

## **Prevenção primária dos Defeitos do Tubo Neural: quantos casos poderiam ter sido prevenidos entre 2004 e 2017 através da adesão à recomendação oficial?**

*Primary prevention of neural tube defects: how many cases could have been prevented between 2004 and 2017 by adhering to the official recommendation?*

Paula Braz, Ausenda Machado, Irina Kislaya, Carlos Matias Dias

paula.braz@insa.min-saude.pt

Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa.

### **\_Resumo**

Os defeitos do tubo neural (DTN) que ocorrem quando não se verifica o encerramento desta estrutura até ao 28º dia de vida fetal, podem ser alvo de uma medida de prevenção primária através da suplementação com ácido fólico, se iniciada antes da gravidez e até ao final do 1º trimestre, a qual tem o potencial para reduzir o risco daquelas anomalias em cerca de 70%. Em Portugal, a Circular Normativa 02/DSMIA emitida pela DGS, recomenda esta suplementação desde 1998. O presente estudo descreve a epidemiologia da toma de ácido fólico em Portugal e estima o número de casos de DTN que seriam prevenidos caso o início do suplemento tivesse começado antes da gravidez. Foi realizado um estudo transversal com dados do Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC) entre 2004 e 2017. A evolução temporal da frequência anual do início da toma de ácido fólico foi analisada através do teste de Cochran-Armitage para proporções. O número de casos preveníveis foi estimado considerando a fração de prevenção de 70% e o número de casos de DTN registados no RENAC que ocorreram em gravidezes sem a correta suplementação por ácido fólico. Em média, o início da suplementação pré-concepcional foi referido por 13,8% das mulheres, tendo sido notificados 538 casos de DTN. Estima-se uma prevenção de 202 casos de DTN se as mulheres tivessem iniciado a toma de ácido fólico antes da gravidez. A prevenção primária dos DTN deve ser encorajada através de medidas que promovam a suplementação por ácido fólico.

### **\_Abstract**

Neural tube defects (NTD) occur when the neural tube does not close properly until the 28th day of foetal life. These birth defects have a primary prevention measure available if folic acid supplementation starts before pregnancy and stay until the end of the 1st trimester of pregnancy, resulting in an estimated 70% of NTD that can be prevented. Portugal joined this recommendation since 1998 (Circular Normativa 02 / DSMIA). The aim of this study is to describe when folic acid intake was started and estimate the number of cases that would have been prevented if folic acid intake had started before pregnancy. A cross-sectional study was performed using data from the National Registry of Congenital Anomalies (RENAC) between 2004 and 2017. The temporal evolution of the beginning of folic acid intake was analysed with Cochran-Armitage test for proportions. The proportion of preventable cases was estimated considering the 70% prevention fraction and the number of NTD cases registered in RENAC that occurred in pregnancies without the recommended folic acid supplementation. On average, 13.8% of women reported started folic acid before pregnancy and 538 cases of NTD

were reported. If all women had started folic acid before pregnancy, an estimated 202 cases could have been prevented. Primary prevention of NTDs should be encouraged with measures that promote folic acid supplementation.

### **\_Enquadramento**

Entre as anomalias congénitas do sistema nervoso central, o grupo dos defeitos do tubo neural (DTN) constituído pela anencefalia, a espinha bífida e o encefalocelo é o mais frequente. Estas alterações resultam do deficiente encerramento do tubo neural e ocorrem até ao 28º dia de vida fetal afetando cerca de 6,3 casos/ 10 000 nascimentos em Portugal nos anos de 2014-2015 (1). Este conjunto de anomalias, ao contrário de quase todas as outras, beneficia de uma medida de prevenção primária através da suplementação de ácido fólico. Estudos realizados no final do século passado referem que a utilização diária desta vitamina, com início antes da gravidez e consumida de forma contínua até ao fim do primeiro trimestre, previne cerca de 70% dos DTN (2,3). Em Portugal, a Circular Normativa 02/DSMIA de 1998 emitida pela Direção Geral da Saúde, reforçada em 2006 (Circular Normativa 02/DSMIA de 2006), recomenda a suplementação com ácido fólico “a iniciar pelo menos dois meses antes da data de interrupção do método contraceptivo” (4). Dados obtidos através da Rede Médicos Sentinela em 2005, revelam que apenas 8% das grávidas tinha iniciado o suplemento com ácido fólico, de acordo com aquela recomendação (5). No mesmo ano, o estudo de Machado A. et al., refere que 11% dos inquiridos conhecia o efeito preventivo do ácido fólico e que 15,4% referiu corretamente o período recomendado para o início desta suplementação (6). No entanto, os resultados do estudo de Braz, P. et al. com dados do Registo

Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC), reportam um início da suplementação pré-concepcional apenas em cerca de 10% das grávidas, valor aquém do desejável (7). Dados do relatório de vigilância do RENAC relativos aos anos de 2011 a 2015 referem que cerca de 80% dos casos com um DTN são medicamente interrompidos (IMG) devido à sua gravidade (8), com consequências emocionais intensas para a grávida e para o casal (9, 10). A nível europeu vários países introduziram políticas acerca da prevenção primária dos DTN semelhantes às portuguesas, e alguns realizaram várias campanhas sobre o efeito protetor do ácido fólico para o feto, no entanto vários estudos referem que a maioria das mulheres não toma suplementos de ácido fólico na fase pré-concepcional. Somente na Holanda e na Dinamarca o uso pré-concepcional de ácido fólico é superior a 30%, não atingindo 10% nos outros países (11).

### \_Objetivo

É objetivo deste estudo descrever a frequência do início da toma de ácido fólico e obter uma estimativa do número de casos de DTN que poderia ter sido prevenido caso o início do suplemento tivesse acontecido antes da gravidez, entre 2004 e 2017.

### \_Materiais e métodos

Estudo transversal com dados do Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC) entre 2004 e 2017. Em cada um dos casos notificados, as anomalias são codificadas segundo a 10ª versão da Classificação Internacional de Doenças e causas de morte.

Foi calculada a frequência do início da toma de ácido fólico para cada ano. A evolução temporal foi analisada com teste de Cochran-Armitage para proporções. A prevalência anual de casos de DTN foi estimada considerando o número de casos de anencefalia (Q00); encefalocelo (Q01) e espinha bífida (Q05) notificados ao RENAC e os nascimentos disponibilizados pelo Instituto Nacional de Estatística.

O número de casos de DTN preveníveis pela suplementação pré-concepcional foi estimado considerando a fração de prevenção de 70% e o número de casos de DTN, que ocorreram em gravidezes sem a correta suplementação por ácido fólico, i.e., não toma ou que correu no primeiro trimestre de gravidez.

### \_Resultados

Em média, nos anos em estudo, o início da suplementação com ácido fólico na fase pré-concepcional, foi referido por 13,8% (n=2138) das mulheres. Observou-se um aumento de 6,8% em 2004 para 17,9% em 2017, tendência estatisticamente significativa ( $p < 0.001$ ). Por outro lado, iniciaram o suplemento apenas no 1º trimestre 46,2% (n=7148) das mulheres, tendo variado entre 37,2% em 2004 e 45,4% em 2017. Não tomaram ácido fólico até ao final do 1º trimestre da gravidez, ou não tomaram durante toda a gravidez 6,1% (n=942) das mulheres, variando entre 8,2% em 2004 e 5,1% em 2017, sendo a tendência decrescente estatisticamente significativa ( $p < 0.001$ ) (Figura 1).

Figura 1: Distribuição da frequência do início da toma de ácido fólico, nos casos notificados ao Registo Nacional de Anomalias Congénitas entre 2004 e 2017.

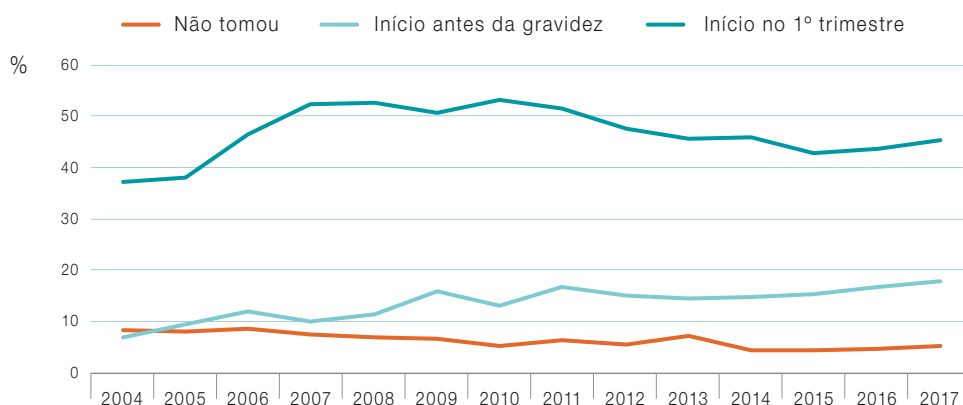
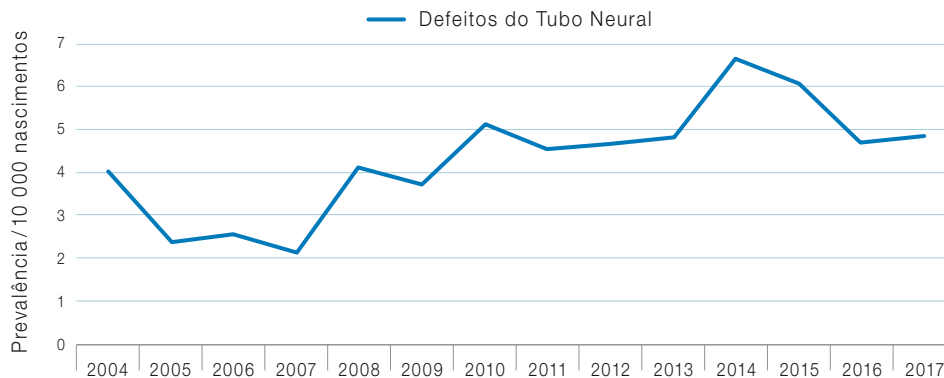


Figura 2: Distribuição da prevalência de casos com Defeitos do Tubo Neural, recebidos pelo Registo Nacional de Anomalias Congénitas entre 2004 e 2017.



No período em observação, foram notificados 15486 casos com 25697 anomalias que incluíam 538 casos com 567 DTN. A prevalência de DTN foi de 4,2 casos/10 000 nascimentos, variando entre 2 casos/10 000 nascimentos (2007) e 7 casos/10 000 nascimentos (2014) (Figura 2).

Tinham espinha bífida 49,7% (n=282) dos casos, 37,7% (n=214) tinham anencefalia e 12,5% (n=71) tinham encefalocele. Nas mulheres que tiveram um nascimento com DTN, 16,8% (n=93) iniciaram o suplemento antes da gravidez, 42,2% (n= 234) no 1º trimestre e 9,7% (n=54) não tomou o suplemento. Para os anos em estudo estima-se que se poderia ter prevenido o nascimento de 202 casos com um DTN se a toma de ácido fólico tivesse sido iniciada antes da gravidez.

### Conclusões

A prevenção primária dos DTN é possível através da promoção de níveis séricos adequados de ácido fólico na mulher em idade fértil (12). O início do suplemento com ácido fólico antes da gravidez e a manutenção do seu consumo até ao final do primeiro trimestre, de forma ininterrupta, é fundamental para se conseguir o potencial de prevenção de 70% dos DTN (2,3). Em Portugal, apesar da recomendação da toma de ácido fólico pré-concepcional que consta na Circular Normativa 02/DSMIA de 2006, a percentagem de mulheres que adere a esta medida é muito baixa, em semelhança ao que se verifica noutros países europeus, comprometendo a prevenção primária dos DTN. Talvez devido à

elevada percentagem de IMG que evita o nascimento de crianças com estas anomalias, se tenha perdido a noção de que elas continuam a afetar as nossas crianças. Assim, é importante desenvolver iniciativas que reforcem a importância desta medida de prevenção primária e promovam a recomendação da Circular Normativa quanto à suplementação pré-concepcional de ácido fólico.

### Referências bibliográficas:

- (1) Braz P, Machado A, Dias, C M. Registo Nacional de Anomalias Congénitas: relatório de 2014-2015. Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2017
- (2) MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of Neural Tube Defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338:131-7.
- (3) Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327:1832-5.
- (4) Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa 02/DSMIA de 16.01.2006.
- (5) Instituto Nacional de Saúde (INSA). Médicos Sentinela: Relatório de Actividades de 2005. INSA, Lisboa; 2007.
- (6) Machado A, Feijóo MJ. Ácido Fólico e Anomalias Congénitas: Conhecimentos da População Portuguesa. Instituto Nacional de Saude. Lisboa; 2005.
- (7) Braz P, Machado A, Matias Dias C. Prevenção primária dos Defeitos do Tubo Neural: dados do Registo Nacional de Anomalias Congénitas. *Gaceta Sanitaria* 2015; 29 (Supl):109.
- (8) Braz, Paula; Machado, Ausenda; Dias, Carlos Matias. Registo Nacional de Anomalias Congénitas - 5 anos de vigilância em Portugal: 2011-2015. Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2017.
- (9) Sousa L, Pereira M G. Interrupção da gravidez por malformação congénita: a perspectiva da mulher. *Psicologia, Saúde & Doenças* 2010; 11 (2): 229-242.
- (10) Fatia AJJ. Uma mão cheia de nada : vivências da mulher submetida a interrupção médica de gravidez por malformações fetais [Dissertação de Mestrado]. Lisboa: Universidade Aberta; 2008. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.2/560>
- (11) Walle H de, Abramsky L. Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe ( Updated version December 2009 ). EURO-CAT Folic Acid Work Gr. 2009;44.
- (12) WHO. Guideline: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. Geneva: World Health Organization; 2015.