de vital importância (MCDONALD et al, 2003).

A descoberta das vitaminas representou importante avanço no estudo da nutrição humana, possibilitando a prevenção e o tratamento adequado de inúmeras doenças (DARBY, 1982). Embora indispensáveis à vida, as doses de vitaminas necessárias ao organismo são muito pequenas, e geralmente supridas por dieta completa e equilibrada (MARCONDES et al, 2004).

O termo folato é utilizado para designar os poliglutamatos e o termo ácido fólico é reservado para o monoglutamato sintético ou ácido pteroilglutâmico (CZEIZEL, 1996). O ácido fólico (2-amino-4-hidroxi-6-metilenoaminobenzol-L-glutâmico), também é conhecido como ácido pteroilglutâmico, vitamina Bc, vitamina B9 e vitamina M. Está naturalmente presente em alimentos, geralmente na forma reduzida, como derivados de poliglutamatos, com dois a sete resíduos de ácido glutâmico, os folatos. O folato forma coenzimas (dihidrofolato e tetrahydrofolato), que auxiliam na conversão da vitamina B12 para uma de suas formas de coenzima (LIMA, 2003).

A descoberta do ácido fólico ocorreu em 1935, quando foram descritos vários distúrbios decorrentes da deficiência nutricional de um composto pertencente à família do ácido pteroilglutâmico, cujo protótipo do grupo era o ácido fólico. Apesar de o ácido pteroilglutâmico ser a estrutura química comum aos folatos, ele não é o principal componente dos alimentos, nem a coenzima ativa no metabolismo intracelular. Os folatos encontrados nos alimentos estão predominantemente sob a forma de poliglutamatos, sendo o 5-metiltetraidrofolato o congênere majoritário. Cada uma das diferentes formas de folatos que são sintetizadas a partir de reação de metilação e replicação celular no organismo humano desempenham um papel específico no metabolismo intracelular (KATZUNG, 1994).

Os folatos estão envolvidos como cofatores nas chamadas "reações de transferência de carbono". Essas reações ocorrem em dois importantes ciclos em vegetais e mamíferos, o "ciclo de biossíntese de DNA" e o "ciclo de metilação" (TRUMBO, 2003).

Nesse aspecto, a deficiência da vitamina B9 é apontada como a principal responsável pelas malformações congênitas, pois no período de gestação ocorre aumento do número de células em divisão rápida, havendo então, maior necessidade do consumo da vitamina. Os folatos também estão envolvidos na produção de mielina, a principal proteína que participa da biossíntese de camadas de lipídeos que separam os nervos axônios. Portanto, a carência de folatos também está associada a doenças neurológicas (SCOTT et al, 2000).

Os folatos, a exemplo de todas as outras vitaminas, são necessários em pequenas quantidades, porém parte da população apresenta deficiência desse nutriente. Há muitas causas que levam a esse quadro em seres humanos, incluindo ingestão inadequada, absorção e metabolismo deficientes e demanda aumentada, principalmente nos períodos de gestação, lactação e crescimento (PARODI, 1997).

A absorção do ácido fólico em concentrações fisiológicas no homem é feita principalmente no primeiro terço do intestino delgado, por processo ativo saturável dependente de pH e de sódio, mas pode ocorrer também em toda a sua extensão, e, quando em altas concentrações, atravessa diretamente a parede dos enterócitos sem sofrer modificações (O'LEARY; SHEEHY, 2001).

O folato encontra-se no plasma distribuído em três frações: o folato livre e os ligados aos transportadores de baixa e de alta afinidade, que são responsáveis pelo transporte do folato para as células da medula, reticulócitos, fígado, fluido cerebrospinal e células tubulares renais. Supõe-se que este transporte seja ativo e mediado por um carreador, uma vez que ocorre contra gradiente de concentração. As reservas normais no organismo variam de 5 a 10 mg, metade das quais encontra-se no fígado, principalmente na forma de poliglutamato.

Estas reservas são suficientes apenas por alguns meses e a deficiência de folato aparece aproximadamente em quatro meses quando a dieta é pobre na vitamina. A circulação entero-hepática transporta 0,1mg de

folato biologicamente ativo diariamente, o que é importante na manutenção dos níveis séricos de folato. O fígado pode manter uma concentração próxima a 4mg/L durante um mês em caso de carência de oferta. A excreção do folato pelo organismo é feita pelas vias urinária e biliar, em formas metabolicamente ativas e inativas (IZILDA, 2007).

O ácido fólico é um micronutriente que apresenta papel fundamental no processo de multiplicação celular. O folato interfere com o aumento do volume dos eritrócitos, o alargamento do útero e o crescimento da placenta e do feto. Atua como coenzima no metabolismo de aminoácidos, síntese de purinas e pirimidinas e dos ácidos nucleicos, DNA e RNA, sendo vital para a divisão celular e síntese protéica (WILSON et al, 2007).

Em certos alimentos, o folato pode estar ligado a outras substâncias. Nas verduras, o ácido fólico está unido de forma inespecífica às fibras de celulose. Tanto o leite humano como o leite de vaca contêm aproximadamente 50µg de folato total por litro, ligados às proteínas β-lactoglobulinas (OMS, 1972).

Os folatos estão naturalmente presentes em vegetais escuros, legumes e algumas frutas, principalmente na forma de poliglutamatos. Porém, muitos alimentos, atualmente, estão sendo enriquecidos ou fortificados com ácido fólico (forma monoglutâmica). Portanto, é necessário distinguir entre o valor nutricional do ácido fólico e a forma poliglutâmica. A avaliação da biodisponibilidade de folatos em alimentos inclui estudos de absorção intestinal, função metabólica das coenzimas folato-dependentes e processo de excreção. Então, qualquer fator que influencie a absorção intestinal ou afete o metabolismo e excreção dessa vitamina deve ser considerado (SCOTT; RÉBEILLE; FLETCHER, 2000).

A maior parte dos folatos presentes nos alimentos, embora bastante estável à luz, é lábil e termossensível. Essas características levam a perdas consideráveis do folato no processamento de alimentos em temperaturas elevadas. Desta forma, 50 a 90% do conteúdo dessa vitamina

pode ser destruído pela cocção ou por outros processos tais como de envase e refinamento (VENÂNCIO, 2010)

O trabalho pioneiro de Hibbard, publicado em 1964, sugeriu que o ácido fólico poderia ser um fator importante na embriogênese. O ácido fólico já vinha sendo utilizado anteriormente para prevenção da anemia megaloblástica materna no final da gestação. Smithells, um colega de Hibbard, em estudos anteriores (1941), mostrou que uma preparação de micronutrientes, que incluía 360µg de ácido fólico em sua formulação, tomado antes da gestação, diminuía a taxa de recorrência de DTN (SMITHELLS; SHEPPARD; SCHORAH, 1980), mas esses estudos na época não foram conclusivos.

O *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC), em 1992, recomendou a administração diária (três meses antes da concepção até o primeiro trimestre da gestação) de 0,4 mg de ácido fólico à mulheres em idade fértil, para a prevenção da primeira ocorrência de DTN. No entanto, para aquelas que já tiveram um filho com o problema, a dose indicada para evitar reincidências sobe para quatro miligramas diários, elevando em 10 vezes a dose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Estudos relatam a importância do ácido fólico na prevenção dos DTN, apesar do seu mecanismo de atuação ainda ser pouco compreendido na atualidade. Na Hungria, houve a redução, em torno de 50% a 70%, no nascimento de crianças com defeito no tubo neural após a suplementação materna com folato nos três meses que antecederam a gestação até as primeiras seis semanas após a concepção. Esse achado estimulou organizações de saúde de vários países a recomendarem a sua utilização como suplemento e fortificação nos alimentos (CZEIZEL, 1992). Outro estudo, esse realizado no País de Gales, chegou a um resultado conclusivo de que a administração de 4,0 mg de AF por via oral, diariamente, reduz em 75% a recorrência de mulheres que já tiveram filhos com DTN (LAURENCE et al, 1981). Um estudo determinou a incidência de espinha bífida antes e após um programa de fortificação de cereais no Canadá, sendo encontrada uma redução de aproximadamente 50% (DE WALSH et al, 2008).

EUA e Reino Unido adotam a suplementação no período periconcepcional, e possuem estratégias nacionais no sentido de desenvolver alternativas para aumentar a ingestão de folato em todas as mulheres em idade fértil (FELDKAMP; FRIEDRICHS, 2002; GREEN; NEWTON, 2003). A média de concentração de folato sérico em mulheres britânicas é de 5 ng/ml e um aumento na ingestão de 0,2 mg/dia (fortificação) poderia diminuir o risco do DTN em torno de 20%, enquanto 5mg de AF previne a ocorrência em 85% (WALD et al, 2001) (anexo A e B).

A fortificação como um compromisso político é uma história de sucesso em diferentes países desenvolvidos e em desenvolvimento (WHO, 1989). Vários países da América do Sul e Central instituíram a fortificação de alimentos como recurso de combate às deficiências nutricionais. Países como Costa Rica, Chile, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Porto Rico, entre outros, possuem políticas de enriquecimento. Ressalta-se que a efetivação das medidas foi obtida somente a partir de decisões políticas que culminaram no caráter compulsório da fortificação (OMS, 1975).

Nos Estados Unidos, no ano de 1998, a *Food and Drug Administration* (FDA), determinou que cereais comercializados (farinha, arroz, pães, macarrão, entre outros) fossem enriquecidos com ácido fólico na concentração de 0,14 mg/100g. A fortificação deveria ser feita com a forma sintética do folato, que é mais biodisponível que o folato encontrado naturalmente nos alimentos na dieta diária (FDA, 1996).

No Canadá, os cereais foram fortificados com ácido fólico, promovendo um adicional de 0,1-0,2mg por dia de folato para a população em geral daquele país. Esse procedimento foi devido a muitas mulheres não terem recebido suplemento de ácido fólico antes da gestação (RAY et al, 2002). O programa de fortificação no Canadá estabeleceu 0,15mg/100g de farinha e este nível de fortificação foi estimado para reduzir a incidência de DTN em 22% (PERSAD, 2002).

Na Costa Rica, a farinha de trigo passou a ser fortificada com ácido fólico e outros micronutrientes a partir de 1998, e a farinha de milho em 1999, resultando em redução de 74% no número de casos de DTN (CHEN, 2004). O CDC e o *Beijing Medical College* demonstraram que, na China, a suplementação com 0,4mg de ácido fólico preveniu em 85% a ocorrência de espinha bífida e anencefalia (BRENT et al, 2000).

Em um estudo na Carolina do Sul (EUA) foi observado um decréscimo de 40% de DTN em um período de seis anos, no qual houve maior ingestão de ácido fólico através das dietas, vitaminas, suplementos e fortificação alimentar. A relação temporal entre a redução na taxa de DTN e o aumento na utilização de suplementos de ácido fólico por mulheres em idade reprodutiva na mesma localidade está em concordância com o conhecido efeito protetor do ácido fólico contra estas malformações (STEVENSON, 2000).

Pela legislação do Chile, no ano de 1950 a fortificação da farinha de trigo com ferro e vitaminas do complexo B já era compulsória. Em janeiro de 2000, o Ministério da Saúde chileno estabeleceu a adição de 0,22 mg de ácido fólico por 100g de farinha. O resultado esperado é que as mulheres em idade reprodutiva consumam a quantidade de ácido fólico recomendada pelo CDC, de 0,4 mg/dia (HERTRAMPF et al, 2004).

Entre 2004 e 2007 houve um acréscimo mundial da fortificação de grãos e farináceos de 18% para 27%. Estima-se que aproximadamente 540 milhões de pessoas passaram a ter acesso aos alimentos fortificados, e o número anual de neonatos cuja mãe teve acesso à farinha fortificada aumentou para 14 milhões. Contudo, o estudo também enfatiza que dois terços da população mundial não têm acesso aos alimentos fortificados com ácido fólico (CDC, 2008; ANVISA, 2002).

No Brasil, em 2002, o Ministério da Saúde deliberou e a ANVISA abriu consulta pública para discutir a fortificação de farinhas com micronutrientes, seguindo exemplo do que ocorreu em diversos países. Enquanto este processo ocorria, a Associação de Assistência à Criança

Deficiente (AACD) sugeriu a fortificação com ácido fólico. Seguiu-se regulamentação da adição de ferro e ácido fólico às farinhas de trigo e milho no Brasil pela ANVISA (2002), com a determinação de que, a partir de junho de 2004, cada 100g dessas farinhas contivessem 0,15 mg de ácido fólico. Esta medida é semelhante às recomendações norte-americanas e canadenses (0,14 mg e 0,15 mg respectivamente), porém inferior à chilena (0,22 mg). Algumas organizações norte-americanas têm orientado que a fortificação seja de 0,35mg/100g de folato (AMERICAN ACADEMY of PEDIATRICS, 1999; CDC, 2000).

Somente a ingestão de farinha não é suficiente como medida preventiva, pois a concentração de folato é muito pequena e obrigaria a ingestão de pelo menos três pães diariamente. (CORTÉS et al, 2001). Da mesma forma alguns especialistas no Brasil têm considerado que apenas a fortificação de farinhas não é suficiente, considerando-se a diversidade dos hábitos alimentares regionais (GRILLO, 2003).

No Reino Unido, o *Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy* havia recomendado no ano 2000 que todas as farinhas fossem fortificadas com ácido fólico na concentração de 0,24mg/100g (DEPARTMENT of HEALTH, 2000). Entretanto esta medida não foi implementada e em abril de 2006 a *Food Standards Agency* do Reino Unido recomendou a fortificação obrigatória dos pães com ácido fólico (SANTOS E PEREIRA, 2007).

Os dados da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF), realizada entre 2002 e 2003 permitem avaliar em parte essa questão. Para os produtos farináceos encontrados com frequência apreciável pela POF, que são fubá, creme e flocos de milho, farinha de trigo, massas, panificados e biscoitos, a disponibilidade média diária domiciliar foi de 106,1g. Isso permitiria uma oferta adicional de ácido fólico de 0,16mg/dia, levando em conta o nível da fortificação regulamentada. Há de se alertar, contudo, para variações regionais expressivas: no sul a aquisição domiciliar média de farinhas e derivados foi de 144g/dia, contribuindo com 0,217mg de ácido fólico. Em contraste, no norte e centro-oeste a aquisição é de cerca de

70g/dia e a oferta de folato não passaria de 0,1mg. Porém, considerando que 24% da despesa com alimentos corresponderam a refeições fora do domicílio, o consumo real de farinhas e seus derivados é certamente maior (IBGE, 2004). Um novo estudo foi realizado pela mesma instituição entre 2008 e 2009 onde os dados do POF mantiveram-se sem alterações significativas (IBGEa, 2010).

Aproximadamente quarenta países já tornaram compulsória a fortificação da farinha de trigo com ácido fólico, entre eles a maioria dos países das Américas e alguns na África e Ásia. Nenhum dos países da Europa ou da Oceania adotou tal medida (MABERLY, 2005).

Uma pesquisa realizada em doze países europeus e Israel, publicada em 2005, concluiu que as orientações da década de 90 (entre 1988 a 1998), no sentido de as mulheres aumentarem o consumo de ácido fólico quando planejam engravidar, como suplementação, não foram eficazes e que a prevalência de DTN se manteve estável. Os autores sugerem que a fortificação das farinhas representa uma oportunidade de oferecer ácido fólico à população, ultrapassando as barreiras sociais e econômicas, já que a adesão das mulheres não é efetiva quando se utiliza suplementação sintética do ácido fólico. Em locais onde as condições de processamento de alimentos são favoráveis, a fortificação pode ser uma medida de efetividade rápida e baixo custo (BOTTO, 2005).

A fortificação facultativa de alimentos com ácido fólico foi autorizada na Austrália e Nova Zelândia desde 1996. Números mostram diminuição na incidência de DTN na população não aborígine, mas nenhuma mudança na população aborígine (BOWER, 2004a). Baseado nesse e em outros resultados, em maio de 2004, o Conselho Ministerial de Regulação de Alimentos da Austrália e Nova Zelândia concordou que a lei de fortificação de alimentos com ácido fólico deve ser prioridade (BOWER, 2004b).

O Atlas Mundial de Defeitos Congênitos, publicado pela Organização Mundial da Saúde em 2003, mostrou prevalências variáveis de DTN para os diferentes países no período 1993-1998. No Brasil os dados

foram coletados em 11 maternidades acompanhadas pelo Estudo Latino-Americano Colaborativo de Malformações Congênitas (ECLAMC). Os dados revelaram que o México encontra-se em primeiro lugar e o Brasil em quarto, tanto na prevalência de anencefalia quanto de espinha bífida (meningocele e mielomeningocele), entre os 41 países pesquisados. Usualmente estas prevalências são subestimadas, pois muitas gestações com DTN são naturais ou deliberadamente interrompidas (WHO, 2003).

A chance de recorrência é de 5% para um segundo filho, 10% para um terceiro filho e 25% para um quarto filho do mesmo casal (NAZER, 2007). A alta incidência de DTNs e a dificuldade de sua prevenção estão diretamente ligadas à falta de planejamento da gravidez, muitas vezes por esta ser indesejada, por gestações cada vez mais precoces, na faixa dos 15 aos 20 anos, e por administração incorreta do suprimento vitamínico. A forma mais freqüente de uso inadequado do folato ocorre por ser sua administração iniciada tardiamente (BORRELLI et al, 2005).

No Brasil, o programa de fortificação foi implantado em junho de 2004 e estudos recentes apontam para redução da incidência dos DTN, mas não com a mesma intensidade observada em outros países, em particular nos desenvolvidos. Alguns pesquisadores atribuem este fato à grande diversidade de hábitos alimentares, sendo de grande importância para a otimização da eficiência do programa considerar este aspecto em sua implantação. Em paralelo, o conhecimento sobre a importância do ácido fólico periconcepcional por usuárias e profissionais de saúde aumentou de forma tímida, sendo necessária ampla divulgação e promoção do uso dos folatos nesse período (LIMA, 2009).

Os atrasos na execução de políticas de saúde pública e de nutrição desde a identificação da associação entre carência de folato e DTN resultou na morte ou em algum tipo de paralisia para cerca de três milhões de crianças no mundo todo (OAKLEY, 2004).

Baixos níveis séricos de folato e de cobalamina são fatores de risco independentes para DTN (DAWSON, 1998). A deficiência de vitamina

B12 produz a anemia megaloblástica que é semelhante à de deficiência de folato, e ambas causam danos irreversíveis ao sistema nervoso periférico e central. O ácido fólico “corrige” a anemia causada pela deficiência de vitamina B12 e assim poderia, em alguns casos, mascarar o diagnóstico, uma vez que a administração de ácido fólico trata a anemia, mas não previne os danos neurológicos. Por esta razão alguns suplementos com ácido fólico pode envolver a administração simultânea de vitamina B12, assim abrangendo mais a prevenção da anemia megaloblastica (MALOUF et al, 2008).

A deficiência de folatos também está associada a um acúmulo sérico de homocisteína, podendo encontrar-se associada à síndrome hipertensiva da gestação, ao descolamento placentário, a abortamentos espontâneos de repetição, partos prematuros, baixo peso ao nascimento, doenças crônicas cardiovasculares, cerebrovasculares, demência, depressão, baixo consumo na dieta, distúrbios gênicos, tabagismo, uso crônico de contraceptivos hormonais orais, diabetes, uso de medicações anticonvulsivantes e gemiparidade, esses são alguns fatores relacionados a concentrações séricas reduzidas de ácido fólico (SCHOLL, 2000).

O mecanismo pelo qual o ácido fólico previne os DTN ainda não está completamente esclarecido. É possível que a reposição do folato trate uma deficiência nutricional previamente instalada ou sua ingestão compense a deficiência dos indivíduos em metabolizá-lo. Estudo recente (FREY, 2003) evidenciou que uma em cada sete pessoas pode portar uma mutação genética que provoca deficiência de ácido fólico, mesmo quando a alimentação contém a quantidade recomendada do micronutriente. Indivíduos portadores destas mutações podem apresentar dificuldades de metabolização dos folatos, comprometendo assim, a absorção e diminuindo os níveis de ácido fólico no sangue. Como consequência sobrevêm um maior risco de gestação acometida por defeito de tubo neural.

Estudos publicados retratam a relação dos níveis de AF e o nascimento de crianças com DTN, segundo os quais, quanto maior a taxa de

folato sérico, menos frequentes são os nascimentos de crianças com DTN (DALY et al, 1995) (anexo A e B).

Propõe-se que vários genes estejam envolvidos no fechamento do tubo neural. Os genes candidatos mais estudados são aqueles associados com o metabolismo do ácido fólico, como o 5,10 metileno-tetra-hidrofolato-redutase. Diversos pesquisadores têm relatado uma frequência significativamente aumentada de homozigotos da mutação C677T deste gene em afetados, bem como em suas mães (HAZER, 2001; RICHETR, 2001)

Suas formas clínicas mais comuns, as anencefalias, as espinhas bífidas ocultas (EBO) e as espinhas bífidas abertas (EBA), têm como principais diferenças seus prognósticos pós-natais. Enquanto a primeira não representam ameaça à qualidade de vida após o nascimento, por serem letais (anencefalias) ou não causarem deficiências neurológicas importantes, como as EBO, as EBA são compatíveis com a vida extra-uterina e geralmente são responsáveis por danos neurológicos graves e irreversíveis. Dentre os pacientes acometidos pela EBA, mais de 65% alcançam desenvolvimento intelectual normal, no entanto, cerca de 80% deles apresentam incapacitantes déficits motores em membros inferiores. Além disso, as disfunções esfinterianas estão presentes em quase todos os casos. Tais condições acabam por demandar, por conseguinte, uma série de onerosos cuidados especiais. Nos Estados Unidos, estima-se um gasto anual em torno de 200 milhões de dólares para os pacientes com EBA. Uma vez instalada a EBA, não há medida conhecida que possa melhorar o prognóstico do indivíduo afetado. Em alguns países, a interrupção da gestação é a principal conduta adotada após o diagnóstico PN desta condição (PERALTA, 2001).

3 OBJETIVOS

Geral

Descrever o perfil epidemiológico de mulheres que geraram filhos com DTN atendidas em dois centros de referência no estado de Sergipe.

Específicos

- Avaliar as características sócio-demográficas de mulheres que tiveram filhos com DTN;
- Caracterizar a assistência pré-natal e o perfil obstétrico de mulheres que tiveram filhos com DTN;
- Descrever os níveis séricos de folato nas mulheres que tiveram filhos com DTN.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

O presente estudo caracteriza-se como descritivo, de campo, exploratório, com abordagem quantitativa. A pesquisa quantitativa descritiva utiliza-se de métodos formais, utilizando entrevista estruturada, cuja precisão e controle dos dados estatísticos possibilitam a análise do problema a ser pesquisado (MARCONI; LAKATOS, 2007).

4.1 Locais do Estudo

O estudo foi desenvolvido no Hospital de Universitário de Sergipe (HU) e na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes (MNSL), ambos localizados no município de Aracaju, estado de Sergipe. Essas duas instituições são governamentais, de média e alta complexidade, de ensino, vinculadas à Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe, sendo que a MNSL acolhe gestantes de alto risco, incluindo aquelas com diagnóstico de fetos com DTN, e o HU proporciona o tratamento e acompanhamento dos mesmos.

4.2 Casuística

Foram incluídas todas as mães de lactentes (n=30) com idade inferior a 12 meses, portadores de DTN, que foram atendidos nos locais do estudo no período de julho de 2009 a julho de 2010.

O diagnóstico foi realizado clinicamente por um mesmo neurocirurgião, e complementado por avaliação imaginológica (ultrassom).

Considerou-se como DTN os diagnósticos de espinha bífida (meningocele, meningomielocèle), encefalocèle e anencefalia.

Não foram incluídos os casos de fissuras orofaciais, pois, apesar de relacionadas ao ácido fólico, não pertencem ao grupo de DTN. Também não foram incluídas as mães que não pudessem apresentar nova gestação, ou que não respondessem à entrevista.

Utilizou-se como grupo de comparação, 35 mães que tiveram filhos com Hidrocefalia Congênita (HC), por ser essa uma malformação congênita neurológica não relacionada ao AF, por pertencerem ao mesmo estrato sócio-econômico e utilizarem os mesmos serviços médicos.

4.3 Métodos

O instrumento de coleta de dados foi a entrevista estruturada (apêndice A), através do qual as mães eram investigadas sobre o uso do ácido fólico na pré-gestação e gestação, e sobre fatores associados como idade materna quando engravidou, prematuridade, paridade, realização de pré-natal, peso ao nascer, diagnóstico, renda familiar, escolaridade, doenças e síndromes associadas.

Também ocorreu a coleta sanguínea de um grupo de mães (n=18) que geraram filhos com DTN, para a dosagem do ácido fólico sérico das mesmas. Estando estas em jejum de no mínimo quatro horas. O sangue foi enviado ao laboratório Álvaro (Rua General Osório, 3212 - Cascavel – PR - Fone 45 3220-8000 - CEP 85801-110), devido a não realização desse exame no local da pesquisa. Foram coletadas três amostras sanguíneas com intervalos mínimos de 21 dias entre as coletas, pois, pelo método empregado (quimioluminescência), esse é o intervalo mínimo para que o resultado não seja alterado pelo resíduo de ácido fólico acumulado no plasma (HERBERT, 1972; BURTIS, 1996).

Os dados relativos às mães do grupo de comparação foram colhidos retrospectivamente dos prontuários.

4.4 Análise Estatística

Os resultados obtidos foram apresentados sob a forma de frequência absoluta e relativa, e as comparações entre os grupos foram feitas através do teste Qui-quadrado bicaudal.

Foram consideradas significativas as diferenças superiores a 5% ($p < 0,05$), com intervalo de confiança de 95%.

4.5 Considerações Éticas

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe, sob o número CAAE 0116.0.107.000-08, em 18 de dezembro de 2008.

5 RESULTADOS

Foram entrevistadas 30 mulheres que conceberam filhos com DTN e coletados dados de 35 prontuários de mulheres que geraram filhos com HC (grupo comparativo), no período entre julho de 2009 a julho de 2010.

Na Tabela 1 é apresentada a descrição das variáveis socioeconômicas relacionadas à gestação e ao parto nas mulheres que geraram filhos com malformações de sistema nervoso central (DTN e HC), contendo dados referentes à escolaridade, idade ao engravidar, início do PN, número de consultas PN, realização da suplementação com ácido fólico, idade gestacional, procedência e renda familiar.

As mulheres estudadas tiveram idade média ao engravidar de 24,6 anos (DTN: 24,8 anos e HC: 24,5 anos), sendo que no momento da entrevista essa média foi de 27 anos (DTN - 27,4 anos e HC – 26,9 anos). Verifica-se que não houve a realização do PN no primeiro mês de gestação por nenhuma das mulheres estudadas. Todas iniciaram o PN do segundo mês de gestação em diante, e em nenhum dos casos ocorreu planejamento da gestação. Os dados retrataram que 40% (DTN) e 48,6% (HC) fizeram de uma a cinco consultas de PN. Dentre as mulheres que tiveram filhos com DTN apenas uma apresentou idade gestacional menor que trinta e sete semanas, enquanto que no grupo de comparação houve quatro mulheres que tiveram parto prematuro.

Ninguém na amostra estudada recebeu qualquer orientação quanto ao benefício do ácido fólico com respeito à prevenção na pré-gestação, gestação e pós-gestação.

Observou-se que 15 mulheres haviam tido gestações anteriores (número total de 30 gestações) e 11 gestações posteriores com um número total de 15 gestações. Os dados revelaram baixo peso ao nascer ($\leq 2500\text{g}$) em 26,5% no grupo DTN e 31,5% no grupo de comparação (Tabela 1).

Tabela 1: Comparação entre frequências das variáveis relacionadas à gestação e ao parto entre os grupos com Defeito de Tubo Neural (DTN) e o de comparação (HC).

	DTN		HC		p ³
	F (n) ¹	Fr (%) ²	F (n) ¹	Fr (%) ²	
Antecedentes gestacionais					
Idade ao engravidar					
Inferior a 19 anos	2	6,6	11	31,4	0,01
19 anos ou mais	28	93,4	24	68,6	
Realização do PN					
Não	01	2,9	0,93
Sim, a partir do 2º mês	30	100	34	97,1	
Idade gestacional (início PN)					
Mais de 4 semanas	29	96,7	34	100	0,94
Até 4 semanas	1	3,3	-		
Nº de consultas no PN					
Até 6	14	46,6	20	57,1	0,65
> 6	16	53,4	15	42,9	
Suplementação com ácido fólico					
Não	17	56,6	23	65,7	0,62
Sim, (2º mês em diante)	13	43,3	12	34,3	
Antecedentes Gestacional (Paridade)					
Gestações anteriores (número de filhos vivos)					
Nenhum	15	50	16	45,7	0,92
Um ou mais	15	50	19	54,3	
Gestações posteriores (número de filhos vivos)					
Nenhum	19	63,3	13	37,1	0,06
Um ou mais	11	36,7	22	62,9	
Antecedentes pré-natal					
Idade gestacional					
Inferior a 37 semanas	1	3,3	4	11,4	0,45
37 semanas ou mais	29	96,7	31	88,6	
Sexo do recém nascido					
Masculino	13	43,3	18	51,5	0,68
Feminino	17	56,7	17	48,5	
Peso do recém nascido					
< 2500 g	08	26,5	11	31,5	0,88
≥ 2500 g	22	73,5	24	68,5	

(1) Frequência absoluta

(2) Frequência relativa

(3) Qui-quadrado

A Tabela 2 mostra que em 63,3% das mulheres com filhos com DTN o nível de escolaridade foi sem instrução/fundamental incompleto, assemelhando-se à do grupo de comparação que foi de 60%. Em ambos os grupos, as mulheres apresentaram procedência, na sua maioria, o interior do estado de Sergipe e outros estados (56,7% para DTN e 60% HC). A renda familiar esteve acima de um salário mínimo para 53,3% do grupo DTN e 54,3% do grupo de comparação.

Tabela 2: Comparação entre freqüências das variáveis socioeconômicas maternas entre os grupos com Defeito de Tubo Neural (DTN) e de comparação (HC).

	DTN		HC		p ³
	F (n) ¹	Fr (%) ²	F (n) ¹	Fr (%) ²	
Instrução					
Sem instrução até fundamental incompleto	19	63,3	21	60	0,98
Fundamental completo até superior completo	11	36,7	14	40	
Procedência					
Aracaju/Grande Aracaju	13	43,3	14	40	0,98
Interior e outros Estados	17	56,7	21	60	
Renda Familiar					
Até um salário mínimo	14	46,7	16	45,7	0,86
> um salário mínimo	16	53,3	19	54,3	

(1) Freqüência absoluta

(2) Freqüência relativa

(3) Qui-quadrado

A Figura 1 representa o resultado da dosagem do ácido fólico sérico em mulheres que geraram filhos com DTN, sendo que desses dezoito casos, dez mulheres dosaram três amostras em intervalos diferentes (Figura 2), onde nove mulheres perderam-se, não retornando ao serviço e três recusaram-se a participar.

Não houve nenhum caso de deficiência de folato com o critério de níveis séricos menor que 3,0 ng/ml, onde abaixo dessa referência ocorre um alto risco para DTN (THAME et al, 1998).

A Figura 3 revela as médias do ácido fólico sérico das três amostras, na qual também se observa que não houve valores abaixo de 3 ng/ml.

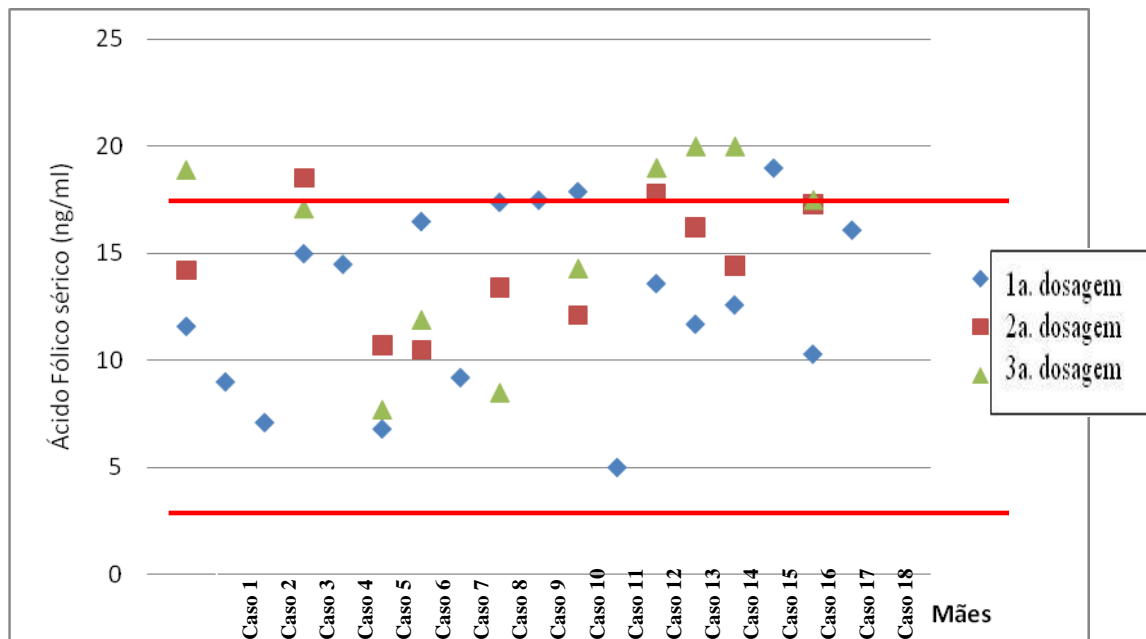


Figura 1: Distribuição dos valores referentes a dosagens séricas aleatórias de ácido fólico em mães de crianças portadoras de Defeito do Tubo Neural

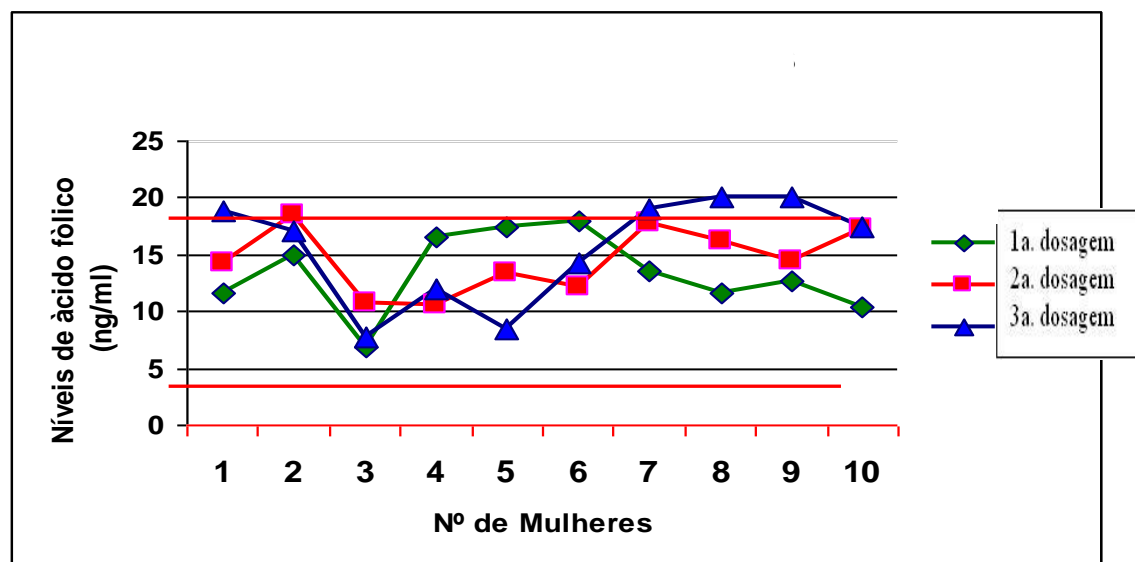


Figura 2: Três coletas sanguíneas, em momentos diferentes, de uma amostra de dez mulheres que geraram crianças com Defeito no Tubo Neural.

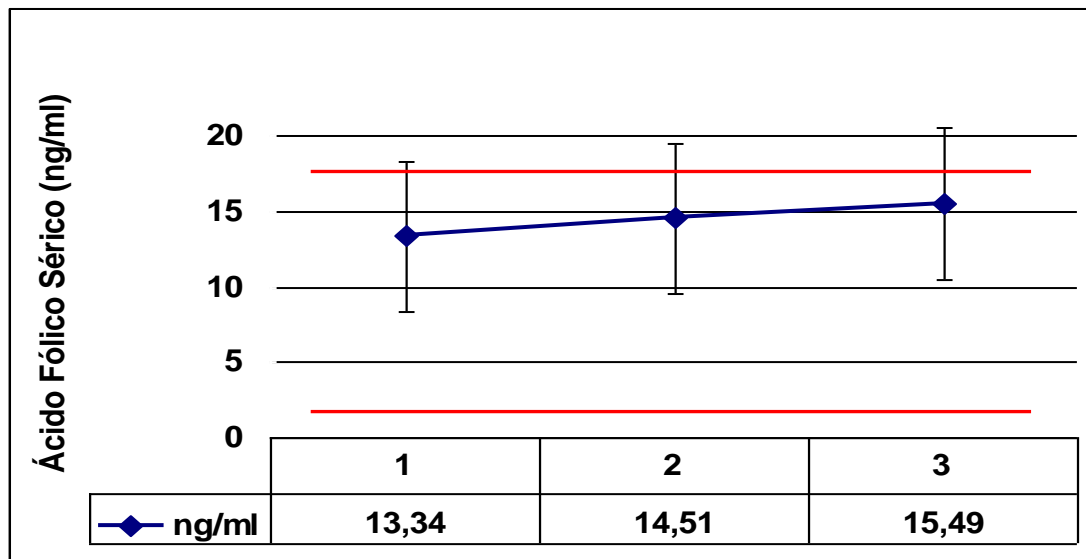


Figura 3: Média das três coletas sanguíneas, em momentos diferentes, em uma amostra de dez mulheres que geraram crianças com Defeito no Tubo Neural.

7 DISCUSSÃO

Na função reprodutiva, no que tange a normalidade interrompida, em dar sequencia a prole, observa-se as malformações congênitas neurológicas, em especial o DTN, que apesar de existirem formas de prevenção, e algumas até serem evitáveis, são importantes do ponto de vista epidemiológico. Questionamentos referentes ao acompanhamento a grávida acometida com filho com DTN, onde possam estar ocorrendo falhas no atendimento pré-natal e na assistência ao ciclo gravídico-puerperal, em todas as suas etapas: planejamento familiar, PN, parto e puerpério, deve-se receber uma atenção especial.

O PN foi realizado por quase a totalidade da amostra estudada (apenas uma mulher não realizou, no grupo de HC) o que não assegurou a qualidade do serviço, pois em nenhum dos casos houve o planejamento familiar.

Autores como Borrelli et al (2005) e Ray (2004), indicam que a gravidez na adolescência é um risco da mulher conceber um filho com DTN, o que não ocorreu com os dados do grupo DTN que apontaram que 93,4% tinham mais de 19 anos quando engravidaram do caso índice. Pode-se pensar que o fato de ser adolescente não tenha ligação direta com a questão fisiológica da gravidez e sim o evento dessa faixa etária iniciar sua vida sexual mais cedo, com pouca proteção e terem vários parceiros, o que também são fatores de risco.

Todas as mulheres do grupo DTN que utilizaram ácido fólico iniciaram a suplementação a partir do segundo mês da concepção, lembrando que o fechamento do tubo neural ocorre entre o 21º e o 28º dia pós-concepcional, quando grande parte das mulheres ainda não sabem que estão grávidas. Recomenda-se iniciar a suplementação com ácido fólico pelo

menos um mês antes do período no qual se deseja engravidar e, em caso de mães com antecedente de DTN em sua prole, deve-se mantê-lo por toda vida fértil, com uma dose dez vezes maior que a recomendada para prevenir a primeira ocorrência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Quanto ao número de consultas PN, evidenciou-se que 53,4%, do grupo DTN, realizaram mais de seis consultas PN, semelhante ao grupo de portadores de HC, que foi de 42,9%. Esses valores são superiores ao relatado por PACHECO et al (2006), que, publicou que 27,9% das mulheres que tiveram filhos malformados em geral, e com DTN em particular, fizeram seis ou mais consultas PN.

Dente as mulheres que fizeram a suplementação com AF, 43,3% foram do grupo DTN e 34,3% do grupo HC. A taxa de uso de ácido fólico periconcepcional varia amplamente na literatura, ficando entre 0,5% e 52% em estudos realizados em vários países das Américas, Europa, Austrália e Ásia. Pode-se observar que o baixo nível educacional e sócio-econômico, a menor idade materna, a falta de um parceiro e a gestação não planejada são fortes preditores do uso reduzido de ácido fólico no período periconcepcional da gestação (RAY, 2004).

Observa-se que 50% das mulheres não eram primigestas, da mesma forma que no grupo de HC, que foi de 54,3%, semelhante aos valores obtidos por Thame et al (1998). Gestações posteriores ocorreram em 36,7% no grupo DTN e em 62,9% no grupo de comparação. Chama a atenção o fato de que as mulheres do grupo dos DTN realizaram os pré-natais posteriores ao nascimento do concepto com DTN e não foram consideradas sob risco.

Não houve diferença entre os grupos na distribuição por gênero da prole, achados semelhantes aos de Pacheco et al (2006).

Evidenciou-se apenas um caso cuja idade gestacional foi inferior a 37 semanas no grupo de portadores de DTN, diferentemente do apontado pelo Sistema Nacional de Informações de Nascidos Vivos (SINASC) da Secretaria Municipal de Saúde do Recife, que apontou média de 45% de

nascimentos com idade gestacional inferior a 37 semanas entre os portadores de DTN. Pode-se questionar a qualidade do pré-natal, se um maior e melhor acompanhamento específico de alto risco, estariam diretamente proporcional, ligados a um número menor de recém nascidos prematuros. Pois assim receberiam um acompanhamento mais intensivo e intervenções (quando necessário), minimizando-se os perigos de uma gestação de alto risco.

A mesma fonte aponta que 50,3% das mulheres que tiveram filhos com DTN em Recife entre 2000 e 2004 tinham grau de escolaridade entre analfabetismo até fundamental incompleto e os outros 49,7% de fundamental completo a superior completo. Os dados deste estudo, seguindo a mesma ordem, apontam 63,3% e 36,7%, respectivamente, proporções semelhantes às do grupo com HC

A procedência, em ambos os grupos de mulheres estudadas, revelou que mais da metade eram do interior do estado de Sergipe e de outros estados, as quais vinham buscar atendimento especializado na capital Aracaju.

Mais da metade das mulheres estudadas referiram ter renda mensal superior a um salário mínimo (R\$ 510,00), proveniente de trabalho formal e/ou informal (próprio e/ou do cônjuge), auxílio do governo, aposentadoria do filho acometido pela malformação e ajuda de familiares. Segundo o IBGEb (2010) a renda familiar mensal da região do nordeste é de R\$ 492,79, ficando abaixo da média nacional que é de R\$ 631,07.

Martínez et al (2001) publicaram um estudo no qual mulheres mexicanas que tiveram filhos com DTN foram submetidas ao acompanhamento sérico de folato antes e pós suplementação com ácido fólico, mostrou que antes da suplementação, a média sérica de folato sanguíneo foi de $5,7 + 2,3$ ng/ml e após a suplementação houve uma elevação dos resultados para $7,2 + 2,7$ ng/ml. O estudo de Thame et al (1998) considerou as gestantes, com diagnóstico fetal de DTN, a média dos níveis séricos de folato em $5,6 + 2,0$ ng/ml. Observa-se que no presente

estudo as médias das três dosagens séricas de folato das mulheres que tiveram filhos com DTN foram de 13,3, 14,5 e 15,5 ng/ml. Esses resultados surpreendem quando comparados com as pesquisas já publicadas sobre o assunto, pois revelam níveis de AF sérico acima das médias já encontradas. As mulheres estudadas não estavam realizando suplementação com ácido fólico por ocasião da coleta da amostra, supondo-se que a alimentação possa ter influência direta sobre esses níveis elevados. Mesmo esses dados apresentarem-se elevados, o diagnóstico diferencial do folato sérico como parâmetro, mantém-se reservado, pois no momento gravídico esses valores tendem a modificar-se na gestante.

Observa-se resistência uniforme por parte dos europeus em aderirem à fortificação de alimentos com ácido fólico. Vê-se, todavia, o processo lento por parte dos órgãos responsáveis de cada governo da maioria dos países europeus estudados em investir compulsoriamente na fortificação da farinha de trigo por exemplo. Isso não impede os fabricantes de fortificarem seus alimentos, mesmo que não existam exigências governamentais para tal ação. Ressalte-se que na maioria desses países a interrupção da gravidez devido ao DTN é frequentemente indicada, o que diminui a incidência de casos nas estatísticas, mascarando o real número nessa população. Em estudo realizado nos Estados Unidos, a opção pela manutenção ou não da gravidez, nos casos de fetos acometidos por alguma anormalidade, parece estar relacionada com a perspectiva da qualidade de vida da criança, da família e o compromisso pessoal (BELL; STONEMAN, 2000).

É pertinente citar as dificuldades para se estabelecer valores de referência dietéticos para os micronutrientes, pois estes podem sofrer variações de acordo com a idade do paciente, grupo étnico, estado de saúde, tipo de gestação, idade gestacional, e ainda, é dependente da metodologia laboratorial utilizada (THAME et al, 1998). O ideal seria que cada região geográfica tivesse a sua curva de referência, dos seus alimentos específicos. E assim aproveitar-los no consumo diário para uma nutrição mais eficaz, no que tange prevenção com ácido fólico.

O Brasil está em 4º lugar em nascimentos com DTN em relação ao resto do mundo, o que é extremamente preocupante, já que somente em 2004 houve efetivamente a fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico, por decreto-lei (ANVISA – RDC nº 344). Não existem dados atuais quanto à incidência e prevalência, e permanece a discussão sobre a quantidade ideal de ácido fólico inserida nas farinhas.

Um aspecto importantíssimo é o reconhecimento dos grupos de risco. Uma medida poderia ser transformar os casos de DTN em casos de notificação obrigatória, o que acarretaria um salto importante no mapeamento real das ocorrências no país, ou seja, deveria fazer parte de uma política de saúde em nível nacional, instalando-se o acompanhamento das mulheres que já tiveram filhos com DTN com um programa de saúde efetivo, de profilaxia e de suporte.

Levando em consideração a magnitude das sequelas neurológicas nos portadores de DTN, sua alta taxa de recorrência e a ausência de tratamentos curativos, é importante que se amplie a divulgação de uma política focada na prevenção, objetiva e provavelmente mais barata do que as medidas paliativas, as quais requerem equipes e centros preparados, ainda muito incipientes, para minimizar danos psicológicos e financeiros às famílias e ao serviço de saúde. Entretanto, ainda que a prevenção primária seja reconhecida como a mais eficaz, a efetiva implementação das medidas preventivas para as DTN não têm recebido suficiente atenção e adesão.

8 CONCLUSÕES

As mulheres deste estudo apresentaram baixa escolaridade, iniciaram o PN tardiamente, e não foram orientadas quanto à suplementação adicional de ácido fólico durante a idade fértil, para prevenir recorrência;

As mulheres que tiveram filhos com DTN possuíam níveis séricos de ácido fólico dentro dos limites normais, até mesmo acima dos níveis séricos encontrados em mulheres com o mesmo perfil de outros estudos. São comparáveis às mulheres que tiveram filhos com HC (os quais neste estudo funcionaram como grupo de comparação) exceto pela taxa de gestações entre as mais jovens. As mulheres que tiveram filhos com DTN não apresentam diferença quanto ao perfil obstétrico e assistência PN em relação às que tiveram filhos com HC;

A prevenção com o uso do ácido fólico deve ser intensificada pelos vários setores da sociedade, ao grupo de risco estudado, para evitarmos assim a recorrência do defeito do tubo neural. Reduzindo a incidência nas mulheres que teriam maior chance de gerarem conceptos com essa malformação.

A suplementação pré-concepcional com AF, deve ser indicada a todas as mulheres, independente dos níveis séricos inter-concepcionais. Mesmo se a mulher não pretender ter mais filhos, tanto na incidência como na recorrência (grupo de risco), a prevenção do DTN por ácido fólico, deve ser estimulada e acompanhada, almejando garantir condições favoráveis na formação fetal.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Folic Acid for the Prevention of Neural Tube Defects. **Pediatrics**, v.104, n.2, p.325-327, 1999.

ANVISA - BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 344, de 13 de dezembro de 2002. Regulamento técnico para fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico. **Diário Oficial da União**, p. 18, 2002.

AVANCINI, C.S.; DELANI, T.C.O.; MARCOLINO, V.A. A Importância do Ácido Fólico na Prevenção da Malformação Congênita, **UNINGÁ Review**, v.4, n.2. p.37-45, 2010.

BELL, M.; STONEMAN, Z. Reactions to Prenatal Testing: reflection of religiosity and attitudes toward abortion and people with disabilities. **Am J Ment Retard**, v.105, n.1, p.1-13, 2000.

BERG, M.; VAN DIKE, D.C.; NIEBYL, J.R. et al. Folate, zinc and vitamin B-12 intake during pregnancy and postpartum. **J Am Diet Assoc**, v.101, n.2, p.242-245, 2001.

BERRY, R.J.; LI Z.; ERICKSON J.D. et al. Prevention of neural tube defects with folic acid in china. china-U.S. collaborative project for neural tube defect prevention. **N Engl J Med**, v.20, n.341, p.1485–1490, 1999.

BORRELLI, M.; MENDES, E.T.R.; JUNIOR, R.R. Prevenção de defeitos de fechamento do tubo neural pela administração de ácido fólico: desafio da saúde pública. **Arq Med ABC**, v. 30, n 1, p. 44-47, 2007.

BOTTO, L.D.; LISI, A.; ROBERT-GNANSIA, E.; ERICKSON, J.D. et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? **BMJ**, v.330, n.7491, p.330-571, 2005.

BOULET, S.L.; YANG, Q.; MAI, C.; KIRBY, R.S. National birth defects prevention network. Trends in posfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the united states. Birth defects res. **A Clin Mol Teratol**, v.82, n.7, p.527-532, 2008.

BOWER, C.; EADES, S.; PAYNE, J.; D'ANTOINE, H.; STANLEY, F. Trends in neural tube defects in western australia in indigenous and non-indigenous populations. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v.18, n.4, p.277-80, 2004a.

BOWER, C.; STANLEY, F.J. Case for mandatory fortification of food with folate in australia, for the prevention of neural tube defects. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v.70, n.11, p.842-843, 2004b.

BRASIL. Decreto-lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940. Código Penal. In: Delmanto C, Delmanto R, Delmanto Junior R, Delmanto FMA, editores. **Código Penal Comentado**. São Paulo: Renovar. p.267-271, 2002.

BRENT, R.L.; OAKLEY, G.P.; MATTISON, D.R. The unnecessary epidemic of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. **Pediatrics**, v.106, n.4, p.825-827, 2000.

BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R. Biochemical Aspects of Hematology. In Tiez Fundamentals of Clinical Chemistry, W.B. **Saunders Company**: Philadelphia, pp.724-726, 1996.

CANFIELD, M.A.; HONEIN, M.A.; YUSKIV, N. et al. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected major birth defects in the united states, 1999–2001. Birth defects res. **A Clin Mol Teratol**, v.76, n.11, p.747–756, 2006.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Neural tube defect surveillance and folic acid intervention – texas-mexico border 1993-1998. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v.49, p.1-4, 2000.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Trends in wheat-flour fortification with folic acid and iron worldwide: 2004 and 2007. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v.57, n.1, p.8-10, 2008.

CDC - Centers for Disease Control. Recommendations for the Use of Folic Acid to Reduce the Number of Cases of Spina Bifida and Other Neural Tube Defects. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep** 41(RR–14), 1992.

CHEN, L.T., RIVERA, M.A. The Costa Rican Experience: reduction of neural tube defects following food fortification programs. **Nutr Rev**, v.62, n.6, p.40-43, 2004.

CORTÉS, F.; MELLADO, C.; HERTRAMPF, E.; ALLINEDE, A.; CASTILLO, S. Frecuencia de los defectos de cierre del tubo neural en lãs maternidades públicas de santiago durante o año de 1999. **Rev Med Chil**, v.129, n.3, p.277-284. 2001.

CZEIZEL, A.E.; DUDÁS, I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptual vitamin supplementation. **N Engl J Med**, v.327, n.26, p.1832-1835, 1992.

CZEIZEL, A.E.; TÍMÁR, L.; SÁRKÖZI, A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial. **Clefts**, v.104, n.6, p.66, 1999.

DALY, L.E.; KIRKE, P.N.; MOLLOY, A.; WEIR, D.G.; SCOTT, J.M.; Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. **JAMA**, v.274, n.21, p.1698–1702, 1995.

DARBY, W.J. Some personal reflections on a half century of nutrition science: 1930s-1980s. **Annu Rev Nutr**, v.5, n.2, p.1-24, 1985.

DAVIS, B.A. et al. Folic acid absorption in women with a history of pregnancy with neural tube defect. **Am J Clin Nutr**, v.62, n.4, p.782–784, 1995.

DAWSON, E.B.; EVANS, D.R. & VAN HOOCK, J.W. Amniotic fluid b12 and folate levels associated with neural tube defects. **Am J Perinatol**, v.15, n.9, p.511–514, 1998.

DE WALS, P.; TAIROU, F.; VAN ALLEN, M.I. et al. Spina bifida before and after folic acid fortification in Canada. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v.82, n.9, p.622-626, 2008.

DEPARTMENT OF HEALTH. Folic acid and prevention of disease. report of committee on medical aspects of food and nutrition policy. **The Stationery Office**, London, 2000. (Report on Health and Social Subjects, 50).

DINIZ, D. Aborto e Inviabilidade Fetal: el debate brasileño. **Cad Saúde Pub**, v.21, n.2, p.634-639, 2005

FDA - Food and Drug Administration. Food Standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. **Fed Regist**, v.61, n.173, p.8781-8797, 1996.

FELDKAMP, M.; FRIEDRICH, M. & CAREY, J.C. Decreasing prevalence of neural tube defects in Utah, 1995 – 2000. **Teratology**, v.66, n.1, p.23–28, 2002.

FREY, L.; Hauser, W.A. Epidemiology of neural tube defects. **Epilepsia**, v.44, n.3, p.4-13, 2003.

GOH, Y.I.; BOLLANO, E.; EINARSON, T.R. KOREN, G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. **J Obstet Gynaecol**, v.28, n.8. p.680-689, 2008.

GREEN, T.; NEWTON, R. & BOURN, D. Estimated folic acid intakes from simulated fortification of the New Zealand food supply. **N Z Med J**, v.U 294, n.116, p.1168, 2003.

GRILLO, E.; SILVA, R.J.M. Defeitos de tubo neural e hidrocefalia congênita: porque conhecer as suas prevalências? **J Pediatr**, v.79, n.2, p.105-6, 2003.

GROSSE, S.D.; COLLINS J.S. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v.79, n.11, p.737-742, 2007.

HERBERT, V. The five possible causes of all nutrient deficiency: illustrated by deficiencies of vitamin b12 and folic acid. **Am J Clin Nutr**, v.2, n.1, p.69-77, 1972.

HERNANDEZ-HERRERA, R.J.; ALCALA-GALVAN, L.G.; FLORES-SANTOS, R. Prevalencia de defectos del tubo neural en 248.352 nacimientos consecutivos. **Rev Med Inst Mex Seguro Soc**, v.46, n.2, p.201-204, 2008.

HERTRAMPF, E.; CORTÉS, F. Folic acid fortification of wheat flour: Chile. **Nutr Rev**, v.62, n.6, p.44-48, 2004.

HIBBARD, B.M. The role of folic acid in pregnancy. **J Obstet Gynaecol Br Commonw**, v.71, n.1, p.529-542, 1964.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-3**: aquisição alimentar domiciliar *per capita*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2004.

IBGEa. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos alimentares. **Consumo alimentar domiciliar "per capita" anual (em Kg)**. Disponível em: <www.ibge.gov.br> Acesso em: 20 jul. 2010.

IBGEb. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamento e renda. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento>>, acesso em 07/11/10 - 20h,

IZILDA, E.T.; CLÓVIS, D.C. Níveis de ácido fólico sérico em lactentes eutróficos, alimentados com leite materno, leite de vaca ou fórmula modificada. **Rev Paul Pediatría**, v.25, n.2, p.150-155, 2007.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia básica e clínica**. 5ed. São Paulo: Guanabara Koogans, 1994, 755p.

KRISHNASWAMY, K.; MADHAVAN, N.K. Importance of folate in human nutrition. **Br J Nutr**, n.85, n.2, p.115-124, 2001.

LAURENCE, K.M.; JAMES, N.; MILLER, M.H. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to recurrence of neuraltube defects. **Br Med**, n.282, n.6275, p.1509-1511, 1981.

LIMA, H.T.; SAUNDERS, CLÁUDIA, A.; RAMALHO, A. Ingestão dietética de folato em gestantes do município do rio de janeiro. **Rev Bras Saude Mater Infant**; vol.2, n.3, p.303-311, 2002.

LIMA, J.A.; CATHARINO, R.R.; GODOY, H.T. Folatos em vegetais: importância, efeito do processamento e biodisponibilidade. **Alim Nutr**, Araraquara, v.14, n.1, p.123-129, 2003

LIMA, M.M.S.; DINIZ, C.P.; SOUZA, A.S.R.; MELO, A.S.O. et al. Ácido fólico na prevenção de gravidez acometida por morbidade fetal: aspectos atuais. **FEMINA**, v.37, n.10, 2009.

LUMLEY, J.; WATSON, L.; WATSON, M. Periconceptional Supplementation with Folate and/or Multivitamins for Preventing Neural Tube Defects (**Cochrane Review**). In: **The Cochrane Library**, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.

MABERLY, G.F.; STANLEY, F.J. Mandatory fortification of flour with folic acid: an overdue public health opportunity. the scientific benefit is clear, but translating this into practice requires advocacy. **Med J Aust**, n.183, p.342-343, 2005.

MALOUF, R., GRIMLEY E.J., AREOSA, S.A.. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Issue 4. Art. No.: CD004514. DOI: 10.1002/14651858.CD004514 – 2008.

MARCONDES E, MACHADO DVM, SETIAN N, CARRAZA FR. **Crescimento e desenvolvimento**. In: Marcondes E, editor. *Pediatria básica*. 9ª ed. Sarvier: São Paulo, 2004. p. 35-63.

MARTÍNEZ-DE VILLARREAL, L.E. et al. Efecto de la administración semanal de ácido fólico sobre los valores sanguíneos. **salud publica mex**, v.43, n.2, p.103-107, 2001.

McDONALD, S.D. et al. The prevention of congenital anomalies with periconceptional folic acid supplementation. **J Obstet Gynaecol**, Canada, v.25, n.2, p.115–121, 2003.

MEZZOMO, C.L.S.; GARCIAS, G.L.; SCLOWITZ, M.L. 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 Saude Publica**, Rio de Janeiro, v.23, n.11, p.2716-2726, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, in: Félix, T.M.; Giugliani, C.; Friedrich, C. Disponível em: <portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/acido_folico.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria de Atenção a Saúde. Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada – Manual técnico.** Brasília: Ministério da Saúde; p.158, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos -** Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Rename 2006.

MRC VITAMIN STUDY RESEARCH CROUP. Prevention of neural tube defects: results of the medical research council vitamin study. **Lancet**, v.338, n.8760, p.131-7, 1991.

NAZER, H.J.; LÓPEZ, C.J.S.; CASTILLA, E.E. ECLAMC: Estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos de tubo neural en Chile y en Latinoamérica. **Rev Med Chil**, v.129, n.5, p.531-539, 2001.

NAZER, J.; CIFUENTES, L.; AGUILA, A. et al. Efecto de la fortificación de la harina con ácido fólico sobre la evolución de las tasas de prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en los hospitales chilenos del ECLAMC. **Rev Med Chile**, n.135, n.2, p.198-204, 2007.

O'LEARY, K.O.; SHEEHY, P.J.A. Influence of folic acid-fortified foods on folate status in a folate depletion-repletion rat model. **British J Nutr**, v.85, n.4, p.441-446, 2001.

OAKLEY- JR, G.P.; BELL KN, WEBER MB. Recommendations for accelerating global action to prevent folic acid-preventable birth defects and other folate-deficiency diseases: meeting of experts on preventing folic acid-preventable neural tube defects. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v. 70, p.835–837, 2004.

OAKLEY-JR, G.P. Global prevention of all folic acid-preventable spina bifida and anencephaly by 2010. **Community Genet**, v.5, n.1, p.70 -77, 2002.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Anemias Nutricionales:** Informe de um Grupo de Expertos de la OMS. Ginebra; 1972. (Série de Informes Técnicos, 503).

OMIM, On Line Mendelian Inheritance in Man, Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM NUMBERS: # 601634 e # 601635. Disponível na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>. Acessado em 01/03/2011.

PACHECO, S.S.; SOUZA, A.I.; VIDAL, S.A.; GUERRA, G.L.; FILHO, M.B.; BAPTISTA, E.V. *et al.* 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: 2000-2004. **Rev Bras Saude Mater Infant**, v.6, n.1, p.35-42, 2006.

PARODI, P.W. Cow's milk folate binding protein: its role in folate nutrition. **Austr J Dairy Techn**, v.52, n.2, p.109-118, 1997.

PENCHASZADEH V.B. Genetic services in Latin America. **Community Genet**, v.7, n. 2, p.65-9, 2004.

PERALTA, C.F.A. Prevenção dos defeitos de fechamento do tubo neural. **Rev Ass Med Brasil**, v.47, n.4, p.269-295, 2001.

PERSAD, V.L.; Van Den HOF, M.C.; DUBÉ, J.M. Incidence of open neural tube defects in nova scotia after folic acid fortification. **CMAJ**, n.167, n.3, p.241-245, 2002.

RAY, J.G.; MEIER, C.; VERMEULEN, M.J.; BOSS, S.; WYATT, P.R.; COLE, D.E. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in canada. **Lancet**, n.360, n.9350, p.2047-2048, 2002.

RAY, J.G.; SINGH, G.; BURROWS, R.F. Evidence for suboptimal use of periconceptual folic acid supplements globally. **BJOG**, v.111, n.5, p.399-408, 2004.

RAYBURN, W.F.; STANLEY, J.R.; GARRETT, M.E. Periconceptual folate intake and neural tube defects. **J Am Coll Nutr**, v.15, n.2, p.121-125, 1996.

RICHTER, B.; STEGMANN, K.; ROPER, B.; BODDEKER, I. et al. Interaction of folate and homocysteine pathway genotypes evaluated in susceptibility to neural tube defects (NTD) in a german population. **J Hum Genet**, v.46, n.3, p.105-109, 2001.

SANTOS, L.M.P.; PEREIRA, M.Z. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. **Cad Saúde Pública**, v.23, n.1, p.17-24, 2007.

SCHOLL, T.O.; JOHNSON, W.G. Folic Acid: influence on the outcome of pregnancy. **Am J Clin Nutr**, v.71, n.5, p.1295-1303, 2000.

SCHORAH C.J. & SMITHELLS R.W. Maternal vitamin nutrition and malformation of the neural tube. **Nutr Res Rev**, v.4, n.101, p.33-49, 1991.

SCOTT, J. et al. The role of folate in the prevention of neural-tube defects. *proceed.* **Nutr Societ**, v.53, n.3, p.631-636, 1994.

SCOTT, J.; RÉBEILLE, F.; FLETCHER, J. Review: folic acid and folates: the feasibility for nutritional enhancement in plant foods. **J Sci Food Agric**, v.80, n.7, p. 795-824, 2000.

SMITHELLS, R.W.; SHEPPARD, S.; SCHORAH, C. Possible prevention of neural tube defects by penconceptual vitamin supplementation. **Lancet**, v.1, n.8164, p.339-340, 1980.

STEVENSON, R.E.; ALLEN, W.P.; PAI, G.S. THOMPSON, S. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. **Pediatrics**; v.106, n.4, p.677-683, 2000.

THAME, G. et al. A.F. Folato, vitamina b12 e ferritina sérica e defeitos do tubo neural. **Rev Bra Ginecol Obstet**, v.20, n.8, p.449-453, 1998.

TRUMBO, P.R. et al. Dietary reference intakes: revised nutritional equivalents for folate, vitamin e and provitamin a carotenoids. **J Food Comp Anal**, v.16, n.3, p. 379-382, 2003.

VANNUCCHI, H.; JORDÃO, JR A.A. **Vitaminas hidrossolúveis**. In: Dutra-de-Oliveira, JE, Marchini JS . Ciências Nutricionais. Sarvier: São Paulo, 1998. p.191-207.

VENÂNCIO, L.S.; BURINI, R.C.; YOSHIDA, W.B. Tratamento dietético da hiper-homocisteinemia na doença arterial periférica. **J Vasc Bras.**, v. 9, n.1, p. 28-41, 2010.

WALD, N.J.; Law, M.R.; Morris, J.K. Quantifying the effect of folic acid. **Lancet**, v.358, n.9298, p.2069-2073, 2001.

WHO - World Health Organization. **World atlas of birth defects (2003)**. <<http://www.who.int/genomics/publications/en/>>. Acesso em: 20 jun . 2010.

WHO. **Preventing and Controlling Iron Deficiency Anemia Through Primary Care**. Genebra, 1989.

WILLD, J. et al. Investigation of folate intake and metabolism in women who have had two pregnancies complicated by neural tube defects. **Brit. J. Obstet Gynecol**, v.101, n.3, p.197-202, 1994.

WILLS, L. Treatment of 'pernicious anaemia of pregnancy' and 'tropical anaemia' with special reference to yeast extract as curative agent. **Br Med J**, v.1, n.3676, p.1059-1064, 1931.

WILSON, R.D.; JOHNSON, J.A.; WYATT, P. et al. Committee of the society of obstetricians and gynaecologists of canada and the motherrisk program. pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. **J Obs et Gynaecol**, Canada, v.29, n.12, p.1003-1026, 2007.

YANG, J.; CARMICHAEL, S.L.; CANFIELD, M. National birth defects prevention study. socioeconomic status in relation to selected birth defects in a large multicentered us case-control study. **Am J Epidemiol**, v.167, n.2, p.145-54, 2008.

APÊNDICE A – ENTREVISTA À MULHER (MÃE) DAS CRISANÇAS COM DTN



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA



Pesquisa

ÁCIDO FÓLICO NAS MÃES COM FILHOS PORTADORES DE DEFEITO DO FECHAMENTO DO TUBO NEURAL

Autor: Jesus Henrique Nicola Pereira
Orientador: Profº Drº. Rosana Cipoloti

Telefone de contato: 91951010/32321031
E-mail: jesusaracaju@hotmail.com

<p>1) Data da Coleta dos dados</p> <p>____/____/____</p> <p>Procedência _____</p> <p>Nº Prontuário e/ou telefone</p> <p>_____</p> <p>4) Idade da mãe quando engravidou</p> <p>_____</p>	<p>2) Nome da Mãe</p> <p>_____</p> <p>3) Nome do Filho(a)</p> <p>_____</p> <p>5) Realizou pré-natal</p> <p><input type="radio"/> Não</p> <p><input type="radio"/> Sim, a partir de que mês</p> <p><input type="checkbox"/> 1º <input type="checkbox"/> 2º <input type="checkbox"/> 3º <input type="checkbox"/> 4º <input type="checkbox"/> 5º</p> <p><input type="checkbox"/> 6º <input type="checkbox"/> 7º <input type="checkbox"/> 8º <input type="checkbox"/> 9º</p>
<p>6) Nº de consultas pré-natal</p> <p><input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> >6</p>	<p>7) Idade/prematuridade da criança</p> <p><input type="checkbox"/> <38 sem <input type="checkbox"/> entre 38 e 40 sem</p> <p><input type="checkbox"/> >40 sem</p>
<p>8) Peso ao nascer</p> <p><input type="checkbox"/> Menor 2Kg <input type="checkbox"/> entre 2Kg a 2.5Kg</p> <p><input type="checkbox"/> entre 2.5Kg e 3Kg <input type="checkbox"/> entre 3Kg e 3.5Kg</p> <p><input type="checkbox"/> entre 3.5Kg e 4Kg <input type="checkbox"/> Maior 4Kg</p>	<p>9) Diagnóstico DTN/Hidrocefalia</p> <p><input type="radio"/> Encefalocele</p> <p><input type="radio"/> Meningocele</p> <p><input type="radio"/> Mielomeningocele</p> <p><input type="radio"/> Hidrocefalia</p> <p><input type="radio"/> Anencefalia</p>

10) Recebeu orientação quanto ao uso do ácido fólico?

- Não
- Sim, de quem? _____

11) Conhece algum alimento que possua ácido fólico?

- Não
- Sim, qual? _____

12) Existe alguém na família que tenha apresentado diagnóstico DTN e/ou Hidrocefalia?

- Não
- Sim, quem? _____

13) Renda familiar/salário mínimo:

- Até 1 + 1 a 2 + 2 a 3 + 3 a 5
- + 5 a 10 + 10 a 20 + 20

14) Fez suplemento com ácido fólico?

- Não
- Sim, a partir de que mês
- Antes da gestação
- 1º 2º 3º 4º 5º
- 6º 7º 8º 9º

15) Grau de escolaridade

- Analfabetismo Ensino Fundamental Incompleto
- Ensino Fundamental Completo
- Ensino médio Incompleto
- Ensino Médio Completo
- Ensino Superior Incompleto
- Ensino Superior Completo

16) Apresentou anemia durante a gestação?

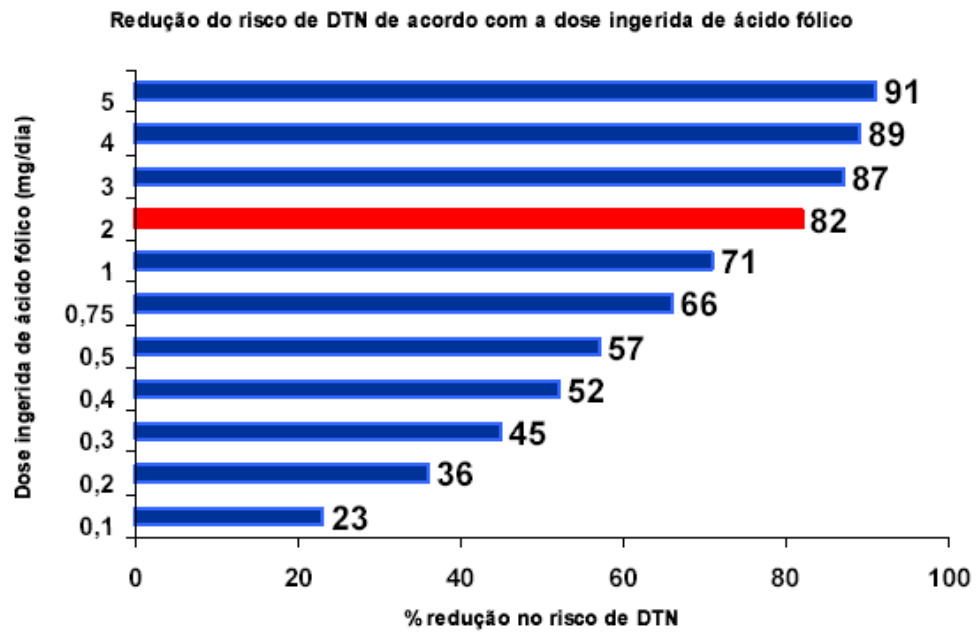
- Não
- Sim, em que mês?
- Antes da gestação
- Mês gestacional 1º 2º 3º 4º 5º 6º 7º 8º 9º

17) Alguma síndrome e/ou mal-formação associada?

- Não
- Sim, qual? _____

Observações

ANEXO A – FIGURA (GRÁFICO) RELACIONANDO O CONSUMO DIÁRIO DE ÁCIDO FÓLICO E % DA REDUÇÃO DO RISCO DE DTN (WALD et al, 2001)



ANEXO B – NÚMERO DE NASCIMENTOS COM DTN X CONCENTRAÇÃO PASMÁTICA DE FOLATO (WALD et al, 2001)

