



ISSN: 2230-9926

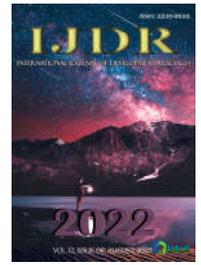
Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 08, pp. 57958-57961, August, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.25057.08.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## INCIDÊNCIA DE DEFEITOS DE FECHAMENTO DE TUBO NEURAL NO BRASIL

Daniela Cavalcanti e Silva Novais Carvalho<sup>1</sup>, Luiz Vinicius de Alcantara Sousa<sup>1</sup>, Bianca Bianco<sup>1</sup>, Rachel de Sá Barreto Luna Callou Cruz<sup>2,\*</sup>, Dayanne Rakelly de Oliveira<sup>2</sup>, Caio Parente Barbosa<sup>1</sup> and Denise Maria Christofolini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Universitário FMABC, Santo André-SP, Brasil

<sup>2</sup> Universidade Regional do Cariri-URCA, Crato-CE, Brasil

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 17<sup>th</sup> June, 2022  
Received in revised form  
28<sup>th</sup> June, 2022  
Accepted 29<sup>th</sup> July, 2022  
Published online 17<sup>th</sup> August, 2022

#### Key Words:

Neural Tube Defects,  
Fortified Foods, Folic acid,  
Maternal and Child Health.

#### \*Corresponding author:

Rachel de Sá Barreto Luna Callou Cruz

### ABSTRACT

**Objective:** to analyze the incidence of neural tube closure defects by Brazilian states and regions before and after the mandatory supplementation of folic acid to flour. **Methods:** public data available for access in the DATASUS SINASC database were used, corresponding to the period between 1999 and 2016, and 2002 was the start date of supplementation, in relation to the incidence of spina bifida in live births in the national territory. **Results:** It was observed that even after supplementing wheat and corn with folic acid, there was a slight increase in the number of cases of Espinha Bífida recorded in 7 Brazilian states and in the Federal District. In other states the number of cases has not changed. **Conclusion:** In the analyzed periods, the addition of folic acid to farinaceous products did not reduce the incidence of NTD in the national territory. It is suggested that the reduction in NTD numbers does not depend exclusively on dietary supplementation with folic acid, in view of the increase in the number of cases of spina bifida, albeit discreetly in several Brazilian states, and the need for public policies that reinforce the importance of including foods rich in folic acid and folate in the diet.

Copyright © 2022, Daniela Cavalcanti e Silva Novais Carvalho et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Daniela Cavalcanti e Silva Novais Carvalho, Luiz Vinicius de Alcantara Sousa, Bianca Bianco et al. "Incidência de defeitos de fechamento de tubo neural no Brasil", *International Journal of Development Research*, 12, (08), 57958-57961.

## INTRODUÇÃO

Define-se por tubo neural a estrutura embrionária do Sistema Nervoso Central (SNC) que posteriormente diferencia-se em encéfalo e medula espinhal, modulado por mecanismos moleculares e fatores extrínsecos<sup>1</sup>. O fechamento incompleto ou defeituoso do tubo neural implicará em malformações congênitas do SNC (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2015; Santos, 2016). Os defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) provocam doenças que causam graves sequelas e morte, sendo em sua maioria as formas cranianas, que causam a anencefalia, e encefalocele, e as formas caudais, provocando a espinha bífida (EB) (Santos, 2016; Figueiredo, 2019; Secretaria de Ciência, 2018). A prevalência dos DFTN a nível global é de 0,3-199,4/10.000, com destaque para a Turquia e Reino Unido que registram maiores números de casos. No mundo, atualmente, cerca de 300.000 recém-nascidos (RN) nascem com algum tipo de DFTN (Zaganjor, 2016). No Brasil, a prevalência de todos os DFTN observada no período entre 2005 e 2007 foi de 24,3 por 10.000 nascimentos (Secretaria de Ciência, 2018). A etiologia de tais patologias está associada a fatores genéticos, bem como a influências ambientais (Pereira-Mata, 2018; Pelizzari et al., 2015). As condições maternas como: *diabetes mellitus*, obesidade, hipertermia, a baixa

ingesta de ácido fólico, uso de fármacos antipilépticos e antagonistas de folato, são consideradas contribuintes para ocorrência dos defeitos, principalmente a deficiência do ácido fólico (forma sintética) ou folato (forma natural) (Pereira-Mata et al., 2018; Silva, 2018). O folato está presente em fontes alimentares como a gema do ovo, fígado, leite e frutas cítricas (Hsu, 2020). Pertence à família de vitaminas do complexo B, e tem papel fundamental no que se refere à formação de Ácido Ribonucleico (RNA) e Ácido Desoxirribonucleico (DNA), e para a síntese proteica. Deste modo, fica claro que o seu baixo teor no organismo materno, pode implicar em maiores chances de alterações cromossômicas e defeitos na formação do tubo neural (Fujimori, 2013; Santos, 2015; Albiero, 2016; Dutra, 2017). No Brasil, a fortificação dos alimentos foi ordenada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no ano de 2002, onde determinou-se que a cada 100g de farinha de trigo e de milho haveria um acréscimo de 4,2mg de ferro e 150ug de ácido fólico (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002). O objetivo da mudança foi amenizar o número de anemias e defeitos do tubo neural. A medida entrou em vigor no ano de 2004<sup>14</sup>. Preconiza-se que a suplementação com Sulfato Ferroso e ácido fólico (AF), inicie meses antes da pré-concepção, permanecendo em todo ciclo gravídico (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002; Hsu, 2020).

Atualmente, a suplementação periconcepcional com ácido fólico ou folato é universalmente reconhecida por diminuir a ocorrência e a recorrência de defeitos abertos do tubo neural. É recomendada para todas as mulheres durante a menacme, incluindo as que planejam gravidez e aquelas que não fazem uso de métodos contraceptivos. Essa ampla recomendação baseia-se no grande número de gestações não planejadas e no fato de o fechamento do tubo neural acontecer antes que muitas mulheres tenham a confirmação diagnóstica da sua gestação (Hsu, 2020; Lima, 2018). Dada a importância do tema, e considerando os números ainda elevados de ocorrências de malformações congênitas, principalmente relacionadas ao SNC, assim como o pequeno número de estudos nacionais acerca da temática, o objetivo da pesquisa foi analisar a incidência de defeitos de fechamento do tubo neural, do tipo espinha bífida por estados e regiões brasileiras antes e após a suplementação de ácido fólico às farinhas determinada pela ANVISA.

## MÉTODOS

Esse é um estudo observacional, de caráter Ecológico, de base populacional, que utilizou dados secundários referentes a Espinha bífida no país, disponíveis para consulta e para download, de forma online e gratuita, pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). O sistema tem como base a declaração de nascido vivo (DNV), documento cuja emissão é obrigatória no serviço de saúde onde ocorreu o parto. Diferentemente do sistema de nascimentos do Registro Civil, cujo objetivo principal é a contagem do número de registros de nascimentos, o SINASC tem como propósito caracterizar as condições da gestação, do parto e do nascimento. Como corte temporal para o estudo considerou-se o ano de 2002 como parâmetro, ano em foi sancionada a adição de ácido fólico às farinhas, com o objetivo de reduzir o número de defeitos de fechamento do tubo neural e que os casos de espinha bífida são registrados no sistema DATASUS. Nesse sentido, a avaliação incluiu o período entre 1999, três anos antes à fortificação dos farináceos, até dezembro de 2016, com vistas a sugerir possível interferência do tempo de fortificação. Assim, foi realizada a análise de regressão linear da tendência temporal desde o início dos registros DATASUS (1999-2016) e regressão linear da tendência temporal desde o início da suplementação com ácido fólico (2003-2016). Foi realizada então a comparação dos dados obtidos quatro anos antes e quatro anos após a suplementação. Foi escolhido o período porque é o que havia maior completude dos dados antes da suplementação. Foi considerada para a análise, como fator de correção, a estimativa da regressão linear da taxa de natalidade entre 1999 a 2016 de acordo com as regiões/Estados do país, considerando a ocorrência de anomalias congênitas, por meio de regressão linear. Foi usado o teste t de student para analisar a associação dos tipos de anomalias congênitas com os dois períodos criados (1999 a 2002 e de 2003 a 2007). Para todas as análises utilizou-se nível de confiança de 95%, o programa utilizado foi o Stata versão 11.0. Para a organização metodológica e escrita das diversas etapas desta pesquisa, utilizou-se o guia de redação para estudos observacionais Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). Tendo em vista que foram utilizados dados provenientes de uma plataforma de domínio público, este estudo não foi submetido à apreciação ética. No entanto, ressalta-se que durante a pesquisa foram observados os aspectos contidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, a qual regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos.

## RESULTADOS

Entre os estados brasileiros analisados, quanto à ocorrência de espinha bífida, houve aumento do número de casos registrados em Rondônia, Piauí, Ceará, Paraíba, Bahia, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Santa Catarina, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso e Distrito Federal. Considerando somente as regiões do Brasil no mesmo período, observou-se aumento no número de registros de espinha bífida no Norte, Nordeste e Centro Oeste (Tabela 1).

**Tabela 1. Estimativa da regressão linear da taxa de natalidade entre 1999 e 2016 de acordo com as regiões/unidades de federação do país e a incidência de espinha bífida.**

Regiões/ Unidade de Federação	Espinha bífida		
	Regressão Linear		
	$\beta$	P	$r^2$
Região Norte	0,00008	0,006	0,38
Rondônia	0,0004	<b>0,001</b>	0,48
Acre	0,0007	0,227	0,08
Amazonas	0,00006	0,280	0,07
Roraima	0,00004	0,668	0,02
Pará	0,00004	0,364	0,05
Amapá	0,00009	0,133	0,13
Tocantins	0,00006	0,229	0,08
Região Nordeste	0,0001	<0,0001	0,73
Maranhão	0,00008	<b>0,002</b>	0,46
Piauí	0,00009	<b>0,001</b>	0,48
Ceará	0,0003	< <b>0,0001</b>	0,88
Rio Grande do Norte	- 0,000007	0,922	0,01
Paraíba	0,0002	< <b>0,0001</b>	0,59
Pernambuco	0,0009	0,073	0,18
Alagoas	0,000002	0,975	0,01
Sergipe	0,00014	0,127	0,13
Bahia	0,00008	<b>0,003</b>	0,42
Região Sudeste	0,000002	0,954	0,02
Minas Gerais	0,00007	0,038	0,24
Espírito Santo	0,00003	0,213	0,09
Rio de Janeiro	0,00009	<b>0,001</b>	0,48
São Paulo	- 0,00007	0,207	0,09
Região Sul	0,00005	0,059	0,21
Paraná	0,00007	0,103	0,15
Santa Catarina	0,00014	<b>0,001</b>	0,53
Rio Grande do Sul	0,000005	0,870	0,01
Região Centro-Oeste	0,00008	<0,0001	0,54
Mato Grosso do Sul	0,00018	<b>0,001</b>	0,51
Mato Grosso	0,0001	<b>0,023</b>	0,28
Goiás	0,00001	0,493	0,02
Distrito Federal	0,0001	<b>0,016</b>	0,31

Fonte: DATASUS

**Tabela 2. Estimativa da regressão linear da taxa de natalidade entre 2003 e 2016 de acordo com as regiões/estados do país e a incidência de espinha bífida**

Regiões/ Estados	Espinha bífida		
	Regressão Linear		
	$\beta$	p	$r^2$
Região Norte	0,0000300	0,136	0,17
Rondônia	0,0004000	0,009	0,44
Acre	0,0001680	0,063	0,25
Amazonas	0,0000300	0,690	0,01
Roraima	0,0000880	0,435	0,05
Pará	- 0,000055	0,288	0,09
Amapá	0,0000810	0,418	0,05
Tocantins	- 0,00002	0,744	0,01
Região Nordeste	0,0000860	0,002	0,55
Maranhão	0,0000720	0,077	0,23
Piauí	0,0000990	0,012	0,42
Ceará	0,0002330	<0,0001	0,83
Rio Grande do Norte	- 0,00013	0,191	0,13
Paraíba	0,0001930	0,019	0,32
Pernambuco	0,0001330	0,042	0,30
Alagoas	- 0,000032	0,751	0,01
Sergipe	0,0000670	0,452	0,04
Bahia	0,0000230	0,477	0,04
Região Sudeste	- 0,000018	0,731	0,01
Minas Gerais	0,0000298	0,520	0,03
Espírito Santo	0,0000004	0,993	0,01
Rio de Janeiro	0,0000610	0,081	0,23
São Paulo	- 0,000073	0,355	0,07
Região Sul	0,0000690	0,025	0,35
Paraná	0,0000860	0,045	0,29
Santa Catarina	0,0001300	0,029	0,33
Rio Grande do Sul	0,0000210	0,561	0,02
Região Centro-Oeste	0,0000608	0,024	0,35
Mato Grosso do Sul	0,0001380	0,076	0,23
Mato Grosso	0,0000586	0,332	0,07
Goiás	- 0,000024	0,468	0,04
Distrito Federal	0,0001920	0,002	0,55

Fonte: DATASUS

Quanto ao período após a implantação da política de suplementação das farinhas (2003 a 2016), observou-se variação da incidência em Rondônia, Piauí, Paraíba, Pernambuco, Ceará, Santa Catarina e Distrito Federal. Considerando os casos de cada região, observamos variações na incidência de espinha bífida nas regiões Nordeste, Sul e Centro Oeste (Tabela 2). Também foi avaliada a variação no número de casos quatro anos antes e quatro anos depois da implantação da política pública de fortificação das farinhas, de acordo com os estados brasileiros. Observou-se que houve discreto aumento do número de casos de espinha bífida registrados no Maranhão, Ceará, Paraíba, Bahia e Mato Grosso do Sul (Tabela 3).

**Tabela 3. Incidência de espinha bífida nas diferentes regiões e unidades da federação nos períodos de 1999 a 2002 e 2003 a 2006.**

Regiões Unidade de Federação	Espinha bífida		p*
	1º período	2º período	
	Média (dp)		
Região Norte	0,001 (0,002)	0,0020 (0,001)	0,271
Rondônia	0,002 (0,001)	0,0010 (0,001)	0,775
Acre	0,001 (0,001)	0,0010 (0,001)	0,606
Amazonas	0,002 (0,001)	0,0020 (0,001)	0,744
Roraima	0,001 (0,001)	0,0010 (0,002)	0,466
Pará	0,001 (0,002)	0,0030 (0,001)	0,189
Amapá	0,0005 (0,001)	0,0012 (0,001)	0,437
Tocantins	0,006 (0,0008)	0,0010 (0,0009)	0,061
Região Nordeste	0,001 (0,0005)	0,0020 (0,0004)	0,065
Maranhão	0,0006 (0,0003)	0,0012 (0,0002)	0,022
Piauí	0,0005 (0,0003)	0,0006 (0,0004)	0,652
Ceará	0,0006 (0,0004)	0,0010 (0,0004)	0,049
Rio Grande do Norte	0,0030 (0,001)	0,0040 (0,002)	0,121
Paraíba	0,0005 (0,0002)	0,0010 (0,0006)	0,012
Pernambuco	0,0030 (0,001)	0,0030 (0,001)	0,887
Alagoas	0,0020 (0,001)	0,0030 (0,002)	0,669
Sergipe	0,0020 (0,004)	0,0040 (0,002)	0,433
Bahia	0,0005 (0,0003)	0,0020 (0,0005)	0,018
Região Sudeste	0,0030 (0,0009)	0,0040 (0,0012)	0,557
Minas Gerais	0,0010 (0,001)	0,0020 (0,0008)	0,148
Espírito Santo	0,0020 (0,0002)	0,0010 (0,0009)	0,501
Rio de Janeiro	0,0030 (0,0006)	0,0030 (0,0006)	0,089
São Paulo	0,0050 (0,001)	0,0040 (0,001)	0,963
Região Sul	0,0030 (0,001)	0,0030 (0,0003)	0,871
Paraná	0,0020 (0,001)	0,0030 (0,0008)	0,770
Santa Catarina	0,0010 (0,0008)	0,0010 (0,0007)	0,150
Rio Grande do Sul	0,0030 (0,002)	0,0040 (0,0005)	0,993
Região Centro-Oeste	0,0010 (0,0007)	0,0010 (0,0005)	0,227
Mato Grosso do Sul	0,0005 (0,0007)	0,0010 (0,0008)	0,047
Mato Grosso	0,0010 (0,001)	0,0020 (0,001)	0,289
Goiás	0,0010 (0,0005)	0,0030 (0,0005)	0,193
Distrito Federal	0,0010 (0,0009)	0,0004 (0,0005)	0,188

Fonte: DATASUS

## DISCUSSÃO

A Organização Mundial da Saúde afirma que as principais anomalias que acometem os recém-nascidos são as derivadas do Sistema Cardiovascular, seguida do Sistema Nervoso Central (World Health Organization, 2016). As malformações neurais, no Brasil, também ganham destaque, segundo alguns estudos como a mais recorrente entre as anomalias congênitas (Reis, 2014). Dentre os defeitos do tubo neural, o presente estudo destaca a ocorrência da EB, visto que esta alteração representa dois terços de todas as malformações do SNC. Não foram identificadas publicações de abordagem nacional sobre a incidência da espinha bífida ou outras malformações do tubo neural anteriores ao presente estudo, pois os estudos existentes retratam locais específicos do território brasileiro (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria, 2018). Ao considerar todo o período de estudo (entre 1999 e 2016) observamos o aumento do número de registros de espinha bífida ocorreu significativamente em 11 estados brasileiros e no Distrito Federal, pertencentes às regiões Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro Oeste. O resultado do presente estudo demonstrou que mesmo após a suplementação do trigo e milho com ácido fólico, observou-se discreto aumento no número de casos registrados de Espinha Bífida

nacionalmente, com destaque o aumento da ocorrência para 7 estados e o Distrito Federal entre os anos de 2003 a 2016. Ao destacarmos o período imediatamente antes e após o início da suplementação observamos que os estados do Maranhão, Ceará, Paraíba, Bahia e Mato Grosso do Sul possuíam número crescente de casos. Esta constatação poderia ser devido à necessidade de adaptação destes estados à nova política. De fato, ao observarmos um período mais longo, até 2016, os números regredem na maioria dos estados, exceto na Paraíba e no Ceará que permanecem com a elevação no número de casos. Observam-se entretanto outros estados com aumento no número de casos após a suplementação: Rondônia, Piauí, Pernambuco, Paraná, Santa Catarina e no Distrito Federal. Tal fato pode ser explicado devido a se tratar de regiões brasileiras onde há condições socioeconômicas maternas desfavoráveis relacionadas à baixa renda familiar, que implica diretamente na realização de menor número de refeições durante o dia resultando em déficit nutricional, assim como a baixa escolaridade, que segundo alguns autores têm forte relação com a prevalência de defeitos congênitos<sup>18-20</sup>. Outra explicação sugerida vem do fato de que no Brasil a prevalência dos defeitos do tubo neural é maior em neonatos indígenas, seguida pelos negros, grupo populacional esse que é bem presente em tais regiões<sup>2</sup>. Outra possível explicação é o consumo de alimentos não industrializados e, portanto, não suplementados (Texeira, 2016). Percebeu-se no presente estudo, a manutenção do número de casos de espinha bífida em São Paulo, em contrariedade a uma análise temporal realizada no estado paulista, que apresentou redução significativa da prevalência dos DTN principalmente no ano de 2006<sup>10</sup>. Cabe aqui a ressalva que avaliamos apenas a espinha bífida dentre os defeitos de fechamento de tubo neural. Outro estudo de caráter multicêntrico, realizado em oito estados localizados nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul, buscou determinar se houve redução na prevalência dos defeitos do tubo neural após adição obrigatória do ácido fólico na farinha. Os autores observaram redução de casos de espinha bífida e dos demais defeitos de fechamento de tubo neural<sup>2</sup>. Tais achados divergem dos dados do presente estudo, em relação a abrangência e quanto a forma de realizar os cálculos. Em nosso caso avaliamos individualmente cada estado brasileiro, enquanto os autores avaliaram o número total de casos na população das 3 regiões brasileiras. Nosso objetivo foi demonstrar possíveis deficiências regionais na aplicação da política de suplementação. Conforme estudo realizado em Minas Gerais, a ingestão inadequada de folato pelas mulheres em idade fértil, considerando apenas as fontes naturais, ainda é significativamente alta, com prevalência de 94,7%<sup>20</sup>. Isso instiga a reflexão da importância da suplementação alimentar com ácido fólico e a ingestão contínua por parte das mulheres em idade fértil antes mesmo da concepção, na busca de prevenir os casos de DFTN. O estado mineiro que demonstra uma prevalência de malformações de 0,52 por 1000 nascimentos (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria, 2018). Ainda dentro do contexto referente ao período pós-suplementação vitamínica dos alimentos, no Nordeste os estados do Piauí, Ceará, Pernambuco e Paraíba foram os únicos com discreto aumento tanto para as malformações do SNC como em relação aos casos específicos de espinha bífida. Segundo pesquisa recente no estado paraibano entre os anos de 2010 a 2016 foram notificados 551 casos de DTN, sendo os principais a microcefalia, hidrocefalia e EB (Lima, 2019). Para o presente estudo, cabe a ressalva de tratar-se de um estudo retrospectivo, feito a partir de banco de dados público e que, portanto, pode conter vieses de notificação. Também cabe ressaltar que foram avaliadas apenas as notificações de nascidos vivos, desconsiderando a situação de natimortos com a condição. Conforme já mencionado avaliamos apenas a incidência de Espinha Bífida, uma vez que os demais DFTN são notificados no DATASUS entre as malformações do SNC. Nesta categoria também estão incluídas a hidrocefalia e a microcefalia, que não estão dentro do espectro de proteção do uso de ácido fólico e que poderiam inflar os achados. Em contrapartida, como ponto positivo do trabalho pode-se valorizar seu caráter nacional, individualizado por estados e regiões e a análise temporal de dados, com cobertura de 17 anos de observação. Os achados do presente estudo demonstraram que, mesmo após a implantação da política de suplementação das farinhas, ocorreu um aumento da incidência de espinha bífida ainda que de forma discreta.

Sugere-se que a redução dos números de DFTN não dependa somente da suplementação alimentar com ácido fólico e que outros elementos possam ter contribuído para esse aumento. Sugere-se a necessidade de realização de outros estudos que possam esclarecer esse fenômeno. O SINASC, embora se refira apenas a informações sobre nascidos vivos, revelou-se importante instrumento para monitorar a incidência de defeitos de fechamento de tubo neural no Brasil ao longo do tempo.

## REFERÊNCIAS

- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2015. Anomalías congénitas. Geneva: OMS.
- Santos LMP, Lecca RCR, Cortez-Escalante JJ, Sanches MN, Rodrigues HG. 2016. Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. *Bull World Health Organ.* 94(1): 22-29. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.14.151365>
- Figueiredo LSS, Silva TOLA, Abreu Neto AV, Melo BG, Cruz IS. 2019. Perfil epidemiológico de mortalidade por espinha bífida. *Rev Soc Bras Clin Med.*, 17(4):171- 5.
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Ácido fólico 400mcg em associação a vitamina E 10mg para prevenção de distúrbios do tubo neural relacionados à deficiência de ácido fólico em mulheres que estejam em idade fértil. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. (Relatório de Recomendação).
- Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, et al. 2016. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: a systematic literature review. *Plos ONE*; 11;11(4):e0151586. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151586>
- Pereira-Mata R et al. 2018. Diagnóstico pré-natal de defeitos do tubo neural. *Acta Obstet Ginecol Port* 12(2): 134-44.
- Pelizzari E et al. 2015. Characteristics of fetuses evaluated due to suspected anencephaly: a population-based cohort study in southern Brazil. *São Paulo Med. J.*, 133(2): 101-8. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2013.8012608>
- Silva EG et al., 2018. Utilização do ácido fólico na prevenção de doenças do tubo neural. *Rev Cient FAEMA* 9(ed. esp): 615-19. <https://doi.org/10.31072/rcf.v9i1edesp.626>
- Hsu LPR. 2020. A importância do metilfolato na prevenção dos defeitos abertos do tubo neural. *Femina* 48(3): 134-38.
- Fujimori E et al., 2013. Prevalência e distribuição espacial de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo, Brasil, antes e após a fortificação de farinhas com ácido fólico. *Cad. Saúde Pública*; 29(1):145-54. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X201300010017>
- Santos MLPL. 2015. Impacto do enriquecimento de alimentos com ácido fólico na ocorrência de defeitos do tubo neural [Dissertação de Mestrado]. Uberlândia Universidade Federal de Uberlândia.
- Albiero LG, Pereira RJ. 2016. Óbitos infantis por malformações em Palmas-TO e a sua relação com o uso de ácido fólico na gestação. *Revista Desafios* 3(2): 123-31. <https://doi.org/10.20873/ufu.2359-3652.2016v3n2p123>
- Dutra LP et al., 2017. Características clínicas e epidemiológicas das malformações congênitas do sistema nervoso central em recém-nascidos. *Fisioterapia Brasil* 18(4): 1-6. <https://doi.org/10.33233/fb.v18i4.1207>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro 2002. Aprova o Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico. Diário Oficial da União 2002; 18 dez.
- Lima NA, Silva CF, Santos MM, Fernandes TAAM, Lucena EES. 2018. Perfil Epidemiológico das Malformações Congênitas em Recém-Nascidos no Estado do Rio Grande do Norte no Período de 2004 a 2011. *R bras ci Saúde*; 22(1):45-50. <https://doi.org/10.22478/ufpb.2317-6032.2018v22n1.27529>
- World Health Organization. Congenital anomalies. Updated September; 2016.
- Reis LLAS, Ferrari R. 2014. Congenital Malformations: Demographic Profile of Mothers and Pregnancy. *Rev enferm UFPE on line* 8(1): 98-106.
- Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural – DTN. São Paulo; 2018.
- Fontoura FC; Cardoso MVLML. 2014. Association between congenital malformation and neonatal and maternal variables in neonatal units of a Northeast Brazilian city. *Text Context Nursing*; 23(4): 907-14. <https://doi.org/10.1590/0104-0707201402320013>
- Rodrigues LS et al., 2014. Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011. *Epidemiol. Serv. Saúde* 23(2): 295-304. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742014000200011>
- Texeira CSS, Cabral ACV. 2016. Avaliação nutricional de gestantes sob acompanhamento em serviços de pré-natal distintos: a região metropolitana e o ambiente rural. *Rev Bras Ginecol Obst*; 38:27-34. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570111>
- Lima LMM, Vianna RPT, Moraes RM. 2019. Spatial and Spatio-temporal Analysis of Congenital Malformations of Nervous System in the State of Paraíba from 2010 to 2016. *J Hum Growth Dev.* 29(2): 169-76. <https://doi.org/10.7322/jhgd.v29.9416>

\*\*\*\*\*