

A importância do ácido fólico para prevenção da meningomielocoele. Uma revisão integrativa da literature

The importance of folic acid for the prevention of myelomeningocele. An integrative literature review

La importancia del ácido fólico para la prevención del meningomielocoele. Una revisión integrativa de la literatura

Recebido: 12/04/2022 | Revisado: 21/04/2022 | Aceito: 22/04/2022 | Publicado: 27/04/2022

Érica Maria Fernandes Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7802-3232>
Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: ericamariafm@hotmail.com

Jennifer Kelly Silva de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1044-9122>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: kjennifer648@gmail.com

Marco Antônio Tridapalli Mafra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7125-1163>
Universidade Estadual de Campinas, Brasil
E-mail: drmafra@hotmail.com

Daniel Felipe Fernandes Paiva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4186-9856>
Universidade Estadual de Campinas, Brasil
E-mail: d265738@dac.unicamp.br

Resumo

Introdução: A meningomielocoele é uma das más formações de espinha bífida mais comuns e preocupantes durante o processo de formação fetal. Portanto, faz-se necessário o pensamento de medidas que objetivem minimizar sua prevalência, bem como amenizar as possíveis sequelas associadas durante o processo neonatal. **Objetivo:** Determinar o papel do uso de ácido fólico como suplemento alimentar durante a gestação de forma a prevenir ou amenizar a manifestação de meningomielocoele. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura nos buscadores eletrônicos Pubmed, Cochrane Library, Embase, Scopus e Web of Science utilizando a estratégia de busca baseada nos termos MeSH “(Meningomyelocoele) AND (Folic Acid) AND (Dietary Supplements)”. **Resultados e Discussão:** Foram resgatados um total de 47 artigos e desses, 34 foram selecionados a partir dos critérios de inclusão e exclusão. Os artigos elencaram o ácido fólico como uma das principais alternativas quanto a prevenção de manifestação da meningomielocoele, tendo um contexto ainda mais importantes para países com alta desigualdade social. Sua suplementação pode ser dada por meio da adição de farinhas que são base alimentar de baixo custo para distribuição governamental. Ademais, foi salientado a necessidade de informação e acompanhamento nutricional em um contexto multidisciplinar durante todo o pré-natal, de forma a garantir informação as famílias. **Conclusão:** A suplementação de ácido fólico é uma medida eficaz e de baixo custo para prevenção da meningomielocoele, entretanto, um acompanhamento multidisciplinar durante todo o pré-natal é extremamente importante para, realmente, demonstrar bons resultados epidemiológicos.

Palavras-chave: Meningomielocoele; Ácido fólico; Suplementos nutricionais; Revisão.

Abstract

Introduction: Meningomyelocoele is one of the most common and worrying spina bifida malformations during the fetal formation process. Therefore, it is necessary to think about measures that aim to minimize its prevalence, as well as to alleviate the possible associated sequelae during the neonatal process. **Objective:** To determine the role of the use of folic acid as a food supplement during pregnancy in order to prevent or alleviate the manifestation of myelomeningocele. **Methodology:** An integrative literature review was carried out in the electronic search engines Pubmed, Cochrane Library, Embase, Scopus and Web of Science using the search strategy based on the MeSH terms “(Meningomyelocoele) AND (Folic Acid) AND (Dietary Supplements)”. **Results and Discussion:** A total of 47 articles were retrieved and of these, 34 were selected based on the inclusion and exclusion criteria. The articles listed folic acid as one of the main alternatives for preventing the manifestation of meningomyelocoele, having an even more important context for countries with high social inequality. Its supplementation can be given through the addition of

flours that are a low-cost food base for government distribution. In addition, the need for information and nutritional monitoring in a multidisciplinary context throughout the prenatal period was highlighted, in order to guarantee information to families. Conclusion: Folic acid supplementation is an effective and low-cost measure to prevent meningomyelocele, however, a multidisciplinary follow-up throughout the prenatal period is extremely important to really demonstrate good epidemiological results. Keywords: Meningomyelocele; Folic Acid; Dietary Supplements; Review.

Keywords: Meningomyelocele; Folic acid; Dietary supplements; Review.

Resumen

Introducción: El mielomeningomielocelo es una de las malformaciones de espina bífida más frecuentes y preocupantes durante el proceso de formación fetal. Por tanto, es necesario pensar en medidas que apunten a minimizar su prevalencia, así como paliar las posibles secuelas asociadas durante el proceso neonatal. **Objetivo:** Determinar el papel del uso de ácido fólico como complemento alimenticio durante el embarazo para prevenir o paliar la manifestación del meningomielocelo. **Metodología:** Se realizó una revisión integrativa de la literatura en los buscadores electrónicos Pubmed, Cochrane Library, Embase, Scopus y Web of Science utilizando la estrategia de búsqueda basada en los términos MeSH “(Meningomyelocele) AND (Folic Acid) AND (Dietary Supplements)” . **Resultados y Discusión:** Se recuperaron un total de 47 artículos y de estos, 34 fueron seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión. Los artículos mencionaron al ácido fólico como una de las principales alternativas para prevenir la manifestación del mielomeningomielocelo, teniendo un contexto aún más importante para países con alta desigualdad social. Su suplementación se puede dar a través de la adición de harinas que son una base alimenticia de bajo costo para distribución gubernamental. Además, se destacó la necesidad de información y seguimiento nutricional en un contexto multidisciplinario durante todo el período prenatal, para garantizar la información a las familias. **Conclusión:** La suplementación con ácido fólico es una medida eficaz y de bajo costo para prevenir el meningomielocelo, sin embargo, un seguimiento multidisciplinario durante todo el período prenatal es de suma importancia para demostrar realmente buenos resultados epidemiológicos.

Palabras clave: Meningomielocelo; Ácido fólico; Suplementos dietéticos; Revisión.

1. Introdução

A meningomielocelo é a variação mais grave da espinha bífida e caracteriza-se como uma malformação do sistema nervoso central devido uma falha no fechamento do tubo neural, resultando numa abertura vertebral em região lombo-sacra, com exposição da medula espinhal que se encontra protrusa, recebendo, neste local, a denominação de placa neural. A destruição progressiva da medula espinhal, resulta em um dano neurológico permanente e deformidade. (Minns, 1996).

Essa deficiência surge nas quatro primeiras semanas de gestação e seu diagnóstico é realizado antes mesmo do nascimento da criança por meio de ecografia obstétrica, realizada rotineiramente entre a 11^a e a 13^a semanas de gestação. Em casos mais raros em que a ecografia deixa dúvidas, essa detecção pode ser feita por uma ressonância magnética realizada entre a 15^a e a 20^a semanas de gestação. (Bizzi, 2012).

A patologia supracitada possui etiologia multifatorial ainda não muito bem estabelecida, mas estudos recentes perceberam a interferência de fatores genéticos e ambientais na prevalência dessa doença na sociedade. A exemplo disso estão o consumo adequado de ácido fólico antes e durante a gestação, que reduzem em até 70% os casos de meningomielocelo e o aumento da incidência da doença em regiões de baixo desenvolvimento socioeconômico. (Bizzi, 2012; World Health Organization, 2003).

Kirke et al. (1993) também relataram valores elevados de ácido metilmalônico em mães cujos filhos tinham defeitos do tubo neural, um marcador adicional de insuficiência de B9. 22 dos 16 sistemas enzimáticos dependentes de folato, a metionina sintase é a única que requer B9, bem como folato, e um defeito na metionina sintase levaria a este nível aumentado de homocisteína, sugerindo uma anormalidade da metionina sintase junto com seu o co-fator B9 pode ser o defeito metabólico responsável.

No Brasil, existem políticas públicas de fortificação de farinha com o ácido fólico que auxiliam a reduzir a incidência dos defeitos no fechamento do tubo neural aumentando seu consumo pela população em geral. Além disso, desde a primeira consulta de pré-natal, as gestantes são orientadas a fazer o uso de ácido fólico, que é fornecido gratuitamente pelo SUS, o que

umenta o número de usuários e seu alcance pela população em geral, como citado por Bizzi². Em contrapartida, outros países já não possuem essa oferta gratuita dos suplementos para a gestante, apesar de preconizar seu uso. Nesses casos, uma menor adesão é percebida, motivada pelo baixo poder aquisitivo das gestantes pelo mundo. (Kancherla et al., 2017).

Além de realizar o uso das suplementações preconizadas pela Organização Mundial da Saúde - ferro elementar e ácido fólico - como descrito pela Organização Pan-Americana de Saúde (2016), também é de extrema importância que, durante todo o pré-natal, as gestantes sejam acompanhadas de forma multidisciplinar e recebam orientações nutricionais, médicas, psicológicas, entre outras, para evitar carências em todas as áreas da saúde, tendo em vista que, posteriormente, isso pode se manifestar como atrasos, malformações ou doenças para o recém-nascido. (Rehman et al., 2020).

Diante disso, o presente estudo tem por objetivo relacionar a incidência de meningocele com o uso de ácido fólico pelas gestantes, além de evidenciar que uma nutrição materna adequada em macro e micronutrientes diminui os riscos de doenças em geral para a criança, sobretudo aquelas do sistema nervoso.

2. Metodologia

O presente estudo seguiu a metodologia do tipo revisão de literatura integrativa empírica com base em parâmetros qualitativos de análise para síntese de seus resultados, seguindo a pergunta de pesquisa: “qual a correlação entre deficiência nutricional do ácido fólico (vitamina B9) durante o período gestacional e a manifestação de meningocele?” objetivando aprimorar condutas clínicas e identificar a necessidade do aprofundamento teórico do tema. Todo o delineamento e condução metodológica do trabalho foi realizado a partir dos conceitos estabelecidos por Honório e Santiago Júnior (2021).

Para a busca de trabalhos que refletiam a respeito da temática abordada a seguinte estratégia de busca baseada nos Medical Subject Headings (MeSH) foi utilizada: “(Meningomyelocele) AND (Folic Acid) AND (Dietary Supplements)”. A pesquisa expandiu os achados utilizando os termos de entrada sugeridos na própria base MeSH como possíveis sinônimos de cada descritor, os mesmos foram unidos a seus termos base pelo operador booleano OR. A estratégia de busca expandida foi replicada nos buscadores eletrônicos: Pubmed, Embase, Scopus, Web of Science (todas as bases de dados da plataforma) e Cochrane Library, destaca-se que na Embase os termos MeSH foram substituídos pelos seus correspondentes Emtree. Nenhum filtro limitador quanto ao desenho de estudo, ano ou idioma de publicação foram aplicados.

Para o delineamento de resultados os revisores utilizaram as seguintes perguntas norteadoras: Qual a prevalência e distribuição demográfica da meningocele?; Qual a relação dessa doença do fechamento do tubo neural com a deficiência de ácido fólico?; Quais os principais métodos de prevenção da meningocele encontrados no mundo e quais as formas de inserção terapêutica sugeridas?; Quais os impactos da doença para a saúde pública? e qual a importância do acompanhamento multidisciplinar durante o período gestacional?. Os dados que sumarizaram as respostas para as perguntas norteadoras foram inseridos em uma tabela no software Excel (Microsoft corporation) para posterior exploração das discussões.

Como critérios de inclusão foram escolhidos estudos que relacionassem a meningocele com deficiências nutricionais de ácido fólico antes ou durante a gestação em humanos. Como critérios de exclusão elencamos livros ou capítulos de livro em virtude da desatualização temática, resumos ou resumos expandidos em virtude da impossibilidade de aprofundamento metodológico, teses, dissertações ou trabalhos de conclusão de curso em virtude de não terem sido avaliados pelo processo de avaliação formal pareado. Não houve restrições quanto ao tempo ou idioma de publicação dos achados e as buscas ocorreram de 25/11/2021 a 15/01/2022.

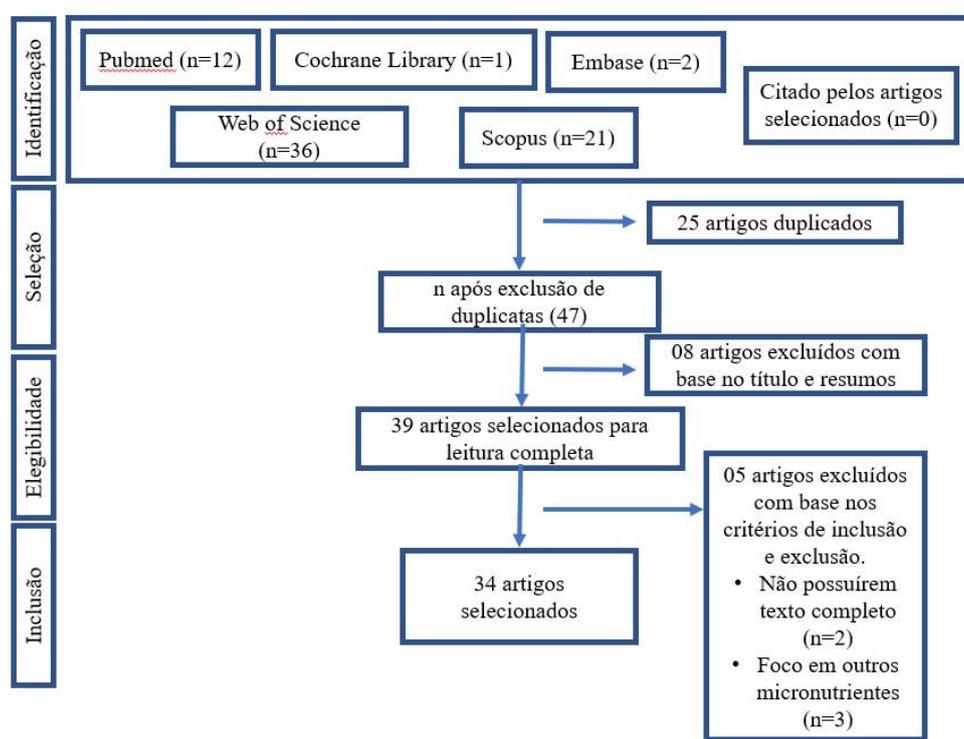
Todos os resultados foram avaliados por dois revisores devidamente pareados e de modo independente. O modelo de seleção seguiu os parâmetros de Moher et al. (2015) o qual presume a remoção de duplicatas, exclusão de achados por meio de título e resumo, seguido da leitura completa dos artigos selecionados e análise qualitativa dos mesmos. Todos os resultados foram colocados no gerenciador de referências Mendeley 1.19.8.

Os nossos resultados foram dispostos em uma tabela baseada no estudo de Mahmud et al. (2021) contendo como variáveis: autores e ano, país de origem, sujeitos envolvidos, delineamento experimental, objetivo do estudo e os principais achados.

3. Resultados

Após a busca inicial foram resgatados 72 artigos que foram inseridos no gerenciador de referências. Após a remoção de duplicatas restaram 47 resultados os quais foram analisados seguindo as etapas que constam na Figura 1. Os dados dos 34 artigos foram inseridos em ordem cronológica na Tabela 1 a qual consta a síntese qualitativa geral dos achados.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Tabela 1 – Síntese qualitativa dos artigos.

Ano	Autores	País	Sujeitos envolvidos	Delineamento	Objetivo	Principais Achados
2020	Henderson, Ndossi, Majige, Sued e Shabani	Tanzânia	Mães de bebês com espinha bífida e hidrocefalia internados no Instituto de Ortopedia e Neurocirurgia Muhimbili entre 2013 e 2014.	Estudo qualitativo com uso de Questionário.	Identificar se existem aspectos culturais, médicos, barreiras educacionais, econômicas, nutricionais e geográficas para a prevenção e tratamento da espinha bífida e hidrocefalia.	Os fatores de risco são: mulheres que não realizaram suplementações, mulheres obesas, uso de alguns anti-epiléticos durante a gravidez, consanguinidade, pobreza, baixo nível educacional e histórico familiar. O Estado de Dar Es Salaam é o que mais apresenta casos na Tanzânia. Mulheres que não suplementam ferro e ácido fólico apresentam maior risco. A suplementação com ácido

						fólico e ferro elementar são indicados como métodos de prevenção. Ocorre alta taxa de infecções e mortalidade se não for tratado até 48 horas após o parto.
2020	De la Fournière, et al.	França	Gestantes francesas.	Estudo observacional retrospectivo realizado entre 2006 e 2016.	Determinar uma taxa de dispensação de medicamentos de ácido fólico durante período periconcepcional conforme as características francesas e da OMS, em uma população de mulheres francesas representativas da população em geral.	A prevalência de meningomielocoele é de 1 em cada 1000 casos, na Europa. A suplementação de ácido fólico é recomendada para prevenção de defeitos no tubo neural durante a gravidez. O uso de suplementos deve ser iniciado, no mínimo 4 semanas antes da gestação.
2020	Eagles e Gupta	França	-	Artigo de Revisão da literatura associada à embriologia neurológica.	Revisar a literatura neurológica a fim de entender a neuroembriologia associada aos defeitos no tubo neural.	Mães que não realizaram suplementações, mulheres obesas e consanguinidade são fatores de risco para defeitos do tubo neural. A suplementação com Ácido Fólico diminuiu drasticamente os casos de meningomielocoele.
2020	Lee e Gleeson	Estados Unidos	-	Artigo de Revisão da literatura associada à embriologia neurológica.	Discutir a genética humana de defeitos do tubo neural, avanços em relação aos mecanismos pelos quais ácido fólico pode modificar o risco delas.	A suplementação com Ácido Fólico diminuiu drasticamente os casos de meningomielocoele.
2019	Lowry et al.	Canadá	Bebês nascidos em Alberta entre 2001 e 2015.	Artigo original.	O objetivo deste estudo foi revisar casos com espinha bífida para fornecer uma possível explicação de por que a doença ainda é prevalente em Alberta.	Ocorre prevenção substancial dos defeitos do tubo neural com o uso obrigatório de Ácido Fólico. Os fatores de risco são: mulheres que não realizaram suplementações, mulheres obesas, uso de alguns medicamentos durante a gravidez, tabagismo, alcoolismo e presença de diabetes mellitus.
2019	Obrycki et al.	Bangladesh	"Mães de bebês típicos (caso) e mães de bebês com meningomielocoele (controle)".	Estudo observacional de caso-controle.	Este estudo avalia a ingestão alimentar materna durante a gravidez para identificar a necessidade de possíveis intervenções nutricionais visando estabelecer relação com os casos de meningomielocoele.	O risco de defeito do tubo neural pode ser reduzido através do ácido fólico, fortificação de produtos de grãos e tomar suplementos de ácido fólico. As dietas de todos eram deficientes em vitaminas A, D, E, potássio, sódio e ferro. Faz-se necessária a fortificação do arroz com folato para aumentar sua ingestão e diminuir a incidência das doenças do sistema nervoso central. O cuidado com as gestantes de forma multidisciplinar é

						necessário, uma vez que ele consegue prever a existência de problemas e resolvê-los antes que se agravem.
2018	Deb et al.	Índia	130 mães de crianças afetadas (casos) e 233 mães de crianças saudáveis (controles), que carregavam fetos com DTN ou deram à luz crianças com DTN.	Estudo observacional de caso-controle.	Compreender a complexa contribuição de parâmetros bioquímicos (homocisteína plasmática) e nutricionais (padrão alimentar e suplementação de folato) para os defeitos do tubo neural (DTNs).	A suplementação de ácido fólico demonstrou efeito protetor para concepções.
2018	Blencowe, Kancherla, Moorthie, Darlison e Modell	Reino Unido	Mães cadastradas no EUROCAT, ICBDSR, ECLAMC, NBDPN e SEAR-NBBD.	Revisão sistemática.	Estimar a prevalência global e regional de nascimentos de crianças com defeitos no tubo neural (nascidos vivos, natimortos e interrupções eletivas da gravidez) e subsequente mortalidade de menores de 5 anos.	Muitos defeitos do tubo neural são evitáveis com o uso de ácido fólico. O acesso a serviços de saúde apropriados para os afetados pode melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida. Há escassez de dados de alta qualidade nas regiões mais afetadas do mundo.
2017	Sikander, Khan, Gull-e-faran, Khan e Qurat-ul-Ain	Paquistão	-	Revisão da literatura.	Listar e investigar os fatores que podem causar os defeitos do tubo neural.	Fatores genéticos, alimentação, mutação de genes e fatores hormonais interferem nos defeitos do tubo neural.
2017	Kancherla et al.	Bangladesh	Crianças com meningomielocoele e suas mães.	Estudo Observacional de caso-controle com Odds Ratio.	A ingestão materna de ácido fólico durante o pré-natal foi a principal exposição de interesse.	A ingestão materna de ácido fólico antes e durante o início da gravidez é uma intervenção comprovada para prevenir a maioria dos casos de defeitos do tubo neural.
2017	Lupo e Zohn	Estados Unidos	-	Editorial.	Informar sobre a nona Conferência Internacional de Defeitos de Tubos Neurais.	Obesidade materna e ingestão inadequada de ácido fólico estão associados a um risco aumentado de defeitos do tubo neural.
2017	Nguyen et al.	Estados Unidos	Mães e seus filhos com meningomielocoele cadastrados em três clínicas dos EUA.	Revisão Sistemática.	Determinar se o papel de MTHFR C677T e A1298C maternos no risco de meningomielocoele é alterado pela ingestão materna de micronutrientes relacionados ao metabolismo de um carbono.	As quantidades de MTHFR C677T e A1298C não interagem com a ingestão de micronutrientes, portanto, não alteram o risco de meningomielocoele.
2016	Santos, Lecca, Cortez-Escalante, Sanchez e Rodrigues	Brasil	Nascidos vivos e natimortos em um período pré-fortificação (2001–2004) e em um período pós-fortificação (2005–2014).	Estudo Retrospectivo baseado na população.	Determinar se a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico (que se tornou obrigatória no Brasil a partir de junho de 2004) é eficaz na prevenção de defeitos do tubo neural.	A prevalência geral de defeitos do tubo neural caiu de 0,79 a cada 1000 nascidos no período de pré-fortificação para 0,55 a cada 1000 nascidos no período de pós-fortificação. Mesmo nos natimortos, a taxa de defeitos do tubo neural caiu, indo de 17,74 a cada 1.000 natimortos no período de pré-fortificação para 11,70 a cada 1.000

							natimortos no período pós-fortificação.
2016	Shah, Northrup, Hixson, Morrison, e Au	Estados Unidos	96 indivíduos com meningomielocele nascidos antes dos Estados Unidos criarem a fortificação obrigatória.	Revisão Sistemática.	Avaliar se polimorfismos de nucleotídeo único e novas variantes nas regiões codificantes dos genes GCS aumentam o risco de meningomielocele.		Foram identificadas novas e raras variantes conhecidas em dois dos quatro genes GCS que podem contribuir para o desenvolvimento de meningomielocele.
2015	Bannink, Larok, Kirabira, Bauwens, e Van Hove	Uganda	394 mulheres do distrito de Gulu, sendo 15 mães de crianças do defeito do tubo neural e 35 profissionais da saúde.	Pesquisa transversal descritiva quantitativa e qualitativa.	Avaliar a ingestão de ácido fólico por 394 mulheres do distrito de Gulu.		42,4% das mulheres tomou suplementos de ácido fólico apenas no final da gravidez. 8,1% iniciou durante o primeiro trimestre. Nenhuma iniciou antes da gestação. Todas as mulheres disseram ter comido alimentos ricos em fólico.
2015	Wilson et al.	Canadá	-	Revisão da literatura.	Fornecer informações atualizadas sobre o uso de ácido fólico como pré e pós-concepção ou outro suplemento multivitamínico/micronutriente para a prevenção de defeitos do tubo neural.		Mulheres grávidas usando multivitaminas contendo ácido fólico tiveram um risco menor de ocorrência de defeitos do tubo neural do que as mulheres não tomaram suplementos.
2014	Sachdeva, Nanda, Bhalla e Sachdeva	Índia	Todas as crianças nascidas em um hospital universitário com financiamento público da Índia no ano de 2010 e suas mães.	Estudo transversal de base hospitalar.	Determinar a proporção de malformação congênita grosseira (GCMF) ocorrendo em partos intramurais e sua epidemiologia.		Foi demonstrado que há diminuição do nível de folato materno em gestações afetadas por defeitos do tubo neural. A maioria das gestações na Índia não são planejadas e as mulheres percebem sua gravidez somente após a 3ª semana de concepção, quando os suplementos de ácido fólico, mesmo consumidos, serão ineficientes, pois o tubo neural se fecha no 27º dia.
2013	Esmaeili et al.	Irã	35 crianças entre 1 mês e 10 anos de idade com Lipomeningomielocele e 35 crianças com anomalias congênitas sem base no sistema nervoso.	-	O objetivo deste estudo foi investigar os fatores de risco envolvidos na formação do Lipomeningomielocele.		O uso de suplementação periconcepcional de ácido fólico foi significativamente menor nos grupos MMC e LipoMMC em relação ao grupo controle. A obesidade materna foi um fator de risco significativamente positivo para meningomielocele.
2013	Rabiu e Adeleye	Nigéria	220 gestantes da Nigéria.	Estudo observacional.	Discutir a carga da meningomielocele na sociedade e o estado atual de sua prevenção com ênfase na África no contexto global.		A incidência de meningomielocele e espinha bífida é maior na África de forma geral do que no restante do mundo. Isso se dá pela baixa educação/informação e pelo baixo nível econômico da maior parte dos países desse continente. Nenhuma das mulheres pesquisadas já

						usou ácido fólico no período periconcepcional e apenas cerca de um quarto delas está ciente de sua utilidade na prevenção de DTN.
2012	Claude, Juvenal e Hawkes	Continente Africano	27 crianças submetidos à cirurgia para correção de espinha bífida.	Estudo observacional retrospectivo.	(1) definir a carga de doença; (2) explorar atitudes e práticas de conhecimento relevantes para a prevenção da espinha bífida no contexto local e avaliar as barreiras à suplementação de folato; (3) selecionar e adequar as intervenções educacionais ao contexto local; e (4) monitorar o efeito da intervenção no uso do conhecimento.	A espinha bífida é uma preocupação de saúde pública gerando altas taxas de morte ou sequelas. O uso e a compreensão do folato é uma estratégia necessária. Várias barreiras culturais, de renda e gênero precisam ser observadas. Propagandas com elementos visuais devem ser incentivadas e tem uma grande aceitação.
2011	Clemmensen et al.	Dinamarca	Pacientes diagnosticados com meningomielocele verdadeira.	Estudo observacional.	Analisar a eficácia da suplementação de ácido fólico e mudanças no programa nacional de triagem ultrassonográfica, na redução da taxa de natalidade de pacientes com espinha bífida.	Foi encontrada uma melhor taxa de detecção precoce de MMC pré-natal por ultrassonografia de alta qualidade.
2011	Deb et al.	Índia	111 mães de neonatos com defeitos no tubo neural e 222 mães controle.	Estudo observacional de caso-controle.	Ver o efeito do polimorfismo do gene MTHFR, suplementação de ácido fólico e hábitos alimentares entre a população heterogênea de Delhi.	A variação étnica e cultural como fatores de risco para defeitos do tubo neural entre as duas comunidades que compartilham condições ambientais comuns. As variantes de MTHFR podem não ser um fator de risco para a comunidade hindu selecionada.
2010	O'Byrne et al.	USA e Canadá	329 trios filhos-pais afetados e 281 duplas filhos-pais afetados por meningomielocele.	Estudo de coorte.	Avaliar a associação dos genes do receptor de folato (FOLR1, FOLR2, FOLR3) e o gene transportador de folato (SLC19A1) e sua associação ao meningomielocele.	Os genes receptores e o gene portador do folato apresentaram transmissão preferencial dos pais para a prole e estão associados ao meningomielocele na população testada.
2010	Al-Ani, Hiali e Al-Mehimdi	Iraque	Bebês vivos e natimortos, nascidos na Maternidade e Hospital Infantil Al-Ramadi.	Estudo observacional.	Estudar a incidência, tipos e locais de defeitos do tubo neural (DTN) e suas variáveis maternas e ambientais associadas.	A incidência de DTNs ainda é alta em comparação com países desenvolvidos e alguns em desenvolvimento. O casamento de alta consanguinidade e 100% de falta de ingestão de ácido fólico periconcepcional precisam de mais considerações de estudo para reduzir tais anomalias.
2009	Morrow et al.	Países do Reino Unido	Gestantes com epilepsia, em uso ou não de DAE, em monoterapia ou politerapia, e que foram encaminhadas ao registro antes do desfecho da gravidez ser conhecido.	Estudo observacional.	Determinar a eficácia da prática de suplementação de ácido fólico por mulheres com epilepsia que pretendem engravidar.	Mulheres grávidas com epilepsia tratadas com antidepressivos possuem condições particulares. A conduta padronizada para terapia com ácido fólico nessa população parece

						não produzir os mesmos resultados da população em geral. Existe a possibilidade de os remédios interferirem na ação do ácido fólico. Mulheres com epilepsia parecem estar menos propícias a acesso e uso do aconselhamento preconcepção.
2008	Poretti et al.	Suíça	140 recém-nascidos e fetos com defeitos no tubo neural.	Estudo observacional transversal	Analisar a prevalência de nascimento de DTN na Suíça de 2001 a 2007 e identificar possíveis fatores de risco.	As mulheres avaliadas ainda não seguem as recomendações de suplementação periconceptual correta de ácido fólico. As possíveis razões são a falta de conscientização e problemas de comunicação.
2008	Carmichael, Shaw, Song e Abrams	Estados Unidos	Nascidos vivos, natimortos (mortes fetais com 20 semanas de gestação) e diagnosticados com defeitos no tubo neural durante o pré-natal entre julho de 1999 a junho de 2003.	Estudo observacional de caso-controle.	Examinar se vários marcadores de aculturação permitiriam a identificação de grupos de alto risco na população hispânica e se os fatores de risco para DTN explicariam as diferenças observadas no risco entre mulheres hispânicas mais e menos aculturadas.	Achados sugerem uma associação complexa entre aculturação e DTNs que não é facilmente explicada por fatores de risco de DTN conhecidos.
2008	Idowu, Disu, Anga e Fabanwo	Nigeria	47 pacientes consecutivos (e seus pais) com defeitos do tubo neural entre 2006 e 2007.	Estudo observacional.	Determinar o estado atual dos defeitos do tubo neural em um meio onde não há política de suplementação alimentar com ácido fólico.	O disrafismo espinal aberto é a forma mais comum de NTD verificada. Por sua vez, a incidência das NTDs parece não estar diminuindo. Há uma necessidade de considerar de suplementação periconcepcional de ácido fólico para mulheres abordadas e encaminhamento precoce de pacientes com NTD.
2007	Wilson et al.	Canadá	-	Revisão de literatura.	Fornecer informações sobre o uso de ácido fólico em combinação com um suplemento multivitamínico para a prevenção de defeitos do tubo neural e outras anomalias congênitas.	O ácido fólico como um multivitamínico provou diminuir ou minimizar defeitos congênitos específicos, incluindo defeitos do tubo neural, doenças cardíacas congênitas, anomalias do trato urinário, fendas orais faciais com ou sem fenda palatina, defeitos nos membros, e hidrocefalia, bem como alguns cânceres pediátricos.
2006	Boyles et al.	Estados Unidos	304 famílias caucasianas americanas com meningomielocelo ou anencefalia.	Artigo original.	Avalia vários genes da via do folato para associação com DTNs humanos, incorporando um cofator ambiental: a suplementação materna de folato.	Não há evidências convincentes de uma associação para a maioria desses genes. O papel do folato na etiologia das NTDs pode resultar de efeitos epigenéticos ou interações com genes não

						folatos.
2005	Sebold et al.	Estados Unidos	As famílias cujo probando foi diagnosticado com lipomeningiomelele.	Artigo original.	Observar famílias em que vários membros foram afetados com um amplo espectro de DTNs,	Esses dados sugerem que a base genética subjacente para defeitos no fechamento é a mesma ou intimamente relacionada à da meningiomelele em algumas famílias.
2005	Mitchell	Estados Unidos	-	Revisão de literatura.	Demonstrar a epidemiologia dos defeitos no tubo neural.	1) A obesidade materna como um fator de risco consistente para DTNs, com mulheres nas categorias de índice de massa corporal mais alto tendo um risco de 1,5 a 3,5 vezes maior do que mulheres com índices mais baixos. 2) países que implementaram programas obrigatórios de fortificação de alimentos com ácido fólico indicam uma redução de 30% a 50% na prevalência de DTNs.
2004	Jooma	Paquistão	-	Editorial.	Defender a implementação de políticas públicas de incentivo à suplementação de ácido fólico como prevenção ao desenvolvimento de DTNs.	O enriquecimento da farinha com ácido fólico deve ser considerado uma medida prioritária de saúde pública do Estado. Oportunidades para implementar uma intervenção de saúde pública sustentável e barata para prevenir grandes doenças humanas são raras.
1996	Minns	Países do Reino Unido	-	Revisão de literatura.	Abordar os impactos do ácido fólico sobre a epidemiologia dos defeitos no tubo neural.	A suplementação e fortificação de ácido fólico periconcepcional representa um grande avanço na prevenção de defeitos do tubo neural de forma preventiva primária.

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

4. Discussão

O uso de ácido fólico é recomendado durante todo o pré natal e tem ação protetora na formação do sistema nervoso central, agindo de forma a reduzir os casos de defeitos do tubo neural. (Minns, 1996; Henderson et al., 2020; De la Fournière et al., 2020; Eagles & Gupta, 2020; Wilson et al., 2015; Idowu et al., 2008; Wilson et al., 2007). Apesar de esse uso ser consenso em todo o mundo, o estudo de S. Sachdeva, et al. (2014) realizado na Índia, evidenciou que essa ação protetora do ácido fólico é extremamente útil nas primeiras 3 semanas de gestação, de forma que tomá-lo após esse período não gera tanto impacto para o sistema nervoso fetal, visto que o fechamento do tubo neural ocorre por volta do 27º dia de gestação. Assim, a recomendação principal da OMS é que o uso dos suplementos de ácido fólico comece a ser feito, no mínimo, 4 semanas antes do início da gestação (em casos de gestações planejadas).

É importante compreender como a deficiência de vitamina B9 pode influenciar negativamente a gestação e, principalmente, a formação correta do tubo neural. Tal influência ocorre devido sua ação na via metabólica envolvendo o metabolismo da homocisteína-metionina. O ácido fólico atua como cofator para a metionina sintetase, essa enzima converte 5-

metiltetraidrofolato e homocisteína em metionina e tetraidrofolato. A deficiência da vitamina em destaque leva a diminuição dos níveis de metionina resultando na diminuição da S-adenosilmetionina (SAM), um importante doador de metil. É fundamental destacar que durante a deficiência de vitamina B9, o folato fica retido na forma de 5-metiltetraidrofolato, uma vez que somente a enzima dependente desse micronutriente é capaz de realizar sua conversão, dessa forma, mesmo em pacientes com níveis normais de folato, pode existir uma deficiência funcional no organismo. O desequilíbrio desse sistema orgânico gera irregularidades na biodisponibilidade fetal de homocisteína ou metionina, situações relacionadas com a presença de defeitos no tubo neural do embrião. (Lewis et al., 1998; Wald, 1994).

Alguns outros fatores também são significativos, gerando uma interferência no aumento nos riscos de meningomielocelo, como obesidade materna, uso de anti-epiléticos durante a gestação, alcoolismo, tabagismo, consanguinidade, fatores genéticos, diabetes mellitus, país de origem, além de baixo grau de escolaridade e renda. (Henderson et al., 2020; Eagles & Gupta, 2020; Esmaili et al., 2013; Deb et al., 2011; Al-Ani et al., 2010; Morrow et al., 2009; Sebold et al., 2005). Alguns desses fatores não são modificáveis e vão acompanhar a mãe durante a gestação de forma intrínseca (fatores genéticos, país de origem e diabetes mellitus). Mas a maioria dos fatores de risco para os defeitos do tubo neural pode e deve ser evitada visando uma gestação saudável.

Além desses fatores de risco, a não suplementação com ácido fólico durante a gestação é o principal influenciador no grande número de casos de defeitos na formação do tubo neural. Tendo isso em vista, alguns países estabeleceram a fortificação de farinhas e produtos derivados do arroz com esse micronutriente, a fim de abranger as gestantes de menor poder econômico, moradoras de rua e gestações não planejadas. Dessa forma, todas as pessoas que ingerem farinhas estarão parcialmente suplementadas antes do início de cada gravidez. Nos países em que foi realizada a fortificação, foi visível a diminuição do acometimento por meningomielocelo ou espinha bífida no decorrer dos anos. A exemplo disso, o Brasil, em que a prevalência geral de defeitos do tubo neural caiu de 0,79 acometidos a cada 1000 nascidos no período de pré-fortificação para 0,55 a cada 1000 nascidos no período de pós-fortificação. (De la Fournière et al., 2020; Obrycki et al., 2019; Blencowe et al., 2018; Santos et al., 2016; Bannink et al., 2015; Idowu et al., 2008; Mitchell, 2005; Jooma, 2004).

Ainda em relação à suplementação com ácido fólico, apenas a Dinamarca e a Suíça contrariam os dados da OMS, já que estudos realizados nos dois países verificaram a não funcionalidade do uso dessa suplementação em gestantes visando a diminuição dos casos de meningomielocelo. O país não faz uso de nenhuma substância que previna a malformação, apenas usa a detecção precoce por meio de ultrassonografia como forma de investigação primária. (Clemmensen et al., 2011; Poretti et al., 2008).

Considerando os fatores de proteção e risco para a formação dessa doença, o estudo de Rabiú e Adeleye (2013) sugere que os países africanos sejam o local mais propício à ocorrência de defeitos do tubo neural, e comprovam isso ao compararem as taxas de prevalência continental com a mundial. Além disso, um estudo realizado na Uganda por Bannink et al. (2015) comprova o não conhecimento das gestantes em relação a alimentos fortificados e aponta que quase 50% das mulheres só toma o suplemento de ácido fólico no último trimestre de gestação. (Claude et al., 2012).

Em contraponto a isso, Sikander et al. (2017) apontam Grã-Bretanha, Irlanda e Paquistão como sendo os países com maior incidência da doença no mundo, estando localizados na Europa e Ásia. Os autores afirmam que isso ocorre pela baixa informação que as gestantes possuem sobre a importância da suplementação, medidas governamentais ineficientes na prevenção dos defeitos do tubo neural além de fatores genéticos e hormonais que envolvem essa parte da população, aumentando as chances da ocorrência de meningomielocelo.

A alimentação rica em vitaminas e minerais variados é de extrema importância como fator de proteção para uma série de doenças, principalmente aquelas do sistema nervoso central. (Obrycki et al., 2019). Em consonância a essa informação, o estudo Deb et al. (2018) descobriu que na Índia, país de base vegetariana, as taxas de defeitos no tubo neural são 1,6 vezes

mais altas que no restante do mundo e que esse estilo de alimentação sem carnes representa mais um fator de risco para a ocorrência de meningomielocele.

O acompanhamento pré-natal obrigatório também é fator protetor determinante para a diminuição dessa afecção, principalmente em países desenvolvidos, nos quais as pessoas possuem melhor condição financeira e conseguem cuidar de sua saúde de forma mais cautelosa. Em países em desenvolvimento que não possuem saúde pública eficaz, essa medida não é realizada de forma obrigatória devido a um baixo poder econômico da população. Nesses casos, a saúde de toda a população fica à mercê de sua condição social e isso gera um impacto muito significativo nas doenças daquele país. (Idowu et al., 2008).

Vale ressaltar também a importância do acompanhamento por segmentos multiprofissionais durante a gravidez, tanto para a saúde da mãe quanto do bebê. Essa atitude garante que ambos sejam avaliados por especialistas e que várias doenças e complicações sejam prevenidas ou tenham sua detecção precoce, podendo ser tratadas de maneira mais eficaz e diminuindo as chances de sequelas. (Obrycki et al., 2019).

Em relação à epidemiologia, a enfermidade mostra-se bastante preocupante devido à alta prevalência de casos por ano, chegando a 1 afetado a cada 1000 nascidos, na Europa (De la Fournière et al., 2020) e 0,37 a cada 1.000 nascidos no Canadá. (Lowry et al., 2019). Os números mostram-se extremamente sérios, principalmente levando-se em conta que a doença é prevenível com o uso de suplementação e que os dados supracitados são referentes a países, em sua maioria, desenvolvidos. Além disso, há alta taxa de mortalidade, além da possibilidade de existirem sequelas para o resto da vida. As mortes representam aproximadamente 88.000 por ano, em todo o mundo, segundo a OMS. (Lee & Gleeson, 2020).

Apesar de ainda ser um caso de saúde pública e apresentar taxas de mortalidade ainda altas, as chances de sobrevivência aumentaram drasticamente nos últimos anos devido aos avanços da medicina em relação aos melhores tratamentos e cirurgias para a meningocele. (Claude et al., 2012). Atualmente, há a cirurgia intra útero, que é feita até a 26ª semana de gestação, e a cirurgia pós nascimento, que ocorre entre 24 e 48 horas de vida. Ambas corrigem o mau fechamento da espinha, colocando as meninges de volta em seu lugar. As duas minimizam as chances de infecção, diminuem as taxas de sequelas e protegem as meninges de possíveis traumas. (Sikander et al., 2017). O acesso a serviços de saúde apropriados para os afetados pode melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida, tendo em vista que essas cirurgias de tratamento são feitas apenas em centros especializados bem equipados e que esse processo de tratamento geralmente não é acessível por toda a população devido seu alto custo. (Blencowe et al., 2018).

Vários estudos de base genética foram feitos, e em sua maioria, chegaram à conclusão que os genes estudados (MTHFR C677T e A1298C) não possuem relação de causalidade com os defeitos do tubo neural. (Deb et al., 2018; Nguyen et al., 2017; Boyles et al., 2006). Entretanto, quando há mais de um caso de meningomielocele na mesma família, foi encontrada base genética que faça disso um fator de risco para a existência de mais casos. (O'Byrne et al., 2010; Sebold et al., 2005). Nos estudos realizados por Shah et al. (2016), nos Estados Unidos foram também identificadas novas variantes conhecidas em dois dos quatro genes GCS que podem contribuir para o desenvolvimento de meningomielocele.

5. Conclusão

Em consonância às informações citadas acima, podemos concluir que o ácido fólico representa uma importante vitamina a ser utilizada durante a gestação visando a proteção materna e fetal. Aliada a seu uso, outros cuidados com a saúde podem auxiliar na prevenção de várias doenças relacionadas ao sistema nervoso central, mais especificamente ao tubo neural.

Sendo assim, cabe aos governantes de cada nação a responsabilidade pelos cuidados básicos de prevenção dessa doença, como fortificação alimentar e pré-natal gratuito para que os números referentes à mortalidade neonatal e sequelas sejam cada vez menores, melhorando de forma geral a saúde pública e, a longo prazo, diminuindo a quantia gasta com tratamento por meningomielocele em todo o mundo.

A meningomielocoele é uma doença neurológica do desenvolvimento do tubo neural grave e que implica em altas taxas de mortalidade e morbidade ao redor do mundo. O tratamento, uma vez que seja detectada a doença, é extremamente delicado e acarreta altos custos para a saúde pública. Dessa forma, intervenções precoces quanto a prevenção desse desenvolvimento é essencial para uma melhor prestação de serviços.

Diante disso, é evidente o impacto da suplementação com ácido fólico para controle não somente da meningomielocoele, como também outras alterações de desenvolvimento do tubo neural. A suplementação contínua por meio de grãos parece ser a maneira mais eficaz, uma vez que é uma fonte alimentar de baixo custo e continuamente presente na maioria das famílias. Apesar de eficaz, cabe ainda destacar que a suplementação de B9 não é necessariamente mandatória, uma vez que um acompanhamento preciso durante o pré-natal pode auxiliar o controle de patologias neonatais, todavia esse controle possui maiores custos e pode não ser realidade para países com baixo índice de desenvolvimento.

Portanto, evidencia-se a importância do acompanhamento nutricional e auxílio governamental na manutenção de níveis saudáveis de micro e macronutrientes de toda a população. Mais especificamente para doenças relacionadas com o tubo neural, a vitamina B9 é a alternativa de maior viabilidade econômica apresentando altos resultados com baixos custos de investimento. Entretanto, para ser uma medida eficaz, um trabalho constante de divulgação e educação nutricional deve ser realizado na população para que a mesma possa buscar adequar sua dieta em casos de tentativas ou suspeitas de gravidez. Por fim, o acompanhamento com uma equipe multidisciplinar durante todo o pré-natal é uma medida preventiva de baixo custo e que aumenta de forma perceptível a qualidade de vida da população, devendo ser prioridade para planejamento de ações governamentais.

Referências

- Al-Ani, Z. R., Al-Hiali, S. J., & Al-Mehimdi, S. M. (2010). Neural tube defects among neonates delivered in Al-Ramadi Maternity and Children's Hospital, western Iraq. *Saudi Med J*, 31(2), 163-169.
- Bannink, F., Larok, R., Kirabira, P., Bauwens, L., & Van Hove, G. (2015). Prevention of spina bifida: folic acid intake during pregnancy in Gulu district, northern Uganda. *Pan Afr Med J*, 20(90), 1-9.
- Bizzi, J. W. J. (2012). Meningomielocoele: conceitos básicos e avanços recentes. *Jornal Brasileiro de Neurocirurgia*, 23(2), 138-151.
- Blencowe, H., Kancherla, V., Moorthie, S., Darlison, M. W., & Modell, B. (2018). Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. *Ann N Y Acad Sci*, 1414(1), 31-46.
- Boyles, A. L., Billups, A. V., Deak, K. L., Siegel, D. G., Mehlretter, L., Slifer, S. H., Bassuk, A. G., Kessler, J. A., Reed, M. C., Nijhout, H. F., George, T. M., Enterline, D. S., Gilbert, J. R., Speer, M. C.; & NTD Collaborative Group. (2006). Neural tube defects and folate pathway genes: family-based association tests of gene-gene and gene-environment interactions. *Environ Health Perspect*, 114(10), 1547-52.
- Carmichael, S. L., Shaw, G. M., Song, J., & Abrams, B. (2008). Markers of acculturation and risk of NTDs among Hispanic women in California. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 82(11), 755-62.
- Claude, K. M., Juvenal, K. L., & Hawkes, M. (2012). Applying a knowledge-to-action framework for primary prevention of spina bifida in tropical Africa. *Matern Child Nutr*, 8(2), 174-84.
- Clemmensen, D., Thygesen, M., Rasmussen, M. M., Fenger-Grøn, M., Petersen, O. B., & Mosdal, C. (2011). Decreased incidence of myelomeningocele at birth: effect of folic acid recommendations or prenatal diagnostics? *Childs Nerv Syst*, 27(11), 1951-1955.
- De la Fourmière, B., Dhombres, F., Maurice, P., De Foucaud, S., Lallemand, P., Zérah, M., Guilbaud, L., & Jouannic, J. M. (2020). Prevention of Neural Tube Defects by Folic Acid Supplementation: A National Population-Based Study. *Nutrients*, 12(10), 1-10.
- Deb, R., Arora, J., Meitei, S. Y., Gupta, S., Verma, V., Saraswathy, K. N., Saran, S., & Kalla, A. K. (2011). Folate supplementation, MTHFR gene polymorphism and neural tube defects: a community based case control study in North India. *Metab Brain Dis*, 26(3), 241-6.
- Deb, R., Arora, J., Samtani, R., Garg, G., Saksena, D., Sharma, N., Kumar, K. A., & Nava, S. K. (2018). Folic acid, dietary habits, and homocysteine levels in relation to neural tube defects: A case-control study in North India. *Birth Defects Res*, 110(14), 1148-1152.
- Eagles, M. E., & Gupta, N. (2020). Embryology of Spinal Dysraphism and its Relationship to Surgical Treatment. *Can J Neurol Sci*, 47(6), 736-746.
- Esmaili, A., Hanaei, S., Fadakar, K., Dadkhah, S., Arjipour, M., Habibi, Z., Nejat, F. E., & Khashab, M. (2013). Risk factors associated with lipomyelomeningocele: a case-control study. *Pediatr Neurosurg*, 49(4), 202-207.

- Henderson, D. B. H., Ndossi, M., Majige, R., Sued, M., & Shabani, H. K. (2020). Understanding the Mothers of Children with Spina Bifida and Hydrocephalus in Tanzania. *World Neurosurg.*, *142*(1), e331-e336.
- Honório, H. M., & Santiago Junior, J. F. (2021). *Fundamentos Das Revisões Sistemáticas em Saúde*. São Paulo, SP: Santos Publishing.
- Idowu, O. E., Disu, E. A., Anga, A. L., & Fabanwo, O. A. (2008). Clinical profile of cranial and spinal dysraphism in Lagos, Nigeria. *Journal of Pediatric Neurology*, *6*(2), 145–150.
- Jooma, R. (2004). Preventing neural tube defects by folic acid fortification of flour. *J Pak Med Assoc.*, *54*(11), 540-541.
- Kancherla, V., Hasan, M. O. S. I., Hamid, R., Paul, L., Selhub, J., Oakley, G., Quamruzzaman, Q., & Mazumdar, M. (2017). Prenatal folic acid use associated with decreased risk of myelomeningocele: A case-control study offers further support for folic acid fortification in Bangladesh. *Plos One*, *11*(2), 1-10.
- Kirke, P. N., Molloy, A. M., Daly, L. E., Burke, H., Weir, D. G., & Scott, J. M. (1993). Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med*, *86*(11), 703-708.
- Lee, S., & Gleeson, J. G. (2020). Closing in on Mechanisms of Open Neural Tube Defects. *Trends Neurosci.*, *43*(7), 519-532.
- Lewis, D. P., Van Dyke, D. C., Stumbo, P. J., & Berg, M. J. (1998). Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part III: Folic acid: pharmacology, therapeutic recommendations, and economics. *Ann Pharmacother*, *32*(10), 1087-1095.
- Lowry, R. B., Bedard, T., MacFarlane, A. J., Crawford, S., Sibbald, B., & Agborsangaya, B. C. (2019). Prevalence rates of spina bifida in Alberta, Canada: 2001-2015. Can we achieve more prevention? *Birth Defects Res.*, *111*(3), 151-158.
- Lupo, P. J., & Zohn, I. (2017). Papers from the Ninth International Conference on Neural Tube Defects. *Birth Defects Res.*, *109*(2), 65-67.
- Mahmud, I. C., Lerner, E. da R., Giergowicz, F. B., Emmanouilidis, J., Spengler, R. de C. B., & Schneider, R. H. (2021). Tobacco use disorder in the older people: An integrative view. *Scientia Medica*, *31*(1), e41007.
- Minns, R. A. (1996). Folic acid and neural tube defects. *Spinal Cord Journal*, *34*(8), 460-465.
- Mitchell, L. E. (2005). Epidemiology of neural tube defects. *American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics*, *135C*(1), 88–94.
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L. A., & PRISMA-P Group. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.*, *4*(1), 1-9.
- Morrow, J. I., Hunt, S. J., Russell, A. J., Smithson, W. H., Parsons, L., Robertson, I., Waddell, R., Irwin, B., Morrison, P. J., & Craig, J. J. (2009). Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *80*(5), 506-511.
- Nguyen, M. P., Lupo, P. J., Northrup, H., Morrison, A. C., Cirino, P. T., & Au, K. S. (2017). Maternal gene-micronutrient interactions related to one-carbon metabolism and the risk of myelomeningocele among offspring. *Birth Defects Res.*, *109*(2), 99-105.
- O'Byrne, M. R., Au, K. S., Morrison, A. C., Lin, J. I., Fletcher, J. M., Ostermaier, K. K., Tyerman, G. H., Doebel, S., & Northrup, H. (2010). Association of folate receptor (FOLR1, FOLR2, FOLR3) and reduced folate carrier (SLC19A1) genes with meningomyelocele. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.*, *88*(8), 689-694.
- Obrycki, J. F., Lee, J. J., Kapur, K., Paul, L., Hasan, M. O. S. I., Mia, S., Quamruzzaman, Q., Christiani, D. C., & Mazumdar, M. (2019). A case-control analysis of maternal diet and risk of neural tube defects in Bangladesh. *Birth Defects Res.*, *111*(14), 967-981.
- Organização Pan-Americana da Saúde. (2016). OMS divulga novas recomendações para grávidas. Recuperado de: <https://saudeamanha.fiocruz.br/oms-divulga-novas-recomendacoes-para-gravidas/#.YdYJmjmLIU>
- Poretti, A., Anheier, T., Zimmermann, R., Boltshauser, E., & Swiss Pediatric Surveillance Unit (SPSU). (2008). Neural tube defects in Switzerland from 2001 to 2007: are periconceptual folic acid recommendations being followed? *Swiss Med Wkly.*, *138*(41-42), 608-613.
- Rabiu, T. B., & Adeleye, A. O. (2013). Prevention of myelomeningocele: African perspectives. *Childs Nerv Syst.*, *29*(9), 1533-1540.
- Rehman, L., Shiekh, M., Afzal, A., & Rizvi, R. (2020). Risk factors, presentation and outcome of meningomyelocele repair. *Pakistan Journal Of Medical Sciences*, *36*(3), 422-425.
- Sachdeva, S., Nanda, S., Bhalla, K., & Sachdeva, R. (2014). Gross congenital malformation at birth in a government hospital. *Indian J Public Health.*, *58*(1), 54-56.
- Santos, L. M. P., Lecca, R. C. R., Cortez-Escalante, J. J., Sanchez, M. N., & Rodrigues, H. G. (2016). Prévention des anomalies du tube neural par l'enrichissement en acide folique des farines: Étude rétrospective en population au Brésil. *Bulletin of the World Health Organization*, *94*(1), 22–29.
- Sebold, C. D., Melvin, E. C., Siegel, D., Mehlretter, L., Enterline, D. S., Nye, J. S., Kessler, J., Bassuk, A., Speer, M. C., George, T. M.; & NTD Collaborative Group. (2005). Recurrence risks for neural tube defects in siblings of patients with lipomyelomeningocele. *Genet Med.*, *7*(1), 64-67.
- Shah, R. H., Northrup, H., Hixson, J. E., Morrison, A. C., & Au, K. S. (2016). Genetic association of the glycine cleavage system genes and myelomeningocele. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.*, *106*(10), 847-853.
- Sikander, M., Khan, M. S. G., Gull-e-faran, Khan, R. G., & Qurat-ul-Ain. (2017). Spina bifida and blessing of prenatal testing: A review. *Biomedical Research*, *28*(8), 3445-3450.
- Wald, N. J. (1994). Folic acid and neural tube defects: the current evidence and implications for prevention. *Ciba Found Symp.*, *181*(1), 192-208.

Wilson, R. D.; Désilets, V., Wyatt, P., Langlois, S., Gagnon, A., Allen, V., Blight, C., Johnson, J., Audibert, F., Brock, J., Koren, G., Goh, I., Nguyen, P., & Kapur, B. (2007). 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 Obstet Gynaecol Can.*, 29(12), 1003-1013.

Wilson, R. D., Audibert, F., Brock, J. A., Carroll, J., Cartier, L., Gagnon, A., Johnson, J. A., Langlois, S., Murphy-Kaulbeck, L., Okun, N., Pastuck, M., DeB-Rinker, P., Dodds, L., Leon, J. A., Lowel, H. L., Luo, W., MacFarlane, A., McMillan, R., Moore, A., Mundle, W., O'Connor, D., Ray, J., & Van den Hof, M. (2015). Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.*, 37(6), 534-52.

World Health Organization. (2003). World Atlas of Birth Defects. <http://www.who.int/genomics/about/en/spinabifida.pdf>