

# INFLUÊNCIA DA FORTIFICAÇÃO DE FARINÁCEOS COM ÁCIDO FÓLICO NA INCIDÊNCIA DOS DEFEITOS DO TUBO NEURAL

FOLIC ACID FLOUR FORTIFICATION INFLUENCE WITH FOLIC ACID ON NEURAL TUBE DEFECTS INCIDENCE

Paula Tâmara Vieira Teixeira<sup>1</sup>, Alexsandro Ferreira dos Santos<sup>2</sup>, Karina Azevedo Ramos<sup>3</sup>, Rosângela Maria Lopes de Sousa<sup>4</sup>, Maria Bethânia da Costa Chein<sup>5</sup>, Helma Jane Ferreira Veloso<sup>6</sup>

## Resumo

**Introdução:** Conhece-se o fator protetor do ácido fólico (AF) contra os defeitos do tubo neural (TN). **Objetivo:** avaliar a repercussão da fortificação das farinhas de trigo e de milho com AF para a evolução da incidência dos defeitos do tubo neural. **Método:** estudo de série histórica com nascidos vivos no município de São Luís (MA), entre 2000 a 2008 com variáveis obtidas de dados secundários do DATASUS. Os defeitos do fechamento no TN foram classificados pelo Código Internacional de Doenças. As incidências do agravo foram obtidas nos períodos anterior e posterior à obrigatoriedade da fortificação alimentar com AF no Brasil. Analisou-se a tendência temporal das incidências anuais (gráfico linear e teste do Qui-quadrado). Adotou-se como estatisticamente significativo o valor de alfa < 5%. **Resultados:** Dos 168.138 nascimentos, foram registrados 166 casos, sendo que 50,6% foram de anencefalia. A incidência dos defeitos do fechamento do TN no período pré e pós fortificação, respectivamente, foram de 0,89/1000 a 1,11/1000 nascimentos. Não houve redução estatisticamente significativa no período posterior à fortificação com AF, o achado pode estar relacionado com a baixa qualidade dos dados obtidos, uma vez que no Brasil este tipo de informação ainda é muito negligenciada. **Conclusão:** Apesar dos resultados encontrados, não se pode descartar o benefício da utilização do AF na prevenção desta malformação. São necessários mais estudos avaliando o consumo dos alimentos fortificados com AF para analisar a evolução dos defeitos do fechamento do tubo neural.

**Palavras-chave:** Alimentos fortificados. Ácido fólico. Tubo neural.

## Abstract

**Introduction:** The folic acid (FA) protective factor against neural tube (NT) defects is already known. **Objective:** to assess FA wheat and maize flour fortification repercussion on neural tube defects incidence development. **Methods:** historical series study with births in São Luís, Maranhão, Brazil, between 2000 and 2008, whose data were obtained from DATASUS database vital statistics. NT closing defects were classified according to the International Code of Diseases. Grievance incidences were obtained from FA mandatory food fortification previous and subsequent periods in Brazil. Annual incidences temporal trend (linear graph and Qui-square test) was analyzed. Associations whose alpha was of less than 5% were considered statistically significant. **Results:** From 168,138 births, 166 cases were recorded, most of which had Anencephaly (50.6%). NT closing defects incidence in the pre - and post - FA fortification periods were of 0.89 / 1,000 to 1.11 per 1000 births, respectively. There was not statistically significant reduction in the period after FA fortification, and this result may be related to the low data quality, considering that this type of information is still largely neglected in Brazil. **Conclusion:** Despite these results, it is not possible to dismiss FA use benefit to prevent this malformation. Further studies are needed to evaluate foods fortified with FA consumption, in order to analyze NT closing defects development.

**Keywords:** Fortified food. Folic acid. Neural tube.

## Introdução

Os Defeitos do Fechamento do Tubo Neural (DFTN) são alterações congênitas que ocorrem no tubo neural embrionário, que é a estrutura primitiva que dará origem ao cérebro e à medula espinhal. Os DFTN ocorrem geralmente na quarta semana após a concepção<sup>1</sup>.

Os DFTN ainda não estão totalmente elucidados, porém a sua ocorrência está associada a fatores genéticos, sendo que os genes mais estudados são aqueles relacionados com o metabolismo do ácido fólico (AF), como o 5,10 metileno-tetra-hidrofolato-redutase<sup>2</sup>. As principais malformações associadas com os DFTN são a anencefalia, espinha bífida (Meningocele e mielome-

ningocele), estas duas representando 95% dos casos e encefalocele representando 5% das ocorrências<sup>3,5</sup>.

A prevalência dos DFTN varia em relação à época e à região, porém sabe-se que sua ocorrência na América Latina varia em torno de 1,5/1000 nascidos vivos, sendo constituído por 0,8 de espinha bífida, 0,4 de anencefalia e 0,3 de encefalocele<sup>1</sup>. No Brasil ainda são poucos os estudos sobre a prevalência dos DFTN, mas dados existentes mostram taxas variando de 0,83/1000 a 1,87/1000 nascimentos<sup>6</sup>.

É importante ressaltar que em locais onde a prevalência é elevada, existe uma diferença significativa entre classes sociais e, quanto menor o nível socioeconômico, maior a prevalência dos DFTN<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Nutricionista Universidade CEUMA.

<sup>2</sup> Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto e da Criança da Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

<sup>3</sup> Nutricionista Faculdade Santa Terezinha - CEST.

<sup>4</sup> Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

<sup>5</sup> Docente do Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto e da Criança da Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

<sup>6</sup> Docente do curso de Nutrição da Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

Contato: Alexsandro Ferreira dos Santos. E-mail: fs\_alexsandro@yahoo.com.br

Há uma considerável variabilidade nas estimativas de prevalência, devido aos métodos existentes para registro dessas anomalias, que podem incluir ou não a interrupções de gestações de fetos com DFTN<sup>1</sup>.

Além da herança genética, diversos fatores ambientais parecem também envolvidos na origem dos DFTN. A ingestão inadequada de AF durante a gestação parece ser um fator que contribui para o evento e esta vitamina hidrossolúvel aparece na literatura como principal fator de proteção contra esta anomalia<sup>7</sup>.

Diversos fármacos utilizados durante a gravidez possuem efeitos potencialmente nocivos na absorção e metabolismo do ácido fólico, tais como, anticonvulsivantes, agentes anestésicos, antibióticos e anticancerígenos, contribuindo de forma significativa para a incidência dos DFTN e outros defeitos congênitos<sup>8</sup>.

O AF apresenta um papel fundamental no processo de multiplicação celular, na síntese de hemoglobina e de proteínas estruturais. Na gestação atua diretamente no aumento do volume das células do miométrio gravídico e do crescimento da placenta e do feto, consequentemente há a necessidade de um suprimento adequado de folato neste período. Portanto a suplementação de AF na gestação deve ser iniciada antes da concepção para garantir reservas adequadas desse nutriente<sup>5</sup>.

Para a prevenção primária, preconiza-se a ingestão diária de 0,4 mg para mulheres em idade fértil e de 4000mg para prevenção de recorrência, em mulheres que tiveram em gestações anteriores fetos portadores de DFTN<sup>9,10</sup>.

Contudo uma oferta adequada dessa vitamina, mediante a suplementação na fase pré-gestacional tem mostrado cobertura limitada e pouca efetividade. Principalmente nos casos de gestações não planejadas e complicadas, a absorção do suplemento tende a ser baixa, especialmente em mulheres de baixo poder aquisitivo<sup>9</sup>. Tal fato foi confirmado pelo relatório apresentado pela OMS, em 2003, que colocou o Brasil no quinto lugar no ranking de países com elevadas taxas de anencefalia e espinha bífida<sup>7</sup>.

Aproximadamente 40 países, sendo uma parcela significativa da América do Sul, adotaram a fortificação das farinhas de cereais com AF<sup>6,11</sup>. No Brasil, após consulta pública, foi regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a RDC n° 344, de dezembro de 2002, que a partir de junho de 2004, todos os fabricantes de farinhas de trigo e de milho teriam que adicionar em cada 100g dos seus produtos, 0,15 mg de ácido fólico para diminuição da prevalência dos DFTN<sup>12</sup>.

Adotou-se como hipótese alternativa que a incidência de DFTN seria maior no período anterior a obrigação da fortificação de farináceos com ácido fólico. Portanto, o presente estudo objetiva avaliar a repercussão da fortificação das farinhas de trigo e de milho com ácido fólico para a evolução da incidência dos defeitos do tubo neural.

## Método

Estudo de série histórica com nascidos-vivos no município de São Luís (MA). Foram estudados 168.138 nascidos vivos no período de 2000 a 2008, cujas mães residiam no município de São Luís (MA). Os dados analisados foram secundários e coletados do Sistema

Nacional de Nascidos Vivos (SINASC), a partir das estatísticas vitais do DATASUS.

Os DFTN foram definidos de acordo com o Código Internacional de Doenças (CID-10), correspondentes e agrupadas em anencefalia (Q00.0), encefalocele (Q01) de qualquer tipo (01.0 / 01.1 / 01.2 / 01.8 / 01.9) e espinha bífida (Q05) de qualquer tipo (05.0 / 05.1 / 05.2 / 05.3 / 05.4 / 05.5 / 05.6 / 05.7 / 05.8 / 05.9 / 76.0). Foram estimadas as incidências dos tipos de DFTN para verificar qual seria a anomalia mais frequente. O cálculo da incidência consistiu no número de nascidos vivos acometido pela patologia sob o número de nascidos vivos e multiplicado por mil resultando na taxa de DFTN. As taxas de cada tipo de DFTN foram obtidas utilizando o número total de casos de DFTN no denominador e no numerador o número do tipo de DFTN multiplicando por mil. As incidências dos DFTN foram obtidas nos períodos anterior (2000 a 2004) e posterior (2005 a 2008) à obrigatoriedade da fortificação alimentar implementada pela ANVISA e foram comparadas utilizando o teste do Qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ).

Vale salientar que o DATASUS ainda não disponibiliza os dados dos anos de 2009 e 2010, portanto, os dados mais atuais são os de 2008. Com relação aos aspectos éticos, o estudo utilizou dados públicos na rede mundial de computadores (internet).

Ilustrou-se a tendência temporal das incidências anuais por meio do gráfico linear.

Adotou-se um nível de significância de 0,05. Os softwares utilizados foram Microsoft® Excel® 2007 e o Stata®, Versão 12.0.

## Resultados

De 2000 a 2008 foram registrados 166 casos, sendo a anencefalia a anomalia mais relatada (50,6%), seguida da espinha bífida (30,1%) e encefalocele (19,2%) (Tabela 1).

**Tabela 1-** Distribuição das categorias dos Defeitos do Fechamento do Tubo Neural e suas respectivas porcentagens. São Luís, Maranhão, 2014.

|                | n          | %*           |
|----------------|------------|--------------|
| Anencefalia    | 84         | 50,6         |
| Espinha Bífida | 50         | 30,1         |
| Encefalocele   | 32         | 19,2         |
| <b>Total</b>   | <b>166</b> | <b>100,0</b> |

\*O cálculo foi realizado utilizando o Defeitos do Fechamento do Tubo Neural no denominador para estimar a porcentagem de cada categoria da anomalia.

De 2000 a 2004, período anterior a fortificação alimentar com ácido fólico a incidência foi de 0,89/1000 nascimentos, enquanto que no período posterior a fortificação alimentar, 2005 a 2008, a incidência foi de 1,11/1000 nascidos vivos (Tabela 2).

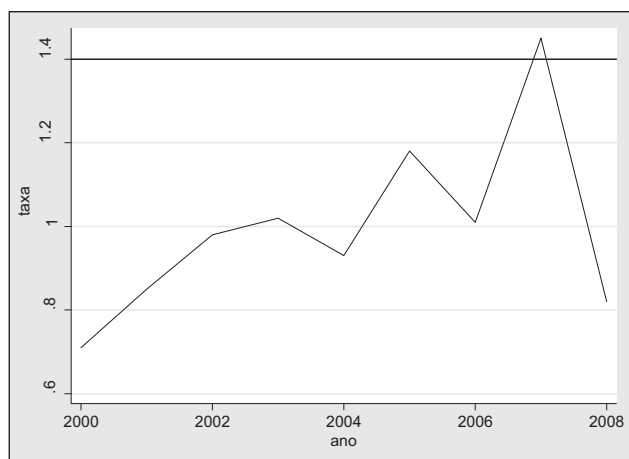
**Tabela 2 -** Distribuição dos nascidos vivos com defeitos do tubo neural e incidência no período pré e pós- fortificação alimentar com ácido fólico. São Luís, Maranhão, 2014.

| Ano       | Nascidos Vivos | n  | n/1000 |
|-----------|----------------|----|--------|
| 2000-2004 | 96361          | 86 | 0,89*  |
| 2005-2008 | 71777          | 80 | 1,11*  |

\*Qui-quadrado = 2,05; p = 0,152

Não foi observada redução estatisticamente significativa dos DFTN ( $X^2 = 2.05$ ;  $p = 0,152$ ). Apesar dos resultados, vários estudos evidenciam a importância do ácido fólico no combate a essas anomalias, apesar do seu mecanismo de atuação ainda ser pouco compreendido.

O gráfico linear de tendência temporal mostrou que de 2000 a 2002 houve um acentuado aumento no número de casos, 2002 a 2003 houve um discreto aumento, de 2003 a 2004 houve uma queda, tornando a subir em meados de 2005, sofrendo uma queda em 2006 e tendo o pico máximo de elevação em 2007 (Figura 1).



**Figura 1** - Tendência temporal das taxas anuais dos Defeitos do Fechamento do Tubo Neural - DFTN. São Luís, Maranhão, 2014.

## Discussão

Quanto ao tipo de DFTN, foi encontrado nesse estudo um padrão diferente do observado na literatura. O achado foi de anencefalia, pois em outros estudos predomina a espinha bífida como a anomalia mais frequente<sup>1,13</sup>.

Embora não tenha sido significativo, foi observado um aumento da incidência dos DFTN no município de São Luís (MA), no período de pós-fortificação em comparação com o período anterior a fortificação alimentar.

A incidência de DFTN encontrada no município de São Luís (MA), foi similar a descrita na maioria dos estudos anteriores no Brasil, em que as taxas variam de 0,83 a 1,87 nascimentos<sup>14</sup>.

A prevalência de DFTN é bastante variável, dependendo da região geográfica e étnica (por exemplo, Irlanda e México destacam-se com elevadas taxas) pode variar entre 1 e 10 por mil nascimentos, tornando-os uma das malformações congênicas mais frequentes<sup>15</sup>. No período de 1967 a 1995, a incidência observada pelo Estudo Colaborativo Latino Americano (ECLAMC) sobre 4 milhões de nascimentos na América Latina, foi de 1,5/1000 nascimentos<sup>16</sup>. Podendo existir ainda a possibilidade dessas frequências estarem subestimadas quando é levado em consideração que muitas gestações são naturalmente ou deliberadamente interrompidas<sup>1</sup>.

Dados do ECLAMC também evidenciaram que nos países em desenvolvimento, a gravidez não plane-

jada aparece como um fator de risco para malformações congênicas<sup>14</sup>.

A simples ingestão de folato em níveis adequados no momento da concepção, segundo estudos reduz em até 70% o risco de DFTN, haja vista, que o fechamento do tubo neural ocorre até o 28º dia pós-concepção<sup>3,17</sup>.

Segundo Pedrosa *et al.*,<sup>18</sup> em estudo sobre banco de dados, afirmou que o aumento da incidência dos DFTN no período pós fortificação pode estar relacionado à dificuldade de cobertura, à baixa qualidade dos dados disponibilizados e a falta de mão de obra qualificada para o correto cadastramento dos dados no SINASC.

A fortificação alimentar ainda não permite a suspensão da suplementação. Mulheres com ingestão exclusiva de alimentos fortificados apresentam taxas elevadas do folato eritrocitário, no entanto, a redução de DTN foi de 19%, inferior à detectada no grupo suplementado (50%). Portanto, mesmo em população que utilize alimentos enriquecidos, mantém-se a recomendação de suplementação com 0,4 mg/dia de AF<sup>11</sup>.

Os dados da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF 2002-2003) permitem avaliar em parte esta questão; para os produtos farináceos encontrados com frequência na POF (fubá, creme e flocos de milho, farinha de trigo, massas, panificados e biscoitos) a disponibilidade média diária domiciliar foi de 106,1g. Isto permitiria um aporte adicional de ácido fólico de 0,16mg/dia, levando em conta o nível de fortificação regulamentada. Contudo, há um alerta para variações regionais: no Sul a aquisição domiciliar média de farinhas e derivados foi de 144g/dia contribuindo em tese, com 0,217mg de ácido fólico. Em contraste com o Norte e Centro- Oeste a aquisição beirou as 70g/dia a oferta de folato não passaria de 0,1mg<sup>19,7</sup>. 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<sup>19</sup>.

Para Arguello e Solis<sup>13</sup>, apesar das evidências de que houve diminuição desses defeitos é de suma importância o registro adequado dessas malformações congênicas e também a utilização de recursos laboratoriais para determinar níveis plasmáticos de AF.

Estudo realizado em Cuba com 5 mg/dia de AF isolado, demonstrou uma taxa de recorrência passando de 3,5% para 0%. Outras pesquisas demonstraram evidência de diminuição da ocorrência DFTN que varia entre 35% a 75%<sup>15</sup>.

Na Costa Rica, três anos após o início da obrigatoriedade da fortificação alimentar com AF, houve uma redução de 58% dos casos de DFTN e de 71% da mortalidade infantil por esta causa entre os anos de 2007 e 2009<sup>13</sup>.

Estudo conduzido por Fujimori *et al.*,<sup>1</sup> evidenciou redução na maior parte dos municípios paulistas após fortificação dos farináceos com ferro e ácido fólico, porém este mesmo trabalho que alguns municípios da região oeste do estado não apresentaram redução significativa. Apesar de algumas divergências estima-se que no Brasil anualmente cerca de 1.500 novos casos de DFTN são prevenidos<sup>20</sup>.

É importante salientar o tempo que a lei efetivamente começou a vigorar, pois a regulamentação da adição de ácido fólico as farinhas de trigo e de milho

não impede que os produtos fabricados antes da fortificação continuem sendo comercializados<sup>21</sup>.

Outra possibilidade para a não redução dos DFTN seria o período estudado que pode não ter sido suficiente para avaliar o benefício da fortificação alimentar com ácido fólico, embora a literatura relate diminuição da ocorrência em períodos menores a dois anos.

Apesar do aumento da ocorrência dos defeitos do tubo neural, o presente estudo não descarta a possibilidade dessa medida de prevenção primária ter bene-

ficiado a população do município de São Luís (MA). São necessários mais estudos avaliando o consumo dos alimentos fortificados, avaliar por um período maior a evolução dos Defeitos do Tubo Neural, conscientizar as mulheres em idade fértil que possuem desejo em engravidar de iniciarem a suplementação com ácido fólico pelo menos três meses antes da concepção e que o registro desses dados no SINASC, possa está refletindo com fidedignidade o número de casos de DFTN.

## Referências

1. Fujimori E, Baldino CF, Sato ACS, Borges ALV, Gomes MN. Prevalência e distribuição espacial de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo, Brasil, antes e após farinhas com ácido fólico. *Cad. Saúde Pública*, 2013; 29(1): 145-154.
2. Barua S, Kuizon S, Junaid MA. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. *J Biomed Sci*, 2014; 21(77): 1-9.
3. Stanley FJ, Bower C. Folate and neural tube defects-the influence of Smithells et al. on research and policy in the Antipodes. *Int J Epidemiol*, 2011; 40(5): 1159-1160.
4. Britto JC, Cançado R, Shinohara EMG. Concentrations of blood folate in Brazilian studies prior to and after fortification of wheat and cornmeal (maize flour) with folic acid: a review. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2014; 36(4): 275-286.
5. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). Recomendação sobre a suplementação periconcepcional de ácido fólico na prevenção de defeitos de fechamento do tubo neural (Anencefalia e outros defeitos abertos do tubo neural). Rio de Janeiro, 2012.
6. Uehara SK, Rosa G. Associação do ácido fólico com alterações patológicas e estratégias para sua prevenção: uma visão crítica. *Rev. de Nutrição*, 2010; 23(5): 881-894.
7. Dantas JA, Diniz AS, Arruda IKG. Consumo alimentar e concentrações intra-eritrocitárias de folato em mulheres do Recife, nordeste do Brasil. *Arch Latinoam Nutr*, 2010; 60(3): 227-234.
8. Meethal SV, Hogan KJ, Mayanil CS, Iskandar BJ. Folate and epigenetic mechanisms in neural tube development and defects. *Childs Nerv Syst*, 2013; 29(1): 1427-1433.
9. Rabovskaja V, Parkinson B, Goodall S. The cost-effectiveness of mandatory folic acid fortification in Australia. *J Nutr*, 2013; 143(1): 59-66.
10. Alberto MVL, Gados ACR, Miglino MA, Santos JM. Anencefalia: causas de uma malformação congênita. *Rev Neurocienc*, 2010; 18(2): 244-248.
11. Cabral ACV, Cabral MA, Brandão AHF. Prevenção dos defeitos do tubo neural com o uso periconcepcional do ácido fólico. *Rev Med Minas Gerais*, 2011; (21)2: 186-189.
12. BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC n. 344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova: Regulamento técnico para fortificação das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico. <http://e-legis.anvisa.gov.br/leiref/public/showAct.php?id=1679>. (Acesso em 29/03/2010).
13. Arguello MPB, Solís LMU. Impacto de la fortificación de alimentos con ácido fólico en los defectos del tubo neural en Costa Rica. *Rev Panam Salud Publica*, 2011; 30(1).
14. Gaiva MAM, Corrêa ER, Santo EARE. Perfil clínico-epidemiológico de crianças e adolescentes que vivem e convivem com espinha bífida. *Rev Bras Cresc Desenv Hum*, 2011; 21(1): 99-110.
15. Imbard A, Benoist JF, Blom HJ. Neural Tube Defects, Folic Acid and Methylation. *Int. J Environ Res Public Health*, 2013; 10: 4352-4389.
16. Nazer HJ, Lopez CJ, Castilla E. Estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos de tubo neural en Chile y en Latinoamérica. *Rev Med Chile*, 2001; 129: 531-9.
17. Telles JAB, Cunha AC, Orsolin R. Defeito do fechamento do tubo neural: a experiência do serviço de medicina fetal do HMIPV. *Revista da AMRIGS*, 2010; 54 (3): 306-310.
18. Pedrosa LDCO, Sarinho SW, Ordonha MAR. Óbitos neonatais: por que e como informar? *Rev Bras Saude Mater Infant*, 2005; 5(4): 411-418.
19. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003: aquisição alimentar de domiciliar *per capita*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2004.
20. Camelo JL. La fortificación de harinas con ácido fólico reduce la recuencia de los defectos del tubo neural en Sudamérica. *BAG J Basic Appl Genet*, 2010; 21(2).
21. 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)4: 565-571.