



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

Viviane Belini Rodrigues

“Carga Econômica dos Defeitos do Tubo neural na Perspectiva do Ministério da Saúde no período de 2010-2019.”

Tese

Brasília -DF

2022

Viviane Belini Rodrigues

“Carga Econômica dos Defeitos do Tubo Neural na Perspectiva do Ministério da Saúde no período de 2010-2019.”

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutora em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Leonor Maria Pacheco Santos

BRASÍLIA-DF

2022

Ficha Catalográfica

Viviane Belini Rodrigues

“Carga econômica dos defeitos do tubo neural na perspectiva do Ministério da Saúde no período de 2010-2019.”

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutora em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade de Brasília.

Aprovado em de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Leonor Maria Pacheco Santos (presidente)
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva- UNB

Prof^ª. Dra. Maria Regina Fernandes de Oliveira (membro externo)
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical-UNB

Prof^º. Dr. Mauro Niskier Sanchez (membro interno)
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva- UNB

Dra. Gisele Ane Bortolini (membro externo)
Coordenação Geral de Alimento e Nutrição-MS

Dr. Juan José Cortez-Escalante (suplente)
Unidade Técnica de Vigilância - OPAS/OMS

“Há um tempo em que é preciso
abandonar as roupas usadas
Que já tem a forma do nosso corpo
E esquecer os nossos caminhos que
nos levam sempre aos mesmos
lugares. É o tempo da travessia
E se não ousarmos fazê-la
Teremos ficado para sempre
À margem de nós mesmos”

Fernando Teixeira de Andrade

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dra. Leonor Maria Pacheco e ao Prof. Dr. Everton Nunes da Silva, orientadores deste trabalho, agradeço todas as orientações e contribuições valiosas para o meu desenvolvimento profissional e acadêmico.

Aos meus colegas, professores do Departamento do Curso de Nutrição e da Residência Multiprofissional em Atenção Básica da UNB, em especial Cinthya Vivianne de Souza Rocha Correia, Eliana dos Santos Leandro, Denise de Lima Costa Furlanetto, Rita de Cássia Melão de Moraes, Renata Alves Monteiro, às contribuições e palavras motivadoras.

Aos professores da Pós- Graduação, pela dedicação à docência e por partilhar experiências ao longo do curso. A todos os colegas da turma de doutorado da UNB de 2017, pela amizade durante os cinco anos.

Ao meu esposo, Josué Gonçalves, pelo apoio afetuoso, pelo auxílio constante para conclusão do trabalho e por ter sempre me motivado em todos os momentos durante esse percurso.

À minha mãe Edite Belini e as minhas irmãs por todo o incentivo, apoio e carinho.

RESUMO

Introdução: No Brasil, as anomalias congênitas são a segunda principal causa de morte entre os menores de cinco anos, e cerca de 24 mil nascimentos são notificados com algum tipo defeito congênito ao ano. O defeito do tubo neural foi uma das anomalias congênitas mais prevalentes no país. As doenças do tubo neural resultam em graves incapacidades físicas e/ou mentais, que demandam reabilitação durante toda a vida, gerando um custo econômico significativo para os sistemas de saúde e as sociedades, em especial, nos países de baixa e média renda. **Objetivos:** O objetivo é estimar os custos diretos dos defeitos do tubo neural sob a perspectiva do Ministério da Saúde brasileiro, e os casos e custos evitados da fortificação obrigatória de ácido fólico no período de 2010-2019. **Métodos:** Para contemplar os objetivos realizaram-se duas abordagens metodológicas: (i) artigo 1, uma revisão sistemática sobre avaliação econômica da fortificação obrigatória do ácido fólico para prevenção dos defeitos do tubo neural, a fim de verificar se a fortificação obrigatória do ácido fólico é custo-efetiva em diferentes países e contextos epidemiológicos. O protocolo foi registrado no PROSPERO (CRD 42018115682). Foram acessadas as bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, Web of Science, Embase, Scopus e EBSCO/CINAHL entre janeiro de 2019 e outubro de 2020 e atualizada em fevereiro de 2021. Os estudos elegíveis incluíram análises econômicas originais da fortificação obrigatória de ácido fólico para farinhas de trigo e milho em comparação com estratégias de fortificação não obrigatória em farinhas. A lista de verificação de Drummond foi usada para análise de qualidade; (ii) artigo 2, um estudo de custo da doença do tipo *top-down*, baseado na prevalência dos defeitos do tubo no Brasil. Os dados foram coletados das bases de dados do sistema de informação ambulatorial e hospitalar do Ministério da Saúde. O custo direto foi estimado a partir do total de pacientes-anos, alocados por idade e tipo de doença. Os casos evitados e a economia de custos foram determinados pela diferença na prevalência das doenças nos períodos pré e pós-fortificação com base no número total de nascimentos e na soma dos custos ambulatoriais e hospitalares durante o período investigado. **Resultados:** Foram identificados 7.859 estudos, dos quais 13 atenderam aos critérios de elegibilidade. A maioria (77%; n = 10) dos estudos foi conduzida em países de alta renda, enquanto três (23%) eram de países de renda média-alta. Os resultados mostraram que a fortificação é custo-efetiva para a prevenção de DTN, exceto em um estudo conduzido na Nova Zelândia. A análise de custo-benefício resultou em uma relação mediana de 17,5:1 (0,98:1 a 417,1:1), significando que para cada unidade monetária gasta no programa, haveria um retorno de 17,5 unidades monetárias. Mesmo no caso mais desfavorável de fortificação obrigatória, o investimento no programa seria praticamente recompensado na proporção de 1:0,98. Os resultados de dois estudos mostraram que dosagens de ácido fólico acima de 300 µg/100 g têm uma relação de custo-benefício mais alta. Os estudos com a inclusão de “perda de escolha do consumidor” na análise podem alterar a relação custo-efetividade da fortificação (caso do estudo da Nova Zelândia). No Brasil o custo total dos serviços ambulatoriais e hospitalares para essas doenças totalizou R\$ 92.530.810,63 (Int\$ 40.565.896,81) em 10 anos e a espinha bífida representou 84,92% do custo total. Os custos hospitalares

foram expressivos para os três distúrbios no primeiro ano de vida. Entre 2010 e 2019, a fortificação obrigatória com ácido fólico evitou 3.499 nascidos vivos com defeitos do tubo neural e resultou em R\$ 20.381.586,40 (Int\$ 8.935.373,25) em economia de custos hospitalares e ambulatoriais. **Conclusão:** A fortificação obrigatória de farinhas consiste em valiosa ação para a prevenção de gravidezes com defeitos do tubo neural. Desde sua implementação, houve uma diminuição de 30% na prevalência de defeitos do tubo neural e uma diminuição de 22,81% associada aos custos hospitalares e ambulatoriais.

Palavras-chave: fortificação obrigatórias de farinhas; defeitos do tubo neural; carga da doença.

Abstract

Introduction: In Brazil, congenital anomalies are the second leading cause of death among children under five years of age, and about 24,000 births are reported with some type of congenital defect per year. Neural tube defect was one of the most prevalent congenital anomalies in the country. Neural tube disorders result in severe physical and/or mental disabilities, requiring lifelong rehabilitation, generating a significant economic cost to health systems and societies, particularly in low- and middle-income countries. **Objectives:** The objective is to estimate the direct costs of neural tube defects from the perspective of the Brazilian Ministry of Health, and the cases and costs avoided from mandatory folic acid fortification in the period 2010-2019. **Methods:** Two methodological approaches were used to meet the objectives: (i) article 1, a systematic review on the economic evaluation of mandatory folic acid fortification for the prevention of neural tube defects, to verify whether mandatory folic acid fortification is cost-effective in different countries and epidemiological settings. The protocol was registered in PROSPERO (CRD 42018115682). Electronic databases MEDLINE/PubMed, Web of Science, Embase, Scopus, and EBSCO/CINAHL were accessed between January 2019 and October 2020 and updated in February 2021. Eligible studies included original economic analyses of mandatory folic acid fortification for wheat and maize flours compared to non-mandatory fortification strategies in flours. The Drummond checklist was used for quality analysis; (ii) article 2, a top-down cost-of-disease study based on the prevalence of tube defects in Brazil. Data were collected from the databases of the outpatient and hospital information system of the Ministry of Health. Direct cost was estimated from total patient-years, allocated by age and disease type. Cases averted and cost savings were determined by the difference in disease prevalence in the pre- and post-fortification periods based on the total number of births and the sum of outpatient and hospital costs during the period investigated. **Results:** We identified 7,859 studies, of which 13 met the eligibility criteria. Most (77%; n = 10) of the studies were conducted in high-income countries, while three (23%) were from upper-middle-income countries. The results showed that fortification is cost-effective for the prevention of NTDs, except in one study conducted in New Zealand. The cost-benefit analysis resulted in a median ratio of 17.5:1 (0.98:1 to 417.1:1), meaning that for every monetary unit spent on the program, there would be a return of 17.5 monetary units. Even in the worst case of mandatory fortification, the investment in the program would be nearly paid back at a ratio of 1:0.98. The results of two studies showed that folic acid dosages above 300 µg/100 g have a higher cost-benefit ratio. Studies with the inclusion of "loss of consumer

choice" in the analysis may alter the cost-effectiveness of fortification (case of the New Zealand study). The total cost of outpatient and inpatient services for these diseases totaled R\$92,530,810.63 (Int\$40,565,896.81) over 10 years, and spina bifida accounted for 84.92% of the total cost. Hospital costs were significant for all three disorders in the first year of life. Between 2010 and 2019, mandatory folic acid fortification prevented 3,499 live births with neural tube defects and resulted in R\$20,381,586.40 (Int\$8,935,373.25) in hospital and outpatient cost savings. Conclusion: Mandatory flour fortification is a valuable action for the prevention of pregnancies with neural tube defects. Since its implementation, there has been a 30% decrease in the prevalence of neural tube defects and a 22.81% decrease in associated hospital and outpatient costs.

Keywords: mandatory flour fortification; neural tube defects; disease burden.

LISTA DE FIGURAS, TABELAS, QUADROS E GRÁFICOS

FIGURA 1 - Classificação dos defeitos do tubo neural.....	10
FIGURA 2 - Metabolismo do Ácido fólico e ciclo homocisteína-metionina.....	12
FIGURA 3 - Níveis de prevenção dos defeitos congênitos.....	21
FIGURA 4 - Taxas de Prevalência DTN em países com fortificação obrigatória de AF.....	26

(Artigo 1)

FIGURA 1 - Flow diagram of article selection process.
TABELA 1 - Methodological characterization of selected studies.
TABELA 2 - General characterization of costs of selected studies.
TABELA 3 - Types of costs included in the studies selected in our systematic review.
TABELA 4 - Return of the investment on mandatory FA fortification of the included studies.

(Artigo 2)

TABELA 1 - Total and Average Costs of Outpatient and Hospital Procedures for Spina Bifida in Brazil in the 2010–2019 Period, Stratified by Age Group.
TABELA 2 - Total and Average Costs of Outpatient and Hospital Procedures for Encephalocele in Brazil in the 2010–2019 Period, Stratified by Age Group.
TABELA 3 - Total and Average Costs of Outpatient and Hospital Procedures for Anencephaly in Brazil in the 2010–2019 Period.
FIGURA 1 - Annual Variation of the Total Cost of Outpatient and Hospital Procedures for Neural Tube Defects (Spina Bifida, Encephalocele, and Anencephaly) in Brazil from 2010–2019
TABELA 4 - Prevented Cases and Cost Savings due to Folic Acid Fortification in Brazil from 2010–2019

LISTA DE SIGLAS

DTN	Defeitos do Tubo Neural
AN	Anencefalia
EN	Encefalocele
EB	Espinha Bífida
AF	Ácido Fólico
SINASC	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
SIM	Sistema de Informação de mortalidade
AFP	Alfafetoproteína no líquido amniótico
DVP	Derivação ventrículo-peritoneal
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
FDA	A Food and Drug Administration
WHO	World Health Organization
IOM	Institute of Medicine
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ECLAMC	Estudo Latino-Americano Colaborativo de Malformações Congênitas
UL	Limite superior tolerável de maior ingestão
SIH	Sistema Informação Hospitalar
SIA	Sistema Informação Ambulatorial
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
APAC	Autorização de Procedimentos Ambulatoriais

Sumário

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	17
2.1	OBJETIVO GERAL.....	17
2.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS	17
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	18
3.1	Malformações Congênitas	18
3.2	Aspectos Etiológicos	18
3.3	Fatores associados aos defeitos do tubo neural	20
3.4	Fatores Genéticos.....	20
3.5	Fatores Ambientais	21
3.6	Fatores Nutricionais.....	22
3.7	Epidemiologia do DTN global.....	23
3.8	A epidemiologia dos DTN no Brasil	24
3.9	Manifestações clínicas	25
3.10	Diagnóstico do DTN.....	26
3.11	Tratamento do DTN.....	27
3.12	Prevenção.....	29
3.13	Estratégias de prevenção dos defeitos congênitos	30
3.14	A efetividade do ácido fólico na prevenção de DTN	31
3.15	Tipos de estratégias para aumento do consumo de nutrientes	32
3.16	Dose tolerável de ácido fólico na fortificação de massa.....	34
3.17	Efeitos adversos do uso de ácido fólico.....	35
3.18	A carga econômica das Anomalias Congênitas e DTN.....	36
3.19	Avaliação Econômica da Fortificação de Alimentos.....	39
3.20	A Fortificação obrigatória de AF no Brasil	40

4	METODOLOGIA	43
4.1	Artigo 01: “Cost-effectiveness of mandatory folic acid fortification of flours in prevention of neural tube defects: a systematic review”	43
4.2	Artigo 02: “Prevented cases of neural tube defects and cost savings after folic acid fortification of flour in Brazil”	46
5	RESULTADOS	49
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	100
7	REFERÊNCIAS	103
8	APÊNDICE 01: (Artigo 01) PRISMA	112
8.1	APÊNDICE 02: (Artigo 01) Electronic Search Strategy	114
8.2	APÊNDICE 03: (Artigo 01) Qualidade dos Estudos	118
8.3	APÊNDICE 04: (Artigo 02) Quadro descritivo	119
8.4	APÊNDICE 05: (Artigo 02) Tabela Estimativa de casos e custos evitado	120
8.5	APÊNDICE 06: (Artigo 02) Tabela frequência dos Procedimentos	121
8.6	APÊNDICE 07: Tempo médio de hospitalização por tipo de DTN e faixa etária no período de 2010-2019, Brasil.	125
8.7	APÊNDICE 8: (Artigo 02) Tabela descritiva de custos	127
9	ANEXO 01: (Artigo 01) Carta de Aceite	130
9.1	ANEXO 02: (Artigo 02) Comprovante de Submissão	131
9.3	ANEXO 03: ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	132

1 INTRODUÇÃO

Os defeitos do tubo neural constituem o grupo mais frequente entre as malformações congênitas e estão entre as principais causas de morbimortalidade neonatal (WHO, 2006). Anencefalia (AN), Encefalocele (EN) e Espinha Bífida (EB) são as mais frequentes alterações no sistema nervoso central e decorrem do fechamento incompleto das estruturas que dão origem ao cérebro e à medula espinhal entre a 3ª e 4ª semanas do desenvolvimento uterino (PADMANABHAN, 2006). Apesar de a EB apresentar a menor taxa de letalidade entre os tipos de defeitos — cerca de 7%, em comparação com a EN (46%) e a AN (100%) — ela resulta em graves incapacidades físicas e/ou mentais, que demandam reabilitação durante toda a vida (YI *et al.* 2011; ATTA *et al.* 2016). A etiologia permanece pouco compreendida e é multifatorial, envolvendo fatores ambientais, nutricionais e genéticos. Os principais fatores de risco são as condições socioeconômicas, idade e etnia materna, obesidade, uso de ácido valpróico e deficiência de folato ou ácido fólico (AF) (DETRAIT *et al.*, 2005; CHEN, 2008; LI *et al.*, 2016).

Dentre as vitaminas do complexo B, o AF é a forma sintética do folato (B9), que desempenha um importante papel como coenzima no metabolismo de aminoácidos, síntese de purinas e tiamina, que são necessárias na formação do ácido desoxirribonucleico (DNA), sendo essenciais para divisão celular e para a replicação dos genes nas células (BANIK *et al.*, 2017). Assim, a sua carência pode comprometer a gestação e o conceito pelo risco maior de efeitos teratogênicos, abortos espontâneos, partos prematuros, retardo do crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer (CETIN, BERTI, CALABRESE, 2010). A carência pode ocorrer por diferentes causas, dentre as quais, a ingestão inadequada dos alimentos fontes, absorção e metabolismo deficientes, bem como pode advir, também, das necessidades de nutrientes aumentadas no período da gestação e lactação (VITOLLO, 2014).

Estudos de revisão evidenciam que o consumo de AF na periconcepção e durante a gestação previne a ocorrência ou a recorrência dos defeitos do tubo neural (DE-REGIL *et al.*, 2011; LÓPEZ-CAMELO *et al.*, 2010). O *Institute of Medicine* recomendou dose de 0,4 mg/dia para mulheres em idade fértil e 0,6 mg/dia para as gestantes (IOM, 1998). Apesar do folato estar presente em diversos alimentos, como hortaliças verdes escuras, fígado, leguminosas e frutas, a maioria das mulheres não consome a recomendação diária de AF para prevenção dos defeitos do tubo neural (COZZOLINO; COMINETTI, 2013; SANTOS; PEREIRA, 2007).

As principais políticas públicas preconizadas pela Organização Mundial de Saúde para promover o consumo adequado de AF são iniciativas de educação em saúde sobre alimentação saudável, a suplementação medicamentosa e a fortificação de alimentos com AF

(EICHHOLZER; TÖNZ, 2006). Dentre essas estratégias, a fortificação de alimentos com AF é a mais efetiva na prevenção, pois, além de não demandar mudança nos hábitos alimentares e no comportamento, assegura que as mulheres em idade fértil tenham acesso, durante período de periconcepção, em quantidade que não oferece riscos à saúde (HURRIEL *et al.*, 2010).

Dessa forma, mais de 80 países adotaram a estratégia de fortificação de AF, sendo os grãos e as farinhas de cereais os principais alimentos fortificados. Na América do Sul, o Chile, em 2000, implementou a fortificação mandatória e, após dois anos, houve uma redução de 40% na prevalência de DTN (HERTRAMPF; CÓRTEZ, 2008). No Brasil, a redução foi de 30% na prevalência, tendo passado de 0,79/1000 no período pré-fortificação (2001-2004) para 0,55/1000 (PR: 1,43, IC: 1,38-1,50) no período pós-fortificação. (SANTOS *et al.*, 2016; BRASIL, 2002).

O estudo de revisão de YI *et al.* (2011) evidenciou a fortificação de AF em farinhas como uma intervenção em saúde pública custo-efetiva na prevenção dos defeitos do tubo neural. No Brasil, a implementação da fortificação obrigatória de AF e ferro nas farinhas faz duas décadas, e, até o presente momento, não há na literatura estimativas de custos da doença do tubo neural e dos custos evitados para o sistema de saúde brasileiro. A estimativa do custo da doença apresenta extrema relevância por possibilitar: (i) conhecer o impacto econômico da doença e do programa de prevenção; (ii) auxiliar as análises completas do tipo custo-benefício e ou custo-efetividade; (iii) fornecer aos tomadores de decisão informações para alocação de recursos. (OLIVEIRA; SANTOS; SILVA, 2014).

Diante de tal contexto, o presente estudo pretende contribuir com o conhecimento sobre a carga das doenças do tubo neural a fim de possibilitar as melhores decisões para alocação de recursos no sistema de saúde público.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar a carga econômica dos defeitos do tubo neural na perspectiva do SUS no período de 2010-2019 e os potenciais benefícios econômicos da fortificação obrigatória de ácido fólico em farinhas em âmbito global e nacional.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar e sistematizar as evidências sobre as avaliações econômicas da fortificação obrigatória de AF em farinhas de trigo e milho em âmbito global;

Mensurar os custos diretos totais do DTN para o SUS, no âmbito do MS estratificados por faixa etária, idade e o tipo de doença, entre 2010 e 2019;

Estimar os casos e os custos evitáveis do DTN para o período de 2010 a 2019.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS

Os defeitos congênitos consistem em anormalidades estruturais ou funcionais, que ocorrem no período pré-natal e podem ser identificadas antes ou após o nascimento ou mais tarde na vida. Estima-se que 6 % dos bebês em todo o mundo nascem com um defeito de nascença, levando centenas de milhares de mortes associadas. No entanto o número real de casos pode ser muito maior, pois as estatísticas geralmente não consideram abortos e natimortos. As anomalias congênitas constituem uma das principais causas da carga global da doença, em especial, para os países de baixa e média renda (WHO, 2022).

Os DTN constituem o grupo mais frequente entre as malformações congênitas e são as principais causas de morbimortalidade neonatal (WHO, 2006). AN, EN e EB são as mais frequentes alterações no sistema nervoso central e decorrem do fechamento incompleto das estruturas que dão origem ao cérebro e à medula espinhal entre a 3^a e 4^a semanas do desenvolvimento uterino (PADMANABHAN, 2006). Embora a EB tenha letalidade menor do que outros tipos de defeitos — cerca de 7% em comparação com EN (46%) e AN (100%) — ela resulta em graves incapacidades físicas e/ou mentais que demandam reabilitação durante toda a vida (YI *et al.*, 2011). A incapacidade, ao longo da vida, gera um custo econômico significativo para os sistemas de saúde e as sociedades, em especial nos países de baixa e média renda (WHO, 2022).

3.2 ASPECTOS ETIOLÓGICOS

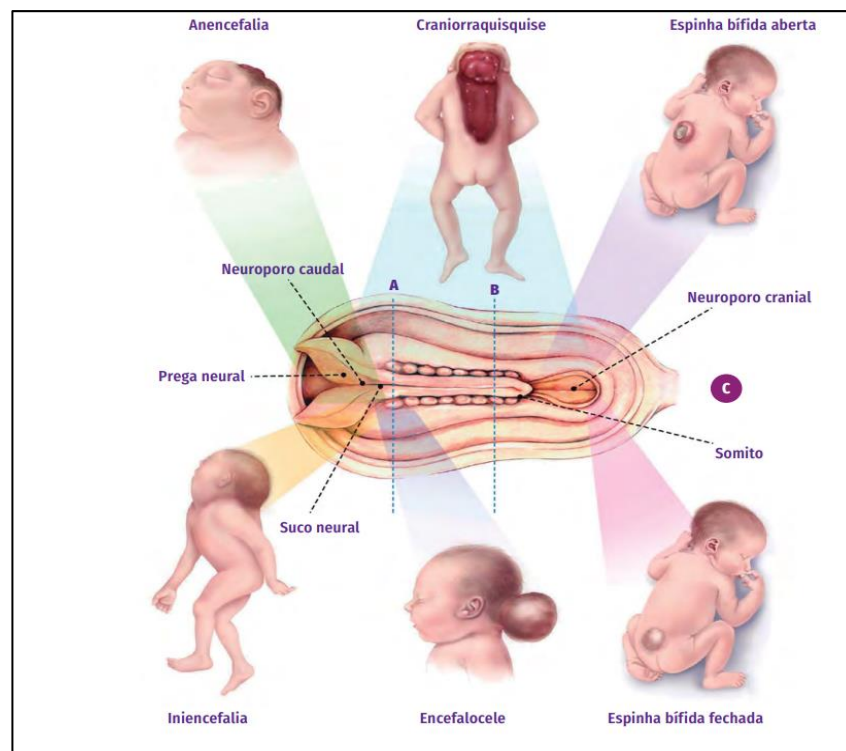
As malformações congênitas graves do sistema nervoso central se originam durante a embriogênese, no prazo de 22 a 28 dias após à concepção, e resultam da falha no fechamento do tubo neural. Os defeitos podem ser classificados como sendo cranianos e/ou espinhais e podem ser abertos ou fechados (ocultos), dependendo da presença ou não de tecido neural (SALOMÃO *et al.*, 2014).

Os defeitos abertos variam de acordo com o local afetado e são originados no processo de neurulação. Na neurulação primária, origina-se o tubo neural que, posteriormente, gera o cérebro e a medula espinhal. Esse processo constitui no enrolamento do neuroepitélio com a formação de dobras neurais, que passam pela fusão para gerar o tubo (Figura 1). As alterações que originam as falhas no fechamento do cérebro e da medula espinhal resultam em DTN abertas. Quando ocorrem no cérebro, são denominados de **craniorraquisise** (todo o tubo neural do mesencéfalo até a parte inferior da coluna permanece aberto); **AN** (ausência parcial

do encéfalo e da calota craniana) e **EN** (herniação do cérebro e das meninges por aberturas no crânio). Quando as alterações ocorrem na medula espinhal, surgem os tipos de **EB aberta**: meningocele (a medula espinhal se projeta para dentro das vértebras) e mielomeningocele (ocorre a herniação das meninges através da abertura na medula espinhal). A exposição do neuroepitélio ao líquido amniótico tem consequências patológicas, incluindo degeneração neuronal (COPP & GREENE, 2014; GREENE *et al.*, 2009).

Na neurulação secundária, ocorre a formação do tubo neural em níveis mais baixos da espinha dorsal, caudal até a região médio-sacral. A EB, quando se limita aos arcos vertebrais, consiste na EB fechada, que é a forma mais branda e, por vezes, permanece indetectável (cl clinicamente comum, afeta 10% população geral) (BOTTO *et al.*, 1999).

FIGURA 1- Classificação dos defeitos do tubo neural



Fonte: WHO/CDC/ICBDSR,2014.

A despeito da etiologia permanecer ainda pouco compreendida, estudos sugerem que a interação ativa dos fatores ambientais, nutricionais e genéticos desempenha um papel importante no desenvolvimento do DTN (GREENE *et al.*, 2009; DETRAIT *et al.*, 2005). Essas interações gene-gene e gene-ambiente constituem um desafio em potencial para identificar a causa primária das DTN em pacientes individuais. (COPP *et al.*, 2013).

3.3 FATORES ASSOCIADOS AOS DEFEITOS DO TUBO NEURAL

No DTN isolado ou não-sindrômicos, os fatores de riscos são geralmente multifatoriais ou atribuídos a uma combinação complexa entre os fatores genéticos e fatores ambientais (COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS-OBSTETRICS, 2017).

Os principais fatores de riscos são as condições socioeconômicas, idade e etnia materna, obesidade, uso de ácido valpróico e a deficiência de folato ou AF (AF) (LI, K. *et al.*, 2016; CHEN *et al.*, 2008; SEIDAHMED *et al.*, 2009). Além desses, um histórico familiar com gestações anteriores afetadas por DTN é um fator de risco significativo, o risco é elevado de 2.3 vezes a mais de 20 vezes (depois da segunda gestação afetada) (CZEIZEL; MÉTNEKI, 1984)

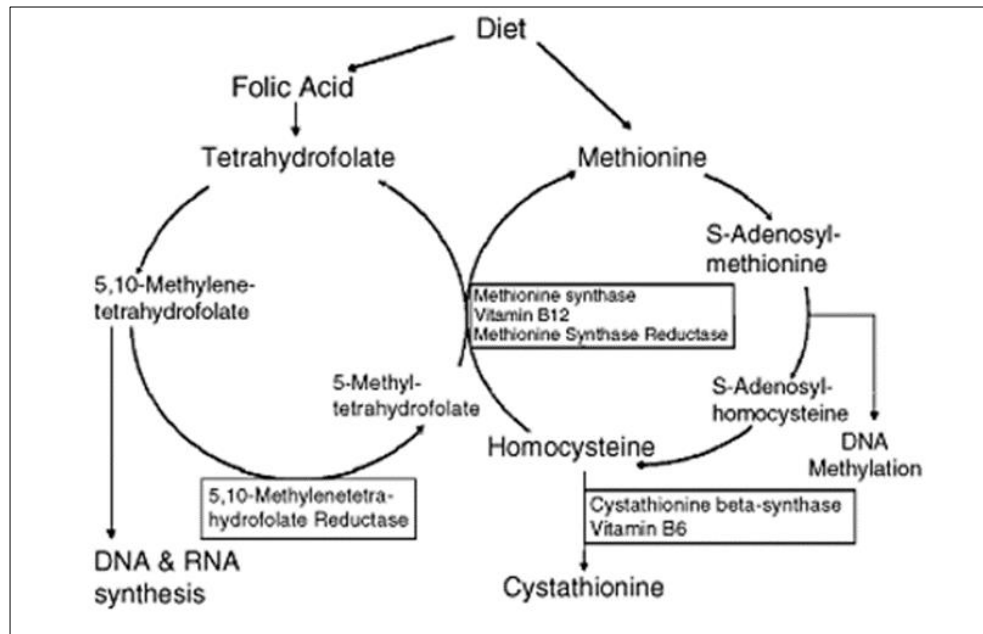
3.4 FATORES GENÉTICOS

Nos últimos vinte anos, os estudos focaram nos defeitos genéticos no ciclo metílico da homocisteína, pois identificaram uma mutação no gene 5, 10-metiltetrahidrofolato redutase, que foi associada ao fator de risco para DTN. A homocisteína é convertida em cisteína ou é remetilada em metionina pela metil-tetrahidrofolato redutase (MTHFR) (figura 2). O AF (ácido pteroilglutâmico) é uma vitamina do complexo B, hidrossolúvel, e está envolvido em transferências de carbono único em processos importantes, como a síntese de nucleotídeos e uma variedade de reações de metilação que ocorrem em vários compartimentos celulares. A enzima MTHFR é um dos principais meios que permitem as células a regularem as concentrações intracelulares de metionina e homocisteína, estando relacionada com a ocorrência de DTN. O polimorfismo de C677T (C para citosina, T para timidina) no gene MTHFR foi identificado como uma mutação que torna a enzima termolábil, havendo perda de sua atividade com um aumento na temperatura, ocasionando a elevação de homocisteína sérica. Essa variante termolábil específica (MTHFR T677Tca) encontra-se na população saudável em diferentes grupos étnicos (KONDO *et al.*, 2009). Na população japonesa do sexo masculino, foi encontrada a maior proporção de MTHFR T677T (16,2%) e a menor proporção foi nos brasileiros do sexo masculinos e brancos (4,0%) (SEIDAHMED *et al.*, 2014; FÉLIX *et al.*, 2003).

Um estudo irlandês, que realizou a genotipagem de 395 pacientes com DTN e 848 controles, evidenciou que os genótipos homozigotos (TT) e heterozigotos (CT) da MTHFR estavam significativamente associados a um risco aumentado de DTN, em aproximadamente 26% das ocorrências. Os autores relataram que 50% a 60% da população europeia e norte-

americana em risco de DTN pode ser beneficiada com a fortificação AF de alimentos (KIRKE *et al.*, 2004).

FIGURA 2 - Metabolismo do Ácido fólico e ciclo homocisteína-metionina



Fonte: Kondo, *et al.*, 2009.

3.5 FATORES AMBIENTAIS

Os fatores ambientais têm influência direta na ocorrência de DTN, pois esses modulam a expressão gênica. Os principais fatores ambientais são as condições socioeconômicas, etnia materna, obesidade, Diabetes Mellitus e o uso de drogas antiepilépticas (BANIK *et al.*, 2017). Os estudos sociodemográficos e epidemiológicos evidenciam a associação com o risco aumentado de uma gravidez ser afetada por DTN entre famílias com baixos níveis de educação e de renda familiar (AU *et al.*, 2010).

Esses achados podem ser explicados, em parte, pelo estudo de Brough *et al.* (2009), que explorou uso de suplemento de AF periconcepcional em uma população socialmente carente e etnicamente diversificada. Evidenciou que as mães de grupos sociais mais elevados, ou com maior escolaridade, e caucasianas foram mais propensas ao uso de AF no período pré-concepcional e durante a gestação.

Os resultados de revisão sistemática com metanálise mostraram que as mulheres caucasianas são mais propensas a tomar o suplemento de AF do que as não caucasianas. Os autores referem que as mulheres sul-asiáticas, especificamente, parecem ter menos conhecimento e fazem menor uso de AF. Entretanto sugerem que são necessárias mais

pesquisas sobre a diversidade entre grupos populacionais não-caucasianos (PEAKE *et al.*, 2013).

Drogas antiepiléticas podem atravessar a placenta, aumentando a concentração da droga no embrião ou no feto, podendo, ainda, alterar o metabolismo do folato e reduzir a concentração deste no plasma (BOTTO, 1999). A Diabetes Mellitus, a intolerância à glicose e a obesidade materna mostraram-se fatores de risco para DTN em diferentes estudos epidemiológicos. Os pesquisadores referem que a compreensão de como a obesidade e a diabetes se relacionam com a suscetibilidade das DTN permanece desconhecida (KONDO *et al.*, 2009).

3.6 FATORES NUTRICIONAIS

Em relação aos fatores nutricionais, a deficiência do AF tem sido estudada desde a década de 1960, tendo sido identificado que a vitamina B9 desempenha papel significativo na ocorrência ou recorrência de DTN, bem como em abortos espontâneos, partos prematuros, retardo do crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer. A carência de AF pode ocorrer por diferentes causas, dentre as quais, a ingestão inadequada dos alimentos fontes ou absorção e metabolismo deficientes. Podem, ainda, advir das necessidades de nutrientes aumentadas no período da gestação e lactação (CETIN *et al.*, 2010).

Estudo de revisão sistemática da *Cochrane* evidenciou que o consumo de AF na periconcepção e durante a gestação previne ocorrência ou recorrência de DTN (DE REGIL *et al.*, 2015). Foram incluídos cinco estudos que envolveram 7.391 gestações (2.033 com história de gravidez afetada por um DTN e 5.358 sem histórico), ficando evidenciado o efeito protetor da suplementação diária com AF em doses que variam de 0,36 mg (360 µg) a 4 mg (4000 µg) por dia, antes da concepção e até 12 semanas de gestação (BOTTO *et al.*, 1999).

O folato (vitamina B9) é uma vitamina solúvel em água, com baixa estabilidade durante o armazenamento e preparação dos alimentos, devido à sensibilidade ao calor e à presença de luz, razão pela qual a forma de preparo dos alimentos é um fator tão relevante quanto a composição da dieta (ALABURDA *et al.*, 2007). O folato é encontrado naturalmente nos alimentos com cor verde-escura, nas hortaliças, nos cereais e nas frutas, cujos valores de folatos variam entre 14 e 190µg/100g. Os alimentos de origem animal apresentam baixos teores dessa vitamina, com exceção do fígado, que pode conter 290µg/100g (USDA, 2013).

A forma sintética do folato denomina-se AF e se caracteriza pela oxidação total. Apesar da atividade vitamínica ser similar ao folato, ela diferencia-se por ter maior biodisponibilidade e estabilidade tanto no armazenamento como no processo de

industrialização (ALABURDA *et al.*, 2007). A biodisponibilidade do AF é cerca de 50% maior do que a do folato natural dos alimentos (PFEIFFER *et al.*, 1997). A menor biodisponibilidade dos folatos naturais deve-se a fatores como desconjugação intestinal da estrutura química poliglutâmica, matriz alimentar, instabilidade de certos folatos lábeis, durante ou antes da digestão. A presença de proteínas e ascorbato da dieta que podem melhorar a estabilidade do folato durante a digestão. (SEIDAHMED *et al.*, 2004; ALABURDA *et al.*, 2007).

3.7 EPIDEMIOLOGIA DO DTN

Um estudo de revisão sistemática com mais de 5.000 nascimentos (não somente dados de mortalidade) visou estimativas de prevalência de DTN em diversos países, por meio de registros de vigilância de defeitos congênitos e artigos publicados entre janeiro de 1990 a julho de 2014. Incluíram, na revisão aos pares, estudos de 75 países (aproximadamente 40% do número total de estados membros da OMS). Esses foram classificados de acordo com as regiões da WHO e estratificação de renda do *World Bank* (ZANGORJET *et al.*, 2016).

Os resultados mostram grande variabilidade nas estimativas de prevalência de DTN em escala mundial (intervalo: 0,3 a 199,4 por 10.000 nascimentos). As medianas de prevalência de DTN para cada região foram: africana (5.2-75.4; 11.7 por 10.000 nascimentos); mediterrâneo oriental (2.1-124.1; 21.9 por 10.000 nascimentos); europeia (1.3–35.9; 9.0 por 10.000 nascimentos); americana (3.3–27.9; 11.5 por 10.000 nascimentos); do sudeste asiático (1,9-66,2; 15,8 por 10.000 nascimentos) e pacífico ocidental (0,3–199,4; 6,9 por 10.000 nascimentos). Essa variabilidade pode ser explicada, em parte, por questões metodológicas específicas do estudo (foram utilizados dados de centros hospitalares) e por fatores relacionados aos diferentes sistemas de vigilâncias entre os países (KONDO *et al.*, 2009).

Na região das Américas, foram incluídos 21 estudos que representaram uma amostra de 15 dos 35 países e foi observada a menor variabilidade nas estimativas de prevalência de DTN relatadas. A maior prevalência, na região das américas, foi relatada na Guatemala (27,9 por 10.000 nascimentos).

Aproximadamente 80% das estimativas de prevalência DTN estavam superiores a 6,0 por 10.000 nascimentos, prevalência esperada quando a ingestão de AF é adequada no período periconcepcional (CRIDER *et al.*, 2011). Os autores verificaram que a presença de um sistema de registro ou vigilância para DTN aumentou com o nível de renda do país: baixa renda (0%), renda média-baixa (25%), renda média alta (70%) e renda alta (91%) (ZANGORJET *et al.*, 2016).

Cabe destacar que, nas estimativas, quando estratificadas pelos três tipos de DTN, a EB obteve maior prevalência total (~50%), seguida pela AN (~38%) e depois pela EN e craniorraquisquise (~ 12%). Essas últimas são condições letais logo após o nascimento (KONDO *et al.*, 2009; WILSON *et al.*, 2014). Quando essas foram estratificadas por nível de renda do país, houve uma diminuição geral na mediana da prevalência para cada tipo específico de DTN em países de renda média a alta (KONDO *et al.*, 2009).

3.8 A EPIDEMIOLOGIA DO DTN NO BRASIL

No Brasil, as anomalias congênitas são a segunda principal causa de morte entre os menores de cinco anos (HOROVITZ, 2005). A cada ano, cerca de 24 mil nascidos vivos apresentam algum tipo de anomalia congênita e esse número ainda está subestimado. A partir de 2015, com a epidemia de microcefalia associada à infecção pelo vírus Zika, surgiu a necessidade de um modelo nacional de vigilância para anomalias congênitas. As doenças do tubo neural compõem a lista de anomalias congênitas consideradas prioritárias para a vigilância ao nascimento no Brasil. A priorização de anomalias congênitas para vigilância ao nascimento consiste na estratégia do MS para fortalecer a notificação de anomalias congênitas no SINASC, pois há sub-registro ou registro errôneo, dificultando a realização de análises epidemiológicas (BRASIL 2020b, 2021a). Desde a criação da Lei Nº 13.685, de 25 de junho de 2018, a notificação das malformações congênitas passou a apresentar caráter compulsório nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional (BRASIL, 2021a).

A prevalência geral do DTN foi 4,57/10 mil nascidos vivos no período de 2010 a 2019. Neste período, foram notificados 13.327 casos de DTN ao nascimento, sendo que as regiões Sudeste (n=5.478) e Nordeste (n=3.886) foram as que registraram o maior número de casos, bem como maiores prevalências (4,77/10 mil e 4,70/10 mil nascidos vivos respectivamente) (BRASIL, 2021a).

Segundo os dados mais recentes do boletim epidemiológico nº 07, entre 2020 e 2021, foram registrados de 2.058 casos do DTN. A cada ano, foram diagnosticados em torno de 14 mil nascidos vivos com alguma anomalia congênita do grupo prioritário para a vigilância. As regiões Sudeste (n = 809) e nordeste (n = 653) apresentaram o maior número de casos ao nascimento e as maiores prevalências (4,45 por 10 mil nascidos vivos e 4,84 por 10 mil, respectivamente) no período da análise. Neste período, o DTN foi registrado como causa básica em 0,92% (n = 471) dos óbitos fetais e em 1,49% (n = 823) dos óbitos infantis.

Cabe destacar que essas informações correspondem ao período com a fortificação obrigatória de AF implementada no país. Alguns estudos evidenciaram que, nos países latinos

que implementaram a fortificação obrigatória de AF nos alimentos, houve diminuição significativa na prevalência (variou de 33 % a 59%) de DTN ao nascimento. (LÓPEZ-CAMELO *et al.*, 2010; ROSENTHAL *et al.*, 2014).

3.9 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O diagnóstico de uma gestação com DTN tem implicações no cuidado pré-natal, no manejo neonatal e, a longo prazo, para a saúde da criança afetada. As manifestações clínicas dos defeitos estão relacionadas com a localização e a extensão da lesão, bem como a presença de outras síndromes congênicas. As gestações afetadas com DTN requerem cuidados de uma equipe multidisciplinar, incluindo especialistas em medicina materno-fetal, neonatologia, neurocirurgia pediátrica e genética (NETO, 2020).

3.9.1 Manifestação Clínica EB

Nas crianças com EB aberta, a hidrocefalia ou malformação de Chiari II está presente em aproximadamente 86% dos pacientes. Esses são fatores prognósticos importantes para esses recém-nascidos. A condição pode causar disfunções neurológicas graves ou ser letal (COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS-OBSTETRICS, 2017). A maior parte dos recém-nascidos tem necessidade da colocação da derivação ventriculoperitoneal no primeiro ano de vida. Além disso, dois terços necessitam de várias revisões na derivação ventriculoperitoneal ao longo de suas vidas (COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS-OBSTETRICS, 2017). Antes do século 20, e em muitas partes do mundo em desenvolvimento hoje, quase todos os recém-nascidos afetados morriam logo após o parto ou na primeira infância. Entretanto, com os avanços cirúrgicos (cirurgia neonatal precoce ou cirurgia fetal para reparo espinhal), o advento de shunts ventriculares e cateterismo intermitente limpo, o prognóstico das crianças nascidas com EB aberta no Ocidente mudou significativamente, a maioria (cerca de 75%) vive até a idade adulta. (KIEHNA *et al.*, 2022; GLINIANAIA *et al.*, 2020).

Pacientes com EB aberta podem ter diversas comorbidades como: os déficits cognitivos (problemas com atenção e função cognitiva), estrabismo, disfunção das extremidades superiores, convulsões; e complicações funcionais, tais como dificuldade para andar, escoliose, instabilidade articular, amarração espinhal, fraturas, crescimento alterado (como puberdade precoce e obesidade), alergia ao látex e função vesical/intestinal prejudicada (BURKE *et al.*, 2011). O mau funcionamento do intestino e da bexiga é comum nesses pacientes. A maioria dos pacientes com EB aberta tem bexiga neurogênica e aproximadamente

30-40% das crianças desenvolvem insuficiência renal. A disfunção renal está associada à morte em quase um terço dos pacientes com EB aberta. Portanto o manejo adequado é importante para manter a função do trato urinário superior. As consequências físicas e psicológicas para os adolescente e crianças com EB podem constituir em obstáculos à integração social para toda a vida. (COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS-OBSTETRICS, 2017).

3.9.2 Manifestação clínica AN

A falha do fechamento na porção posterior cefálica resulta na AN, e as consequências clínicas secundárias são a degeneração do tecido neural exposto, o desenvolvimento incompleto do calvário e características faciais anormais (como a fenda palatina e anormalidades da área auricular). Os recém-nascidos anencefálicos são natimortos ou sobrevivem apenas algumas horas ou dias após o nascimento (COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS-OBSTETRICS, 2017).

3.9.3 Manifestação Clínica EN

Na EN, cerca de 70% a 90% localizam-se na área occipital e, dependendo do tamanho, pode causar deformidades facial graves e hipertelorismo ocular (MACFARLANE *et al.*, 1995). O defeito, quando atinge a área intranasal, pode causar obstrução nasal, ronco e meningite (THOMPSON *et al.*, 2020). Os pacientes frequentemente apresentam problemas neurológicos complexos e anormalidades endócrinas (MATOS CRUZ & DE JESUS, 2021). As encefaloceles occipitais apresentam um pior prognóstico comparado as encefaloceles frontais, devido a convulsões e a hidrocefalia. A maior parte dos pacientes com encefaloceles occipitais são incapazes de viver independentemente na sociedade (BUI *et al.*, 2007).

3.10 DIAGNÓSTICO DO DTN

Em 1970, com a introdução dos métodos para rastreio do DTN, houve um aumento no número total de casos relatados e os avanços no período pré-natal favorecerem a detecção precoce (GUCCIARDI *et al.*, 2002).

O DTN pode ser rastreado no período pré-natal por métodos que são oferecidos durante o 2º trimestre de gestação. Os métodos de rastreio podem ser invasivos (amniocentese) e não invasivos (ultrassonografia, imagem de ressonância magnética e dosagem de alfa-feto proteína no soro materno). A realização da dosagem de AFP no soro materno, entre a 16ª e 18ª semanas de gestação, foi considerada o padrão ouro para diagnóstico de DTN no pré-natal. Nos

atuais dias, com os avanços nas tecnologias diagnósticas, a ultrassonografia constitui o método de rastreio e diagnóstico para o DTN mais confiável no segundo trimestre. Essa modalidade de rastreio não invasiva tem alta sensibilidade de detecção de anomalias fetais (incluindo DTN). As taxas de diagnóstico variam entre 64% e 94% no segundo trimestre de gestação (WILSON, 2014).

A despeito do rastreio com a ultrassonografia não ser barato, ele apresenta vantagens superiores em relação à amniocentese, como: (i) a imagem permite rastrear diversas anormalidades congênitas; (ii) não tem risco de infecção materna e (iii) não tem risco de aborto espontâneo. Os fatores que podem afetar os resultados são a idade materna, o volume do líquido amniótico, a posição e o número de fetos e o índice de massa corporal materno. As ressonâncias magnéticas fetais são utilizadas como complemento ao resultado da ultrassonografia, pois visam a caracterização das lesões do tubo neural. O período indicado para realização é entre o segundo e terceiros trimestres (entre 23 e 32 semanas de gestação). As limitações do método consistem no elevado custo, ausência de padrões de imagem (normal e não normal) e limitada disponibilidade nos serviços de saúde (PEREIRA-MATA *et al.*, 2018).

Cabe salientar que a triagem precoce no pré-natal permite aos pais e profissionais de saúde avaliarem a anomalia e a saúde geral do feto durante o segundo trimestre (WILSON *et al.*, 2014). Além disso, possibilita planejar os cuidados médicos pós-natais que envolvem cirurgia para fechar a lesão e outras subsequentes para tratar a hidrocefalia ou para resolver problemas ortopédicos e urológicos (PEREIRA-MATA *et al.*, 2018).

3.11 TRATAMENTO DO DTN

As anomalias congênitas do sistema nervoso central são responsáveis por elevada mortalidade e morbidade no pré e pós-natal. Todos os tipos de DTN apresentam anormalidades do tecido neural e do osso ou tecidos moles. A conduta depende do tipo de lesão (se compatível com a vida) e da intenção parental, tanto nos casos de mau prognóstico (AN e EN) como o bom prognóstico associado a EB fechada. (MAGALHÃES *et al.*, 2014).

No pré-natal com diagnóstico de DTN, o manejo inicial consiste em abordar com os pais aspectos sobre: (i) a história natural da doença; (ii) a oferta de testes pré-natais adicionais; (iii) a escolha do serviço e via de parto; (iv) a possibilidade de realização de cirurgia fetal (se possível) e o (v) tratamento pós-natal (procedimentos cirúrgicos, possibilidade de DVP e prognóstico) (BRASIL, 2021). O tratamento cirúrgico é recomendado a todos tipos de DTN, abertos ou fechado/oculto, sendo de caráter emergencial nos casos de lesão aberta em recém-

nascidos. Esse procedimento visa a correção da malformação do tubo neural em nível espinhal e, por isso, pode ser necessário um cirurgião plástico. O fechamento cirúrgico dentro de 72 horas reduz os riscos de infecção e injúria adicional da medula espinhal (SBN, 2016).

3.11.1 Tratamento do EB Aberto

No SUS, o tratamento é essencialmente cirúrgico realizado após o nascimento e visa fechamento dos defeitos do tubo neural e outras anomalias associadas. Na atualidade, existem outros tipos de intervenção para a correção do defeito, como a cirurgia fetal, porém esse procedimento não está disponível no SUS. É um procedimento realizado apenas nos centros especializados que têm as equipes multidisciplinares habilitadas na técnica. Estudo de revisão da literatura neurocirúrgica evidenciou que o tratamento cirúrgico do DTN no pós-natal (técnica utilizada sutura por planos) ocasiona a síndrome da medula presa (*tethered cord syndrome*), isto é, o ancoramento da medula ao sítio cirúrgico em 20% a 30% dos indivíduos. Os resultados obtidos não foram satisfatórios, pois havia o retrocesso do desenvolvimento neuropsicomotor, portanto era necessário um novo procedimento cirúrgico para soltar a medula (BEVILACQUA & PEDREIRA, 2015).

A técnica de correção fetal pela via endoscópica visou o reparo da lesão de forma minimamente invasiva, contudo os resultados iniciais demonstraram alta letalidade fetal (de 4 intervenções houve 2 óbitos). A técnica endoscópica foi substituída pela correção por cirurgia fetal, que, apesar de importantes limitações (o útero materno fica exposto por meio de laparotomia para realizar uma abertura do miométrio e das membranas amnióticas até a exposição direta do feto), apresenta resultados bastante promissores em termos de prognóstico neurológico (BEVILACQUA; PEDREIRA, 2015).

No Brasil, os pesquisadores demonstram uma abordagem técnica diferente, utilizando sutura contínua e a celulose para o reparo do defeito no feto. Essa técnica é menos onerosa e possibilita maior preservação neural, reduzindo a ocorrência de medula presa devido a presença da celulose. Essa técnica foi utilizada em cirurgias fetais por via endoscópica, e não houve abortos no período perinatal (PEREIRA *et al.*, 2014).

3.11.2 Tratamento do EB oculto/fechado

A EB fechada/oculta constitui um grupo heterogêneo de lesões com manifestações insidiosas e expressão clínica discreta. Os estigmas cutâneos de linha média estão presentes entre 50% e 80% dos casos e os mais frequentes são: os lipomas, desvios do sulco glúteo, pele displásica, verrucosidades, hemangiomas, apêndices cutâneos e nevo pigmentar. Os sinais e sintomas mais comuns são: dores, infecções urinárias de repetição, úlcera tróficas em pés e deformidades neuro-ortopédicas, como pé torto e escoliose, que são frequentemente observados (MAGALHÃES *et al.*, 2014).

O tratamento é cirúrgico para a prevenção do desenvolvimento de déficits neurológicos. Os estudos apresentam uma melhora da função motora, dos sintomas urológicos e dos padrões urodinâmicos, com uma intervenção cirúrgica precoce antes dos três anos (SILVA *et al.*, 2015). Apesar da controvérsia entre os pesquisadores, a intervenção cirúrgica é recomendada aos pacientes assintomáticos, pois há evidências que mais de 40% das lesões progridem ao longo de 10 anos de observação, constituindo uma forte indicação cirúrgica (PANG *et al.*, 1995)

O prognóstico da criança com EB fechada depende das complicações ou sequelas neurológicas. Por vezes, são imperceptíveis durante o primeiro ano de vida, posteriormente, identifica-se um atraso do desenvolvimento psicomotor, atrofia de uma extremidade inferior, talipes equinovaro, disfunção vesical e espasticidade (SALOMÃO *et al.*, 2014).

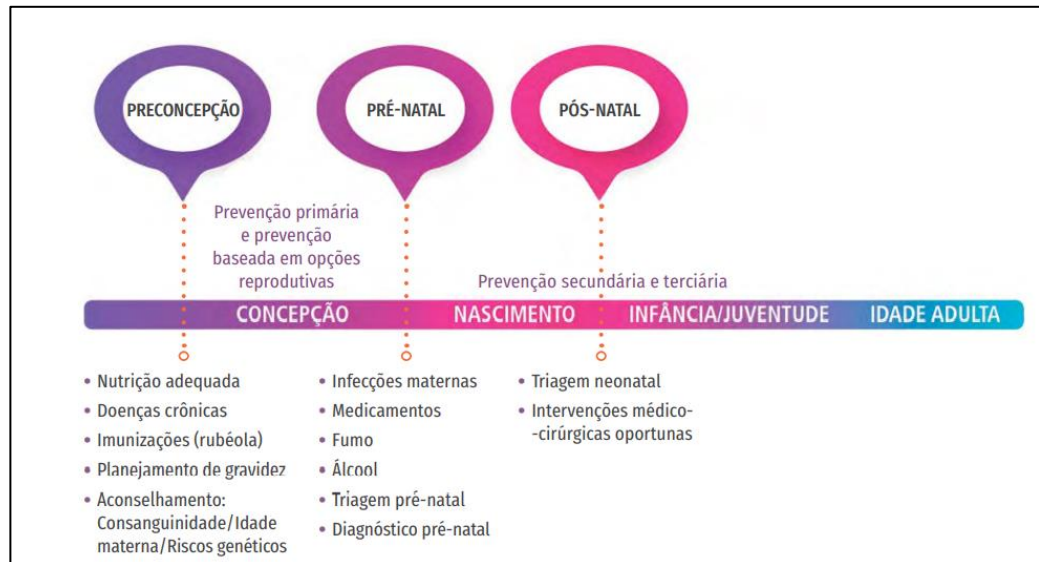
3.12 PREVENÇÃO

Segundo a WHO, aproximadamente 70% das anomalias congênitas podem ser evitadas ou seus efeitos minimizados por meio de ações preventivas, em especial, em países de média renda. A prevenção primária envolve um conjunto de ações pré-concepcionais, que visam evitar a ocorrência da anomalia e diminuir a carga econômica para os sistemas de saúde e sociedade. São exemplos deste tipo de ação: vacinação, fortificação de alimentos ou suplementos com AF, educação nutricional para população alvo e capacitação dos profissionais de saúde (WHO, 2022). Na prevenção secundária, os cuidados durante a gestação (pré-natal) visam minimizar os riscos à saúde materna e infantil, para evitar nascimentos com anomalias. Os exames de diagnósticos, as consultas médicas periódicas e o aconselhamento aos pais sobre as opções de tratamento para as crianças com a anomalia são exemplos de ações secundárias. Por fim, a prevenção terciária consiste em ações no pós-natal para evitar as complicações e

propiciar melhor qualidade de vida aos portadores de anomalias congênitas (BRASIL, ANOMALIAS CONGÊNTAS, 2021).

A figura 3 ilustra as principais ações preventivas para a evitar os defeitos congênitos nas gestações.

FIGURA 3 - Níveis de prevenção dos defeitos congênitos



Fonte: Brasil, 2021.

3.13 ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DOS DEFEITOS CONGÊNTOS

Na literatura, está bem documentada a associação do consumo de AF no período periconcepcional e a redução de risco de gestações com DTN. O *Institute of Medicine* recomendou dose de 0,4 mg/dia para mulheres em idade fértil e 0,6 mg/dia para as gestantes (IOM, 1998). Dentre as vitaminas do complexo B, o AF é a forma sintética do folato (B9), que desempenha importante papel como coenzima no metabolismo de aminoácidos, síntese de purinas e tiaminas, que são necessárias na formação do ácido desoxirribonucleico (DNA) e essenciais para divisão celular e para a replicação dos genes nas células (BANIK, 2017).

A carência de AF pode ocorrer por diferentes causas, dentre as quais, a ingestão inadequada dos alimentos fontes, absorção e metabolismo deficientes, bem como, podem advir das necessidades de nutrientes aumentadas no período da gestação e lactação. Apesar do folato estar presente em diversos alimentos, como hortaliças verde-escuras, fígado, leguminosas e frutas, a maioria das mulheres não consome a recomendação diária de AF para prevenção de DTN (WHO, 2006).

Dados da pesquisa *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), de 2003 a 2006, sugerem que 75% das mulheres em idade fértil não atingem a recomendação diária de AF somente com os alimentos da dieta (TINKER *et al.*, 2010). No Brasil, em 2003, estudo realizado em uma maternidade pública identificou deficiência de AF em 51% das parturientes e somente 22% haviam feito uso de suplemento de AF durante a gestação (FONSECA *et al.*, 2003). Outro estudo de brasileiro, realizado em 2006, na cidade de Pelotas (RS), evidenciou o uso de suplemento de AF no período periconcepcional foi de 4,3%, e 31,8% utilizaram os suplementos em algum momento da gestação (MEZZOMO *et al.*, 2007).

Na população mundial, as deficiências nutricionais afetam um terço das pessoas devido à ingestão inadequada de alimentos. As deficiências de micronutrientes mais prevalentes no mundo são o ferro, o iodo, a vitamina A e o complexo de vitamina B (ALLEN *et al.*, 2006).

Esses resultados justificam a implementação de estratégias que promovam aumento da ingestão de AF na população alvo.

3.14 A EFETIVIDADE DA ÁCIDO FÓLICO NA PREVENÇÃO DE DTN

O estudo de revisão de literatura de Pitkin (2007) evidenciou o efeito protetor do folato contra o desenvolvimento de defeitos do tubo neural, por meio dos resultados dos estudos de 5 caso-controles realizados entre 1988 e 1995.

Um ensaio clínico duplo-cego randomizado foi realizado em 33 países pelo *Medical Research Council* que visou determinar se a suplementação com ácido fólico previne nascimentos com o DTN. Um total de 1817 mulheres em alto risco de ter uma gravidez com um DTN, foram alocadas aleatoriamente para um dos quatro grupos (suplemento com ácido fólico, outras vitaminas, ambas, ou nenhuma delas). Foram 1195 gravidezes a termo, na qual o feto ou o bebê era conhecido por ter ou não um DTN; 27 destas tiveram um DTN conhecido, 6 nos grupos do ácido fólico e 21 nos outros dois grupos, resultando no efeito protetor de 72% (RR 0.28, IC95% 0.12-0.71). As outras vitaminas não mostraram efeito protetor significativo (RR 0.80, IC95% de 0.32-1.72) (MRC VITAMIN STUDY RESEARCH GROUP, 1991).

O CDC, desde 1992, recomenda que mulheres em idade fértil devem consumir 400 µg de AF por dia e, para prevenir a recorrência, 4000µg de AF ao dia. Salienta-se que a proporção de DTN que podem ser evitadas por uso de AF periconceptivo está entre 50% e 60% (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1999).

3.15 TIPOS DE ESTRATÉGIAS PARA AUMENTO DO CONSUMO DE NUTRIENTES

A WHO e a FAO identificaram a fortificação de alimentos, a suplementação medicamentosa e a educação nutricional como relevantes estratégias para melhorar a ingestão dietética. Além disso, essas estratégias são complementares, devendo ser adequadas às condições e demandas específicas de cada local. (ALLEN *et al.*, 2006).

3.15.1 Estratégia de Suplementação Medicamentosa de Ácido Fólico

Suplementação é o termo usado para descrever o fornecimento de doses relativamente grandes de micronutrientes. Frequentemente, apresenta-se na forma de comprimidos, cápsulas ou xaropes. Apresenta como vantagem o fornecimento de uma quantidade ideal de um nutriente específico, altamente biodisponível, consistindo em método profilático rápido para população alvo da deficiência. Nos países com uma econômica de baixa e média renda, os programas de suplementação são amplamente utilizados para ofertar ferro e AF às mulheres grávidas e no pós-parto, entre outros grupos (ALLEN *et al.*, 2006). As limitações observadas na revisão de Vellozo *et al* (2010) são a falta de suprimentos e a baixa adesão, que consistem nas principais barreiras ao sucesso.

3.15.2 Estratégia de Campanhas educativas de nutrição

Na estratégia de educação em saúde, os estudos apontam dois métodos distintos para abordar o grupo alvo de uma intervenção, que são a educação comunitária e a de massa. Os objetivos dessas estratégias consistem em promover o uso de suplementos contendo AF e aumentar o consumo de alimentos *in natura* fonte de AF. As estratégias educativas utilizaram diversos meios de comunicação, incluíram mensagens de mala direta e treinamento de médicos para orientar seus pacientes sobre o uso de AF. Na maior parte dos estudos, o delineamento foi uso de suplementos antes e após a intervenção. Os resultados demonstraram que não houve alteração significativa na ingestão regular do suplemento, permanecendo percentuais anteriores, cerca de 30% (CORDERO, 2008).

As avaliações das campanhas de mídia de massa mostram que elas podem ser uma ferramenta eficaz para aumentar o conhecimento sobre o AF, mas seu impacto no aumento do consumo de suplementos de AF parece ser limitado (SEGAL *et al.*, 2007).

3.15.3 Estratégia de Fortificação de Alimentos

A fortificação de alimentos para controle das deficiências nutricionais, em especial, com as vitaminas A, D, do complexo B (tiamina, riboflavina e niacina e folato) e minerais, como o iodo, constitui uma estratégia de controle bem-sucedida utilizada por década em países industrializados. Desta forma, diversos produtos alimentícios foram fortificados, por exemplo: a margarina com vitamina A, o leite com vitamina D e enriquecimento com ferro nos alimentos para crianças pequenas (ALLEN *et al.*, 2006).

Dentre as três estratégias recomendadas pela WHO, a fortificação é opção mais frequente para implementar, por várias razões: 1º) insere-se em produtos existente no mercado e não requer mudanças de comportamento alimentar dos consumidores; 2º) o impacto pode ser possível a curto prazo; 3º) influencia o status de micronutrientes dos consumidores, sem que esses tenham que efetivamente “participar” de um programa; 4º) é custo efetiva em relação às outras três estratégias e 5º) a fortificação é geralmente considerada mais sustentável (FIEDLER *et al.*, 2009)

Os países que adotaram a fortificação obrigatória verificaram significativa redução de 25% a 30% na frequência de DTN (cerca da metade da proporção de casos supostamente responsivos ao folato) (PITKIN, 2007; CRIDER; BAILEY, 2011)

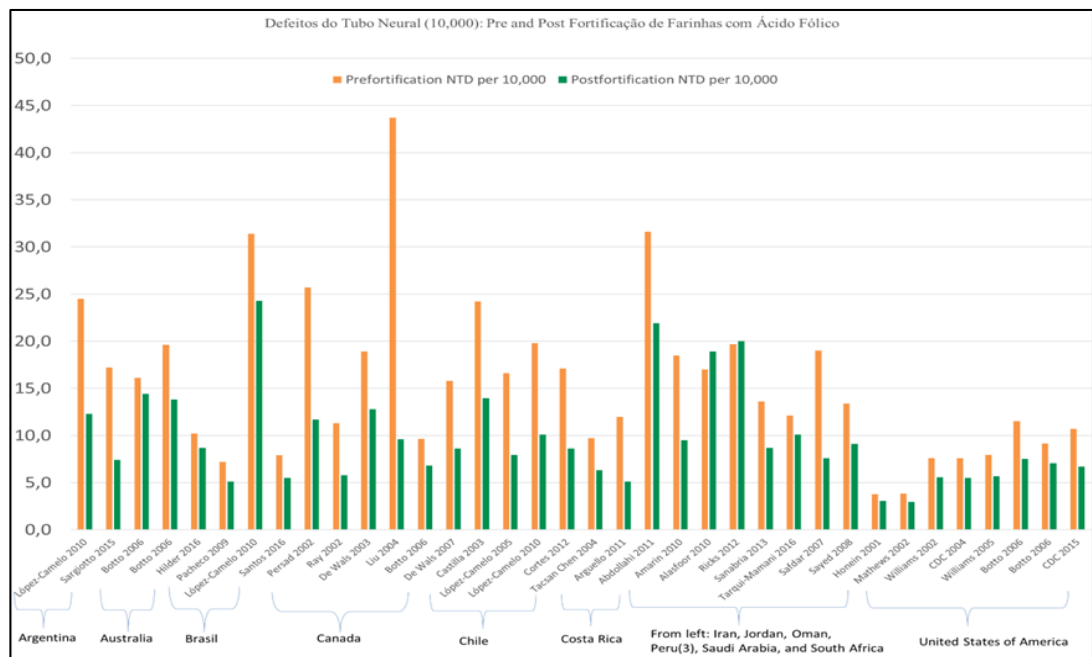
Em 1996, o FDA autorizou a fortificação de alimentos com AF e, dois anos depois, tornou obrigatório, nos EUA, o enriquecimento de cereais com AF a 1,4 mg/kg de produto. Essa estratégia visou aumentar o consumo médio das mulheres em idade reprodutiva em, aproximadamente, 0,1 mg por dia. Apesar de algumas controvérsias sobre a adequação dos níveis de fortificação, o processo de fortificação permaneceu obrigatório nos EUA devido a significativa redução de, aproximadamente, 30% nas taxas de DTN (CRIDER; BAILEY, 2011). Posteriormente, outros países, incluindo todos os países da América do Norte, a Austrália e a maioria dos países da América do Sul, adotaram a estratégia.

Nos EUA, Hamner *et al.* (2014), com um estudo *overview* sobre a fortificação de AF na farinha de trigo, evidenciaram efeito positivo na redução da prevalência de DTN e o aumento das concentrações de folato no sangue. Contudo o efeito não foi igual nas mulheres hispânicas residentes no EUA, pois exibem taxas mais altas de DTN e menor ingestão total de folato. A fortificação com AF da farinha de milho nixtamalizada pode reduzir potencialmente a disparidade na ingestão de folato (IMBARD *et al.*, 2013).

Em 2016, a WHO apresentou recomendações globais, que foram baseadas nas evidências de revisões sistemáticas e meta-análises sobre o efeito da fortificação das farinhas trigo e milho com adição de vitaminas e minerais na nutrição e na saúde das populações. O estudo demonstrou que, nos países/regiões com fortificação de alimentos com AF obrigatória, as estimativas de prevalência de EB foram menores entre os nascidos vivos, natimortos e na interrupção da gravidez, com fortificação obrigatória (35,22 por 100.000 nascidos vivos) em comparação com a fortificação voluntária (52,29 por 100.000 nascidos vivos) (WHO, 2016).

Recentemente, a *Food Fortification Initiative* (2015) analisou os resultados de estudos sobre a prevalência de DTN no período pós e pré-fortificação (de 1992 a 2011) de 13 países. A redução percentual de casos de DTN no período foi de 23% e 28% devido à fortificação de farinhas e grãos. A redução percentual entre os países apresentou grande variabilidade, mínimo de 17% (Peru) e máxima de 60% (Arábia Saudita). Em parte, esses resultados podem ser atribuídos a diferenças de prevalência entre os países/regiões.

FIGURA 4 - Taxas de Prevalência DTN nos países com fortificação obrigatória de AF



Fonte: FOOD FORTIFICATION INITIATIVE, 2015.

3.16 DOSE TOLERÁVEL DE ÁCIDO FÓLICO NA FORTIFICAÇÃO DE MASSA

Estudos de revisão de Crider *et al* (2011) e Field e Stover (2018) informaram não haver nível máximo de ingestão tolerável (UL) para folatos naturais encontrados em alimentos. A IOM estabeleceu UL para o AF (pro-vitamínico), a fim de evitar um diagnóstico tardio da

deficiência de vitamina B12 e minimizar o risco de complicações neurológicas nos indivíduos deficientes dessa vitamina. Assim, o IOM estabeleceu UL de 1000µg/dia, isto é, um quinto do menor nível de efeito adverso observado (5000µg/dia), associado a um possível resultado adverso em relatos de casos precoces de mascaramento de anemia por deficiência de vitamina B12 (Crider *et al.*, 2011).

3.17 EFEITOS ADVERSOS DO USO DE ÁCIDO FÓLICO

Na revisão de literatura de Crider *et al.* (2011) ficou demonstrado que embora a utilização de AF nas intervenções de saúde pública exista a mais de 40 anos, sempre houve preocupações quanto a segurança. A UL ≥ 5000 µg do AF foi sugerida para evitar o diagnóstico tardio da hipovitaminose B12 e a evolução de neuropatias associadas a deficiência vitamínica. Foi constatado que o diagnóstico de deficiência de vitamina B12 ou resposta ao tratamento da hipovitaminose deve ser resultante de uma série de indicadores do estado sanguíneo e não apenas dos índices hematológicos.

A revisão sistemática de Field e Stover (2018) evidenciou que o *Institute of Medicine* desde 1998 afirmava que “Não há evidência clara de neurotoxicidade induzida por folato em humano”. Atualmente os especialistas da área de toxicologia e nutrição de órgãos internacionais não identificam evidências conclusivas de efeitos adversos do AF após minuciosa revisão dos estudos sobre o tema.

Com relação à toxicidade e à interação medicamentosa Vannucchi e Monteiro (2010), referem casos raros de hipersensibilidade ao folato em doses habituais de 1 a 10 mg/dia, com o aparecimento de febre, urticária, prurido e insuficiência respiratória. Portanto, a ingestão de AF acima das recomendações máximas permitidas, a partir de 1.000 a 1.500 µg/dia pode estar associada a episódios de hiperatividade e excitação, perda de apetite, náuseas e distensão abdominal. Ainda referem que os suplementos de AF com quantidade mínima de 350 mcg podem interferir na absorção de zinco.

Na literatura internacional há o consenso de que a monitorização contínua dos programas de fortificação consiste em uma fase vital, não só para responder novas hipóteses geradas, mas também para ter a vigilância de potenciais efeitos colaterais. O monitoramento pode incluir supervisão regulatória da indústria de fortificação de farinha, vigilância de DTN, levantamentos das concentrações de folato no sangue na população e vigilância quanto a

potenciais efeitos adversos. Ainda mensurar as quantidades de AF consumido, pois a fortificação contribui relativamente pouco para níveis muito altos de ingestão diária de AF. (CLARK *et al.* 2010; CRIDER *et al.* 2011).

Em suma, as investigações sobre o tema não se esgotam, permanecendo a necessidade de pesquisas adicionais e de vigilância à saúde da população sobre os potenciais efeitos adversos do uso excessivo de AF.

3.18 A CARGA ECONÔMICA DAS ANOMALIAS CONGÊNITAS E DTN

As anomalias congênitas constituem uma das principais causas da carga global de doenças, e a grande maioria (94%) dos casos ocorre nos países de baixa e média renda. Alguns defeitos congênitos podem ser tratados com intervenções médicas ou cirúrgicas, a fim de mitigar a letalidade ou a morbidade (CHRISTIANSON *et al.*, 2006; WHO, 2016). Frequentemente, as crianças com defeitos congênitos graves requerem, ao longo da vida, fisioterapia, fonoaudiologia, terapia ocupacional e apoio das famílias e da comunidade. A incapacidade a longo prazo cria um impacto significativo nos indivíduos, nas famílias, nos sistemas de saúde e nas sociedades (WHO, 2016). O estudo de Ouyang *et al* (2007) estimou os custos médicos associados ao tratamento da EB e verificou que o custo de uma criança com EB foi 13 vezes maior do que aquelas sem EB. Nos adultos, as despesas foram seis vezes maiores para aqueles com EB. Os custos com o tratamento da EB por toda vida foi cerca de US\$ 636.000, sendo que, US\$ 279.000 (em 2002) representa os custos diretos com cuidados médicos e não inclui custos com tempo de cuidado.

Na Alemanha, Obeid *et al* (2014) estimaram o custo direto incremental vitalício de aproximadamente €65,5 milhões para os nascidos vivos com EB (241 casos), em 2009, na perspectiva do seguro de saúde. Em outro estudo alemão, Bowels *et al* (2015) estimaram os custos médicos diretos com a EB por faixa etária, durante o período de 2006 a 2009, e o custo incremental foisubstancialmente mais elevado do que os custos padronizados pelo seguro de saúde para todas as faixas etárias. A diferença foi maior para pessoas de ≤ 10 anos (€10.971 vs €2.360 para o grupo etário ≤ 1 ano, €8.599 vs €833 para o grupo etário 2 e 5 anos e €10.601 vs €863 para o grupo etário 6 e 10 anos). A diferença foi menor para o grupo etário 41 e 50 anos (€2.524 vs €1.101) e para 71 anos e mais (€5.278 vs €4.389). O gasto médio anual com saúde das pessoas com EB foi de €4532 (95% CI €4.375 e 4.689, SD €9.590, mediana € 1.000), com

atendimento hospitalar contribuindo com €1.358 (30,0%), atendimento ambulatorial €644 (14,2%), reabilitação €29 (0,6%), farmacoterapia €562 (12,4%) e remédios e ajudas médicas €1.939 (42,8%).

Na Itália, Colombo *et al* (2015) realizaram um estudo observacional retrospectivo e multicêntrico (em três centros de tratamento EB) sobre o custo social dos pacientes com EB. A coleta de dados dos custos diretos (cirurgia, internação hospitalar e a reabilitação) e os indiretos (perda de produtividade dos cuidadores e do sujeito afetado) foi autorreferido pelos participantes. O custo total médio para um paciente com EB foi de €11.351,00 por ano, e o custo direto total contribui significativamente (cerca de 55%) para o custo total da doença. Os componentes do custo direto que mais contribuíram foram os dispositivos de mobilidade, com cerca de € 4307,00 (38%); seguido de hospitalização, com € 907,00 (8%); exames, com €592,00 (6%) e terapia medicamentosa, com €328,00 (3%). No custo indireto, o componente que mais contribuiu foi o absenteísmo, em torno de €4.388 casos/anos (cerca de 35%). Os custos por faixa etária mostram que os custos mais elevados foram incorridos na faixa etária de 0-4. O custo mais significativo foi para os casos de EB abertos (€12.103,00). A relação custo/grau de gravidade mostrou que o custo mais alto foi para pacientes que não andavam (€14.323,00), seguido por pacientes caminhando com órteses complexas (€13.799,00).

Considerando os resultados dos estudos acima, pode-se afirmar que no primeiro ano de vida (>1 ano) os custos hospitalares contribuíram com o maior percentual dos custos totais (em torno de 60%) para tratamento dos DTN, devido as frequentes cirurgias para fechamento do defeito e tratamento da hidrocefalia nessa faixa etária. Colombo *et al.* (2013) evidenciaram que as neurocirurgias foram mais frequentes no primeiro ano de vida, a maioria era para fechamento do defeito e implementação da derivação ventrículo-peritoneal no tratamento de hidrocefalia. Outro estudo evidenciou que 93% dos casos de EB aberta colocaram a derivação ventrículo-peritoneal antes dos seis meses de idade.

Nas últimas três décadas, houve uma melhora significativa na sobrevivência das crianças com EB, que possibilitou a 75% alcançar a idade adulta. Em virtude disso, em 2019, nos EUA, houve mais jovens adultos do que recém-nascidos e crianças vivas com EB (KIEHNA *et al.*, 2019).

Um estudo de revisão com meta análise evidencia os fatores que podem ter contribuído para a melhoria da sobrevivência de nascidos vivos com EB: (i) uso e precisão do diagnóstico pré-natal; (ii) aumento das terminações de gravidez por anomalia fetal para os tipos mais graves; (iii) avanços nos cuidados neonatais e cirúrgicos, incluindo a cirurgia neonatal precoce ou cirurgia fetal para reparo espinhal e (iii) a ingestão ou fortificação de AF

periconcepcional, provavelmente, reduziu o número dos tipos graves de EB (GLINIANAIA *et al.*, 2020).

Os adultos com EB continuam a exigir assistência neurocirúrgica (PIAT, 2016) e utilizam com maior frequência os serviços ambulatoriais do que a internação hospitalar. O estudo de revisão de Yi, *et al* (2011) demonstrou que quase metade das internações hospitalares de adultos com EB ocorreu por condições secundárias (como infecções urológicas graves, cálculos renais, úlceras por pressão e osteomielite) e que os custos financeiros dessas internações foram substanciais. Além disso, relatou que os pacientes com EB geralmente necessitam de auxílio para caminhar e de cadeiras de rodas para auxiliar na mobilidade. Nos EUA, em torno de 33% dos pacientes com EB fez solicitação ao *Medicaid* de algum tipo de tecnologia assistiva relacionada à mobilidade, incluindo os custos relacionados a cadeiras de rodas, órteses e próteses, ajudas ambulatoriais e aparelhos de comunicação e audição.

No Canadá, Young *et al.* (2005) investigaram os padrões de utilização dos serviços de saúde entre adultos com deficiências físicas crônicas e complexas da infância, especificamente paralisia cerebral, EB e lesões cerebrais adquiridas. A coorte envolveu 345 jovens adultos, e os registros de saúde foram extraídos do Plano de Seguro de Saúde do Ontário e do Instituto Canadense de Informação de Saúde durante quatro anos. Os resultados mostram que 95% da amostra visitou um médico pelo menos uma vez por ano e 24% tiveram um médico da atenção primária. Em média, esses adultos visitavam médicos 11,5 vezes por ano (aproximadamente uma vez por mês) e eram admitidos no hospital uma vez a cada 6 ou 8 anos. Os autores concluíram que adultos em condições físicas incapacitantes complexas desde a infância apresentam problemas de saúde permanentes e exigem atendimento frequente. A taxa de admissão foi nove vezes maior do que a população geral.

Ainda cabe destacar que uma minoria de adultos com EB é capaz de viver de forma independente, e a perda da produtividade devido a morbidade e mortalidade da doença, bem como a perda da remuneração do cuidador, são expressivas. (POSTMA *et al.*, 2002; YI *et al.*, 2011). O estudo de Tilford *et al.* (2009) estimou os custos da perda de produtividade do trabalho para cuidadores de crianças e adolescentes com EB por meio das horas de emprego remunerado perdidas, multiplicadas pela taxa salarial horária real do mercado. Os cuidadores de crianças com EB trabalharam, em média, de 7,5 a 11,3 horas a menos por semana. A diferença nas horas de trabalho dos cuidadores de crianças com EB traduzidas em custos vitalícios foi de US\$133.755, em dólares de 2002, ajustado por idade e sexo. A inclusão dos custos de produtividade dos cuidadores nas estimativas de efetividade de prevenção aumenta a

economia líquida de custos por caso evitado de EB em 48% sobre os custos de assistência médica.

3.19 AVALIAÇÃO ECONÔMICA DA FORTIFICAÇÃO DE ALIMENTOS

Define-se avaliação econômica como uma análise comparativa de estratégias em relação aos custos e desfechos em saúde (SILVA *et al.*, 2016). Esses estudos apresentam duas características essenciais, a saber: a) comparação entre, pelo menos, duas intervenções que tenham o mesmo objetivo e b) relação entre os custos e os desfechos por meio da sistematização de informações de cada intervenção investigada ao longo de determinado período (horizonte temporal). Ainda, a base metodológica dos estudos de avaliação econômica visa a eficiência alocativa, isto é, aproveitar as oportunidades para garantir que alguns indivíduos possam melhorar sem que outros piorem (SILVA *et al.*, 2016).

Horton (2006) demonstrou a relação custo-benefício (em 10 países com altos níveis de anemia), no caso do ferro, por exemplo, é de 8,7: 1. Na iodização do sal, o custo-benefício foi \simeq 30: 1; para o AF, varia de 11,8: 1 no Chile a 30: 1 na África do Sul (HORTON, 2006).

Hoddinott, em 2018, referiu que há provas convincentes de que os DTN podem ser evitados através da fortificação obrigatória do AF. Portanto o principal argumento econômico para os governantes é que a fortificação obrigatória do AF salva vidas, igualmente como as vacinas contra rotavírus e as redes mosquiteiras tratadas com inseticida. A melhor estimativa do custo por morte evitado através da fortificação obrigatória do AF foi de US \$ 957 e o custo por ano de vida ajustado à incapacidade foi de US\$14,90 (HODDINOTT, 2018).

Nos EUA, uma recente reavaliação das estimativas econômicas de prevenção com a fortificação resultou em ação de custo-efetividade com “*cost-saving*” estimado de US\$ 607 milhões em 2014 (GROSSE *et al.*, 2016). Os EUA e o Canadá são exemplos de países que adotaram, em 1998, a fortificação mandatória e que, após dez anos, verificaram declínio de 28% e de 40% na prevalência de DTN, respectivamente (WILLIAMS *et al.*, 2015).

O Chile, em 2000, implementou a fortificação mandatória e, após dois anos, houve redução de 40% na prevalência de DTN (HERTRAMPF *et al.*, 2018). Outro estudo chileno evidenciou o custo da intervenção por DALY evitado de US\$ 89,00, sendo 0,8% do PIB per capita e “*cost-saving*” de US\$ 2,3 milhões em 2007 (LLANOS *et al.*, 2007).

As diferenças observadas nas taxas de prevalências entre os estudos podem ser atribuídas a fatores como a escolha do alimento fortificado, a dose de AF nos alimentos, a escolaridade, a etnia, idade materna e o número de casos de DTN na população (ATTA *et al.*, 2016).

Wesley; Horton (2011) destacaram o Consenso de Copenhague (2008), que classificou a fortificação de alimentos com vitaminas e minerais entre as três principais prioridades para o desenvolvimento internacional. Na opinião das autoras, o valor econômico da fortificação é expresso no aumento da produtividade do trabalho, ou seja, a redução da morbidade reduziria os custos com assistência médica e os dias perdidos na escola ou no trabalho; melhoraria a frequência escolar, concentração e desempenho; e fortaleceria os benefícios de produção e consumo. Assim aumentaria a eficiência do investimento público para serviços sociais e recursos gratuitos para melhores usos.

3.20 A FORTIFICAÇÃO OBRIGATÓRIA DE AF NO BRASIL

O SUS conta um conjunto amplo de ações para a prevenção e controle dos agravos nutricionais no país. A fortificação de farinhas foi a estratégia adotada pelo MS para reduzir a anemia ferropriva e os problemas relacionados à má-formação do tubo neural (BRASIL, 2020). No ano de 2002, houve a publicação da RDC n. 344/2002, que implementou a fortificação de AF e ferro nas farinhas de trigo e milho, tornando-a obrigatória a partir de junho de 2004. Em 2022, a Anvisa publicou a Resolução RDC n. 604/2022, que revogou a Resolução RDC nº 344/2002 e RDC nº150/2017 e apresentou os valores mínimo e o máximo de AF (\Rightarrow 140mcg a 220mcg) e ferro (\Rightarrow 4 mg a 9 mg) por 100g de farinha. As farinhas de biju, farinha de milho (conhecida também como fubá), farinha de milho flocada ou flocos de milho pré-cozido, farinha integral e de trigo *durum*, bem como as farinhas de trigo e milho contidas em produtos alimentícios importados não se aplicam a resolução (BRASIL, 2022).

3.20.1 A efetividade da fortificação de AF no Brasil.

Santos & Pereira (2007), em estudo de revisão, evidenciaram que os estudos brasileiros sobre a prevalência dos defeitos do tubo neural eram escassos antes da implementação da fortificação. Na maternidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de 1990 e 2000, registrou-se prevalência de 4,2 defeitos do tubo neural por mil nascidos vivos. O Estudo Latino-Americano Colaborativo de Malformações Congênitas (ECLAMC) apresentou prevalências mais altas de defeitos do tubo neural de: 3,13 (1999); 3,32 (2000) e 3,36 (2001) por mil nascidos vivos. Segundo as autoras, as prevalências colocaram, à época, o Brasil entre os países com as

mais altas taxas de DTN. Além disso, a revisão mostrou que a ingestão de AF pelas gestantes era muito deficiente.

Fujimori *et al.* (2013) compararam a prevalência de DTN no Estado de São Paulo, no período pré e pós a fortificação das farinhas com AF. Para o estudo do tipo transversal analítico, utilizaram os dados do SINASC, nos períodos pré (2001-2003) e pós (2006-2008) a fortificação obrigatória das farinhas com AF. A prevalência total de DTN diminuiu significativamente, passando de 0,57 por mil nascidos vivos pré-fortificação, para 0,37 por mil nascidos vivos pós-fortificação (OR:0,65; IC95%:0,59-0,72). A EB (OR:0,52; IC95%:0,45-0,59) e a AN (OR:0,79; IC95%:0,67-0,92) foram menos prevalentes no período após a fortificação. A EN foi a menos frequente e não mostrou diferença na prevalência entre os períodos.

No estudo de Shizue e Fujimori (2015), foi avaliada a intervenção da fortificação obrigatória no Brasil na prevalência do DTN no país. O estudo foi do tipo ecológico, com o uso de dados do SINASC, que totalizou 12.992 casos de DTN entre 32.996.065 nascidos no período de 2000-2010. A prevalência total dos DTN foi de 3,94 para 10.000 nascidos vivos. No ano 2000, verificaram que a prevalência foi de 3,26 casos/10.000 nascidos vivos e, em 2010, passou para 4,28 casos/10.000 nascidos vivos. Em 2005, ano da implementação da fortificação, houve queda na prevalência dos DTN e, posteriormente, apresentou-se uma tendência de aumento. As pesquisadoras indicam o monitoramento do teor do AF nas farinhas fortificadas por meio de metodologia analíticas, a fim de manter efetividade da estratégia de prevenção.

Santos *et al.* (2016) concluíram que a fortificação obrigatória de ferro e AF em farinhas foi efetiva na prevenção de doenças do tubo neural. A partir das análises de registros dos bancos de dados do SINASC e SIM (regiões do centro, sudeste e sul totalizando oito capitais), realizaram a comparação da prevalência de defeitos do tubo neural entre nascidos vivos e natimortos do período de pré-fortificação (2001-2004) com a pós-fortificação (2005-2014). Nas análises, foram incluídos 17.925.729 casos válidos de nascidos vivos e 194.858 natimortos, que ocorreram no período de janeiro 2001 a dezembro de 2014. Os resultados evidenciaram que, para o mesmo período, houve registros de DTN 8.554 para 17.925.729 nascidos vivos e 2.673 para 194.858 natimortos. A prevalência geral de DTN reduziu de 0,79 por 1000, pré-fortificação, para 0,55 por 1000, pós-fortificação (RP: 1,43; IC: 1,38–1,50). Para natimortos, a prevalência reduziu de 17,74 por 1000, pré-fortificação, para 11,70 por 1000 natimortos, pós-fortificação. Os valores correspondentes entre nascidos vivos foram de 0,57 e 0,44, respectivamente, demonstrando uma redução percentual de aproximadamente 30% dos casos DTN.

Em virtude das limitações inerentes ao desenho dos estudos e da fonte de dados do SINASC (subnotificação de registro das anomalias congênitas em diferentes regiões do país), não é possível atribuir o declínio das taxas do DTN somente a fortificação obrigatória de AF e ferro (BRASIL, 2020c). Porém os resultados reiteram a primordial contribuição dessa medida como prevenção primária do DTN, especialmente no Brasil, onde os resultados do projeto Nascer no Brasil, inquérito sobre parto e nascimento, evidenciou que somente 45% das mulheres planejaram a gravidez e a ocorrência de baixa adesão ao uso de suplemento de AF durante a gestação é cerca de 30% a 50% e no período periconcepcional reduz para 4% a 8%. (LEAL; GAMA, 2014; MEZZOMO *et al* 2007; BARBOSA *et al* 2011; LINHARES; CESAR, 2013).

Diante dos resultados, ratifica-se a relevância da ação de fortificação de farinhas para assegurar a ingestão de AF adequada (400mcg), especialmente nos 30 dias antes da concepção até o primeiro trimestre de gestação, para prevenir os defeitos do tubo neural.

4 METODOLOGIA

Neste item, são detalhados a metodologia utilizada nos artigos 01 e 02, desenvolvidos em atenção aos objetivos específicos da tese. Nos apêndices, constam os materiais suplementares de cada artigo.

4.1 ARTIGO 01: “COST-EFFECTIVENESS OF MANDATORY FOLIC ACID FORTIFICATION OF FLOURS IN PREVENTION OF NEURAL TUBE DEFECTS: A SYSTEMATIC REVIEW”

O artigo foi publicado no ano de 2021 na revista Plos One, com classificação Qualis Nacional (quadriênio 2013-2016) para Saúde Coletiva A1. A carta de aprovação consta no anexo 01.

Trata-se de um estudo de revisão sistemática que objetivou investigar se a fortificação FA obrigatória das farinhas é custo-efetiva, em comparação com a fortificação não obrigatória, e verificar se a dosagem de AF, a composição de custos e a qualidade dos estudos econômicos influenciam a relação custo-benefício dos resultados.

O protocolo e o registro deste estudo foram realizados seguindo as recomendações internacionais da *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2017). O relatório seguiu as recomendações do PRISMA (apêndice 01). O protocolo foi registrado em PROSPERO, sob o número CRD 42018115682). Disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/115682_STRATEGY_20210326.pdf.

4.1.1 Critérios de elegibilidade:

Os estudos elegíveis foram avaliações econômicas originais sobre a estratégia de fortificação obrigatória de AF de farinhas de trigo e milho (farinhas de milho) em comparação com as de fortificação não obrigatória de AF de farinhas e/ou uso do suplemento AF para prevenção doenças do tubo neural. Não houve restrições para a língua dos estudos e o ano de publicação. Foram excluídos estudos qualitativos, opiniões de especialistas, cartas aos editores, capítulos de livros, editoriais, resumos, artigos de conferência, estudos de biofortificação, notas,

revisão de literatura e qualquer outro tipo de ensaio ou estudos críticos sem avaliação econômica original.

4.1.2 Dados e fontes de pesquisa

As pesquisas foram realizadas utilizando as bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, EBSCO/CINAHL, entre janeiro de 2019 e outubro de 2020, e foram atualizados em fevereiro de 2021. A estratégia de pesquisa foi aplicada no MEDLINE e utilizada para pesquisar outras bases de dados (apêndice 02). A estratégia contém tanto termos MeSH quanto palavras-chave comumente usadas no campo de estudos econômicos e fortificação de alimentos. As listas de referência dos estudos incluídos foram revisadas manualmente para identificar publicações adicionais.

4.1.3 Seleção de estudos e processo de coleta de dados:

A seleção dos estudos foi conduzida por dois revisores atuando de forma independente (VBR e DSP). Os revisores analisaram os títulos e resumos de estudos identificados nas bases de dados que contemplavam a questão da pesquisa. Os estudos que cumpriram os critérios de inclusão foram lidos integralmente (texto integral). Os revisores leram independentemente, e qualquer divergência foi resolvida consensualmente; nos casos sem consenso, a questão foi resolvida por um terceiro revisor (ENS). Os dados extraídos incluíram a autoria, país, ano de publicação, moeda, ano da coleta do custo, tipo de avaliação econômica, perspectiva do estudo, horizonte temporal, descrição do estratégias avaliadas (intervenção versus comparador), resultados de saúde (redução de NTD, mortes evitadas, custos evitados, anos de vida ajustados à incapacidade, anos de vida perdidos e anos de vida ajustados à qualidade), custos (diretos, indiretos, intangíveis), tipo de doença, taxa de desconto do modelo analítico, análise de sensibilidade, razão de custo efetividade incremental (RCEI) e conclusão do estudo.

Para fornecer uma medida de resultados comparáveis entre os estudos selecionados, os dados foram extraídos acerca do retorno do investimento dos programas de fortificação obrigatória de AF nas farinhas de milho e trigo, medidos pela relação entre o benefício monetário da implementação do programa (custos evitados) e o custo total do programa. Assim, uma medida de retorno para cada dólar investido no programa de fortificação obrigatória é

apresentada. Quando esta medida não estava disponível, os cálculos foram feitos com base nos dados informados no estudo.

4.1.4 Avaliação da qualidade

Para a avaliação da qualidade dos estudos econômicos, utilizou-se a lista de verificação reduzida de Drummond. A lista de verificação continha 10 itens, que permitiram a avaliação dos estudos relativos aos seguintes critérios: 1) questão de pesquisa bem definida; 2) descrição abrangente de alternativas concorrentes; 3) evidência de eficácia de programas/serviços estabelecidos; 4) relevância dos custos e consequências; 5) medida precisa dos custos e consequências; 6) credibilidade dos valores de custos e consequências; 7) ajuste de tempo dos custos e consequências; 8) uso de análise de custo incremental e consequências de alternativas; 9) análise de sensibilidade e 10) discussão adequada (baseada em índice ou cálculo, comparação de resultados com estudos similares, discussão de generalização de resultados, avaliação de fatores e questões de implementação). O cumprimento desses critérios permitiu a medição da qualidade dos estudos. Foram utilizados os seguintes pontos de corte: estudo de alta qualidade (8-10 itens atendidos); estudo de qualidade média-alta (6-7 itens atendidos); estudo de qualidade média-baixa (4-5 itens atendidos) e estudo de baixa qualidade (3 itens atendidos ou menos).

4.1.5 Síntese de dados

Os resultados foram resumidos em tabelas. Também fornecemos uma medida comparável dos resultados econômicos do benefício da fortificação de AF obrigatória por meio do retorno do investimento. Quando não havia retorno de investimento nos estudos incluídos, nós o calculamos dividindo custo total evitado atribuído à fortificação obrigatória de AF pelo custo total da fortificação obrigatória (Programa de fortificação de AF). Isso significa que, para cada unidade monetária gasta no programa, haveria um retorno de x unidades monetárias.

4.1.6 Heterogeneidade entre os estudos.

A heterogeneidade observada entre os estudos selecionados foi analisada fazendo subgrupos, tais como dosagem de AF, composição de custos, diferença de renda por país e diferenças na qualidade metodológica dos estudos.

4.2 ARTIGO 02: “PREVENTED CASES OF NEURAL TUBE DEFECTS AND COST SAVINGS AFTER FOLIC ACID FORTIFICATION OF FLOUR IN BRAZIL”

O artigo foi submetido, em julho de 2022, na revista Plos One, que apresenta classificação Qualis nacional (quadriênio 2013-2016) para Saúde Coletiva A1. O comprovante de submissão encontra-se no anexo 02 e os apêndices contém o material suplementar do estudo.

4.2.1 Questão Problema

Quais são os custos diretos dos DTN na perspectiva do MS (âmbito federal) e a economia devida ao número de casos evitados durante o período (2010-2019) pós fortificação obrigatória de AF?

4.2.2 Delineamento do Estudo

A perspectiva foi do Sistema Único de Saúde (SUS), a nível federal do MS, e foi aplicada abordagem *top-down* para examinar o custo dos DTN (custo da doença) com base na prevalência. Os custos diretos de saúde mensurados foram estratificados por tipo de DTN (AN, EB e EN), idade e ano. O período da análise foi de janeiro de 2010 a dezembro de 2019.

4.2.3 Fonte de dados

Neste estudo, utilizamos as bases de dados dos Sistemas de Informação Ambulatorial (SIASUS) e hospitalar (SIHSUS). Adotamos a codificação do Sistema Internacional de Classificação de Doenças (CID-10) para extrair dados de custos, que foram estratificados por ano e idade no período de 2010-2019: Q00 (AN e malformações similares); Q01 (EN) e Q05 (EB). Esse procedimento nos permitiu verificar o número de procedimentos realizados e seus respectivos valores reembolsados pelo MS com base nos valores fornecidos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Ortopedia/Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SIGTAP). A tabela descritiva (Apêndice 03) apresenta os campos utilizados nesses bancos de dados.

4.2.4 Variáveis de estudo

Foi utilizada a tabela SIGTAP, que contém as despesas para os procedimentos ambulatoriais e hospitalares. O valor para internações hospitalares corresponde aos seguintes critérios: I) serviços hospitalares, incluindo diárias, encargos de quartos, alimentação, higiene,

peçoal de apoio aos pacientes que ocupam camas, materiais e medicamentos e II) serviços profissionais, que correspondem à fração de ajuda profissional (médicos, cirurgiões dentistas e enfermeiros obstétricos) envolvidos em hospitalizações. Os serviços ambulatoriais incluem o custo de serviços profissionais, materiais e medicamentos.

4.2.5 População

Para estimar o número de pacientes com DTN no SIASUS, utilizamos a relatórios individuais, atendimento domiciliar, atendimento psicossocial e relatórios diversos, pois não havia um código único de paciente no banco de dados ambulatorial. Essas bases de dados foram unificadas para contabilizar o número de pacientes no campo da saúde nacional, que está disponível em cada um dos bancos de dados. Agrupamos os dados por ano, CID-10, e por idade. O sistema hospitalar não fornece um campo com um código único para calcular o número de pacientes, então criamos um código, reunindo as informações disponíveis nos campos de sexo, data de nascimento, município e código postal de residência. Com este novo código, calculamos o número de pacientes e os agrupamos por ano, CID-10, e idade.

A população do estudo foi estratificada nos seguintes grupos etários para calcular os custos: < 1 ano; 1 ano; 2-5 anos; 6-10 anos; 11-20 anos; 21-30 anos; 31-40 anos; 41-50 anos; 51-60 anos; 61-70 anos; 71-80 anos e > 81 anos.

4.2.6 Estimativa das taxas DTN

Para estimar o número de casos evitados devido à fortificação obrigatória durante o período de 2010-2019, utilizamos as seguintes informações: I) as taxas de prevalência das doenças nos períodos de pré-fortificação (2001-2004) e pós-fortificação (2005-2014), conforme Santos *et al.* (2016) e II) o número de nascimentos no período de pesquisa (2010-2019), que totalizou 29.157.184 nascidos vivos e 312.516 natimortos, de acordo com um relatório epidemiológico de 2021 do MS baseado no SINASC. Nesse período de dez anos, foram registrados 13.443 nascidos vivos com doenças não transmissíveis: 52% (n = 7.036) foram nascidos vivos com EB, 33% (n = 4.397) foram nascidos vivos com AN e 15% (n = 2.010) eram nascidos vivos com EN. Exemplo de cálculo: Estimativa de casos de CID-10 prevenidos Q05= (taxa de prevalência pré-fortificação x total de nascimentos no período) - (taxa de prevalência pós-fortificação x total de nascidos vivos no período).

4.2.7 Estimativa da economia de custos médicos

Estimamos a economia de custos ambulatoriais e hospitalares atribuíveis à fortificação com base na diferença entre a prevalência das DTN nos períodos pré e pós-fortificação, como previsto por Santos *et al.* (2016), e a aplicamos à soma dos custos ambulatoriais e hospitalares para cada tipo de DTN durante o período 2010-2019. Realizamos esse cálculo conforme o exemplo a seguir:

Estimativa da economia de custos para CID-10 EB = custos ambulatoriais + custos hospitalares no período pós-fortificação (2010-2019) x a diferença de prevalência (0,23/1000 nascidos vivos) entre o período pré e pós-fortificação (Apêndice 04).

4.2.8 Análise estatística

Determinamos os custos totais e médios para o período (2010-2019). O custo total de cada DTN incluiu procedimentos ambulatoriais e hospitalizações durante todo o período (2010-2019). Calculamos o custo médio dividindo o custo total pelo número de anos do período (10 anos), estratificado pelo tipo de DTN. Os valores foram ajustados para a inflação de cada ano, com base no índice nacional de preços ao consumidor (IPCA). Os valores ajustados refletem os preços em dezembro de 2019. Além de estratificação por doença, os custos também foram estratificados por faixa etária. Também, estimamos variações de custos ao longo do período, utilizando 2010 como ano base. Assim, valores inferiores a 1 indicam que houve uma redução de custos em relação a 2010. Por outro lado, valores superiores a 1 indicam que houve um aumento de custos em relação a 2010.

4.2.9 Paridade de poder de compra (PPP)

Um método alternativo à taxa de câmbio, a paridade do poder de compra (PPP) é responsável pelas diferenças de renda e custo de vida em relação ao dólar internacional. Convertemos a moeda nacional (R\$) em dólares internacionais (Int\$) usando o fator de conversão da paridade do poder de compra de 2.281 para o ano de 2019.

4.2.10 Aspectos éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília e aprovado sob o número 4.192.532, em agosto de 2020 (anexo 03).

5 RESULTADOS

Os resultados e a discussão referente aos dois estudos desenvolvidos estão apresentados neste item em forma de artigo científico.

5.1 ARTIGO 01: COST-EFFECTIVENESS OF MANDATORY FOLIC ACID FORTIFICATION OF FLOURS IN PREVENTION OF NEURAL TUBE DEFECTS: A SYSTEMATIC REVIEW

Viviane Belini Rodrigues¹ Everton Nunes da Silva¹ Leonor Maria Pacheco Santos¹

¹ Graduate Program Collective Health, University of Brasilia, Brasilia, District federal, Brazil

*Corresponding author: Viviane Belini Rodrigues

E-mail: vivianebelini@gmail.com

All authors contributed equally to this work.

Abstract

Background: Neural tube defects (NTDs) constitute the most frequent group among congenital malformations and are the main cause of neonatal morbimortality. Folic acid (FA) can reduce the risk of pregnancies affected by NTDs. **Objective:** We aimed to investigate whether mandatory folic acid (FA) fortification of flours is cost-effective as compared to non-mandatory fortification, and to verify whether FA dosage, cost composition, and the quality of economic studies influence the cost-effectiveness of outcomes. **Methods:** We conducted a systematic review. The protocol was registered on PROSPERO (CRD 42018115682). A search was conducted using the electronic databases MEDLINE/PubMed, Web of Science, Embase, Scopus, and EBSCO/CINAHL between January 2019 and October 2020 and updated in February 2021. Eligible studies comprised original economic analyses of mandatory FA fortification of wheat and corn flours (maize flours) compared to strategies of non-mandatory fortification in flours and/or use of FA supplements for NTD prevention. The Drummond verification list was used for quality analysis. **Results:** A total of 7,859 studies were identified, of which 13 were selected. Most (77%; $n = 10$) studies originated from high-income countries, while three (23%) were from upper-middle-income countries. Results of a cost-effectiveness analysis showed that fortification is cost-effective for NTD prevention, except for in one study in New Zealand. The cost-benefit analysis yielded a median ratio of 17.5:1 (0.98:1 to 417.1:1),

meaning that for each monetary unit spent in the program, there would be a return of 17.5 monetary units. Even in the most unfavorable case of mandatory fortification, the investment in the program would virtually payoff at a ratio of 1:0.98. All FA dosages were cost-effective and offered positive health gains, except in one study. The outcomes of two studies showed that FA dosages above 300 µg/100 g have a higher CBA ratio. The studies with the inclusion of “loss of consumer choice” in the analysis may alter the fortification cost-efficacy ratio. **Conclusion:** We expect the findings to be useful for public agencies in different countries in decision-making on the implementation and/or continuity of FA fortification as a public policy in NTD prevention.

1. Introduction

Neural tube defects (NTDs) constitute the most frequent congenital malformations and are the main cause of neonatal morbimortality [1]. Anencephaly, encephalocele, and spina bifida are the most frequent alterations of the central nervous system and result from the incomplete closure of structures that originate in the brain and the spinal cord between the third and fourth weeks after conception [2]. NTDs can lead to death or varying degrees of disability. The etiology remains unknown; however, there is an interaction of several factors, such as nutritional, environmental, and genetic [3]. Folic acid (FA) can reduce the risk of pregnancies affected by NTDs [4]. A prior review [5] presented evidence that FA consumption in the periconception period prevents NTDs occurrence or recurrence. Research shows that women of childbearing age do not obtain the daily FA recommendation (0.4 mg) from dietary foods alone [6,7].

There are 81 countries that adopt mandatory FA fortification in foods [8], and 71 countries with immediate potential for mandatory fortification of 145 million tons of flour with FA. Thus, approximately 57,000 live births associated with spina bifida and anencephaly would be preventable annually, resulting in global prevention from 13% to 34% [9]. In 1998, the United States and Canada adopted mandatory fortification, and 10 years later verified NTDs reduction of 28% and 40%, respectively [10,11]. Chile implemented mandatory fortification of flour in 2000, and 2 years later, there was a 40% reduction in the prevalence of NTDs [12]. At the end of 2002, in Brazil, the National Sanitary Surveillance Agency (ANVISA) decided that FA fortification of wheat and corn flours (also known as maize flours) should become mandatory from June 2004 [13]. The country registered a reduction in NTDs prevalence of 30%, from 0.79/1000 in the pre-fortification period (2001-2004) to 0.55/1000 in the post-fortification period (2005-2014) [14].

A recent systematic review [15] demonstrated that in countries with mandatory fortification the estimate of spina bifida prevalence was lower among live births, stillbirths, and pregnancy interruptions (35.22/100,000 live births) when compared to voluntary fortification (52.29/100,000 live births). Fortification of flour with FA is more effective in preventing NTDs because it does not require changes in eating habits and ensures that women of childbearing age have access to FA in the periconception period [16].

A systematic review [17] showed the high economic burden of NTDs in health systems and societies, concluding that FA interventions are cost-effective. Although there is evidence in favor of mandatory fortification with FA, there is lack of evidence about which FA dosage is more cost-effective. This aspect is particularly relevant in the context of high heterogeneity in FA dosage among mandatory fortification programs across the world. There is also lack of evidence about the cost composition and quality of economic evaluations conducted on mandatory fortification with FA.

While the last review on economic assessment was published 10 years ago (2011), this updated systematic review is justified by the need to investigate the cost-effectiveness of NTD prevention strategies in low- and high-income economies, and to verify whether FA dosage, cost composition, and the quality of economic studies influence the cost-effectiveness of outcomes. The differential of this review is the detailed methodological characterization and systematization of economic models, the selection of original economic assessments, and the inclusion of recent economic evaluations on the theme.

In this context, we aimed to investigate whether mandatory FA fortification of flours is cost-effective as compared to non-mandatory fortification, and to verify whether FA dosage, cost composition, and the quality of economic studies influence the cost-effectiveness of outcomes.

Materials and methods

Protocol and register

This systematic review was conducted following international [18] and national [19] recommendations. The report followed the recommendations of PRISMA [20] (see the S1 file). The protocol was registered on PROSPERO (CRD 42018115682). https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/115682_STRATEGY_20210326.pdf

Eligibility criteria

Eligible studies were original economic analyses on the strategy of mandatory FA fortification of wheat and corn flours (maize flours) compared to those of non-mandatory FA fortification of flours and/or use of FA supplement for NTDs prevention. There were no restrictions on the studies' language and year of publication.

This review excluded qualitative studies, expert opinions, letters to editors, book chapters, editorials, abstracts, conference paper, biofortification studies, notes, literature review, and any other type of critical essay or studies without original economic analysis.

Data and research sources

Searches were conducted using the electronic databases MEDLINE/PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, EBSCO/CINAHL, between January 2019 and October 2020 updated in February 2021. The search strategy was applied on MEDLINE and used to search other databases (see the S2 file). The strategy contains both MeSH terms and keywords commonly used in the field of economic studies and food fortification. The reference lists of the included studies were manually reviewed to identify additional publications.

Selection of studies and data collection process

The selection of studies was conducted by two independent and blinded reviewers (VBR and DSP). The reviewers analyzed the titles and abstracts of studies identified in the databases that contemplated the research question. The studies that complied with the inclusion criteria were integrally read (full text). The reviewers read independently, and any dissent was resolved consensually; in cases with no consensus, the issue was resolved by a third reviewer (ENS).

Extracted data included the authorship, country, year of publication, currency, year of cost collection, type of economic assessment, the study perspective, time horizon, description of assessed strategies (intervention versus comparer), health outcomes (NTD reduction, avoided deaths, avoided costs, avoided disability-adjusted life years, years of life lost and quality-adjusted life years), costs (direct, indirect, intangible), type of disease, analytical model, discount rate, sensibility analysis, incremental cost-effectiveness ratio (ICER), and conclusion of the study.

To provide a measure of comparable outcomes between the selected studies, data were extracted on the investment return of programs of mandatory FA fortification of wheat and corn flours, measured by the ratio between the monetary benefit of program implementation (avoided costs) and the total cost of the program. Thus, a measure of return for every dollar

invested in the mandatory fortification program is presented. When this measure was unavailable, calculations were made based on data reported in the study.

Quality assessment

For quality assessment of economic studies, the reduced verification list of Drummond and colleagues was used [21]. The verification list contained 10 items that enabled the critical assessment of studies regarding the following criteria: 1) well-defined research question; 2) comprehensive description of concurrent alternatives; 3) efficacy evidence of established programs/services; 4) relevance of costs and consequences; 5) precision measure of costs and consequences; 6) credibility of cost values and consequences; 7) time adjustment of costs and consequences; 8) use of incremental cost analysis and consequences of alternatives; 9) sensibility analysis; and 10) adequate discussion (based on index or calculation, comparison of outcomes with similar studies, discussion of generalization of outcomes, evaluation of factors, and implementation issues). The fulfillment of these criteria enabled the measurement of the quality of the studies. The following cut-off points were used: high-quality study (8–10 items fulfilled), medium-high quality study (6–7 items fulfilled), medium-low quality study (4–5 items fulfilled), and low-quality study (<3 or less items fulfilled) [22].

Data synthesis

The main methodological characteristics, quality of the included studies and their respective results were summarized in tables. We also provided a comparable measure of the economic benefit of the mandatory FA fortification, by means of the return of the investment. When the return of investment was not available in the included studies, we calculated it by dividing total cost averted attributed to mandatory FA fortification by the total cost of the mandatory FA fortification program. It means that for each monetary unit spent on the program, there would be a return of X monetary units.

Heterogeneity between studies

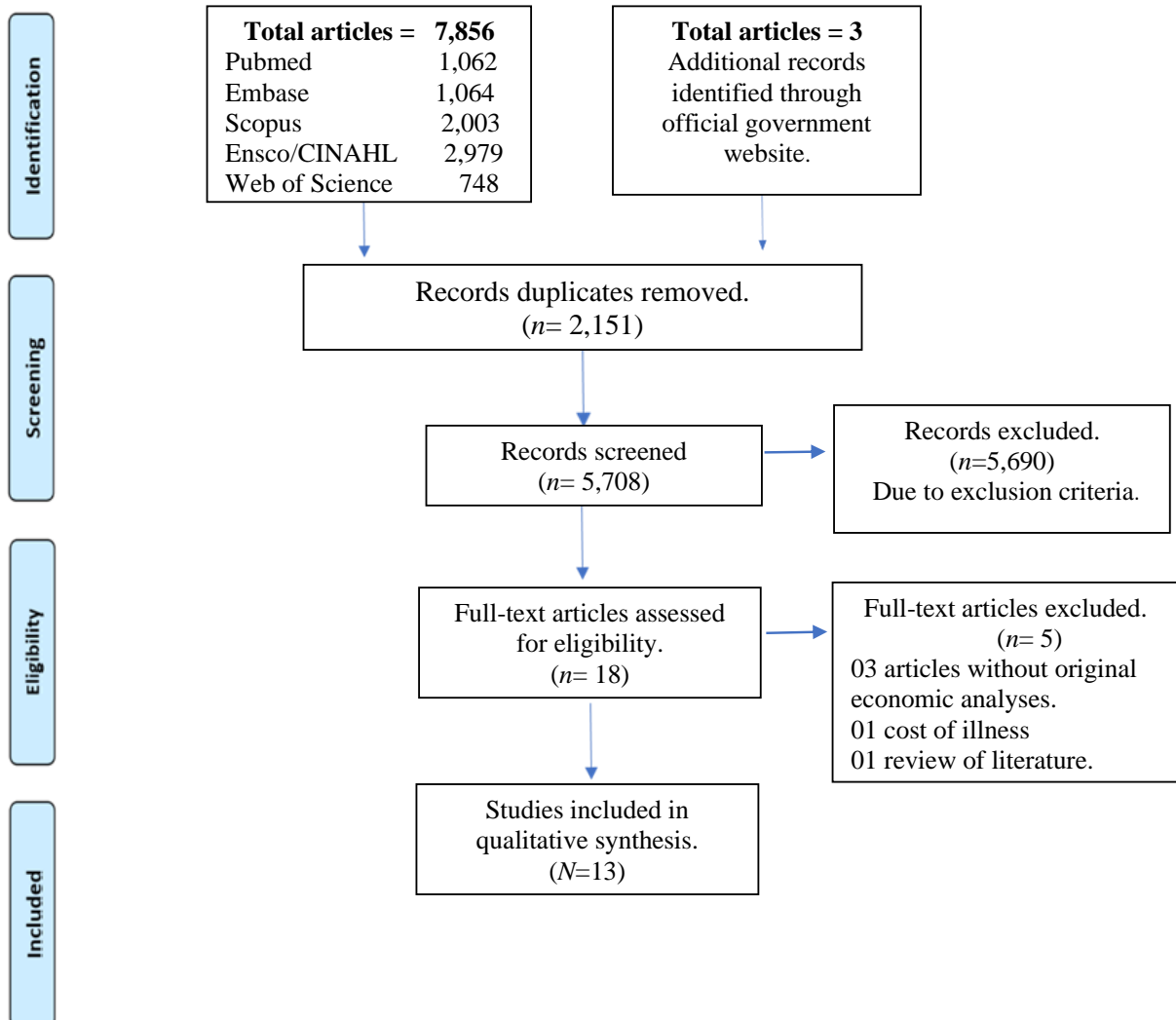
The heterogeneity observed between the selected studies was analyzed by making subgroups such as FA dosage, cost composition, income difference per country, and differences in the methodological quality of the studies.

Results

Description of eligible studies

The search strategy used on the eight databases enabled the identification of 7,859 studies, of which 13 studies fulfilled the eligibility criteria. The flow diagram outlines the article selection process as shown in Fig 1.

Fig 1. Flow diagram of article selection process.



The studies were published during 1995-2006 [23–26], 2007-2017 [27–34,23–30], and in 2019 [35]; they were mostly (77%; $n = 10$) published in countries with high-income economies [23,25,26,29-35], while and three studies [24,27,28] in those with upper-middle-income economies. No study has been conducted in low-income country.

Some studies [25–28,30–35] used the difference in NTD estimates between the pre-post fortification collection baseline data for birth defects surveillance systems or hospital sentinels [28]. Three studies [23,24,29] used estimates of NTD reduction from the U.S. The adopted perspective was that of society [24,26,29,32–35]; however, four studies did not inform a perspective and in two, it was not possible to identify the perspective [27,31]. The time horizon was the expected lifetime for persons with spina bifida and encephalocele [29,30,32–

35], and three studies [24,26,31] adopted a period of 10 to 15 years. The others did not inform a time horizon [23,25,27] or it was not possible to identify it [28].

For the economic analysis, there was a combination of two or more types, such as effectiveness (CEA) and cost-utility analyses (CUA) [25,27,29,31,32,35] and cost-benefit (CBA) and cost-utility (CUA) and cost-effectiveness analyses [34]. However, some studies presented only one type of analysis, such as CUA [30] or CBA [23,24,26,28,33]. In these studies, deterministic univariate sensitivity analysis was conducted for the main outcomes and costs, except for one study [28], which did not provide this information.

The adverse effect of neuropathy was observed in only three studies [23,30,32]. Bentley and colleagues [30], included the adverse effect (neuropathy) stratified by sex and age group. Benefits exceeded costs with fortification, despite estimates of collateral effects in all age groups and race/ethnicity in the population (Tables 1 and 2).

Table 1: Methodological characterization of selected studies.

Frist Author	Country	Year of publication	Currency	Year of cost	Type of Study	Perspective	Time horizon (year)	Mandatory Fortification (acid folic/flour)	Comparison strategies	Health Outcomes
Romano ^[23] (Ex-ante)	U.S.	1995	U.S. dollar	1991	CBA	Not reported	Not reported	140 mcg/100 g 350 mcg/100 g	Dietary supplement.	NTD avoided cases
Bagriansky ^[24] (Ex-ante)	Kazakhstan	2003	U.S. dollar	Not reported	CBA	Society	10 years	Not reported	Non-fortification	Net benefit
Grosse ^[25] (Ex-post)	U.S.	2005	U.S. dollar	2002	CEA/CUA	Not reported	Not reported	140 mcg	Non-fortification	Avoided NTD births and net benefit
FSANZ ^[26] (Ex-ante)	Australia	2006	U.S. dollar	2005	CBA	Society	15 years	100 mcg/100 g 200 mcg/100 g	Voluntary fortification	Net benefit (avoided DALYs) Avoided costs
	New Zealand		New Zealand dollar							
Llanos ^[27] (Ex-post)	Chile	2007	International dollar	2001	CEA/CUA	Not reported	Not reported	200 mcg/100 g	Non-fortification	Avoided fetal deaths Avoided DALY Avoided NTDs
Jentink ^[28] (Ex-ante)	Netherlands	2008	Euro	2005	CEA/CUA	Society	Life-long	140 mcg/100 g	Non-fortification Voluntary fortification	QALY, YLL
Sayed ^[29] (Ex-post)	South Africa	2008	Rand (ZAR)	Not reported	CBA	Not reported	Not reported	Wheat flour 1.5 mg/kg Corn flour 2.21 mg/kg	Non-fortification	Avoided NTD costs
Bentley ^[30] (Ex-post)	U.S.	2009	U.S. dollar	2005	CUA	Not reported	Life-long	140 mcg/100 g 300 mcg/100 g 700 mcg/100 g	Non-fortification	QALY
Dalziel ^[31] (Ex-ante)	Australia		Australian dollar				CEA 10 years	200 mcg/100 g		Avoided NTD cases Avoided DALY

	New Zealand	2009	New Zealand dollar	2006	CEA/CUA	Not reported	CUA Life expectancy 80 years	135 mcg/100 g	National program promoting: 1) dietary supplement use. 2) voluntary fortification extension. 3) campaign to increase consumption of FA-rich unprocessed food.	
Rabovskaja ^[32] (Ex- ante)	Australia	2013	Australian dollar	2005	CEA/CUA	Society	Life-long	Bread flour: 200 mcg/100 g	Voluntary fortification	QALY years of life; avoided NTD cases
Grosse ^[33] (ex-post)	U.S.	2016	U.S. dollar	2014	CBA	Society	Life-long	140 mcg/100 g	NTDs prevalence pre- and post-fortification	Net benefit
FSANZ ^[34] (Ex-post)	Australia	2017	Australian dollar	2014	CBA/CEA /CUA	Society	Lifetime 82.3 years (maximum)	Bread flour: 200 mcg/100 g	Non-mandatory fortification	Avoided NTD cases; years of life; QALY
Saing ^[35] (Ex-post)	Australia	2019	Australian dollar	2014	CEA/CUA	Society	Lifetime 78 years	200 mcg/100 g	Voluntary FA fortification of flours (including education and supplementation programs).	QALY; years of life; avoided NTD cases.

Legend: CEA (cost-effectiveness analysis); CUA (cost-utility analysis); CBA (cost-benefit analysis); NTD (neural tube defect); QALY (quality-adjusted life years); DALY (disability-adjusted life years).

Table 2: General characterization of costs of selected studies

Author	Disease conditions	Analytical models	Discount rate	Sensibility analysis	Results
Romano ^[23]	Spina bifida Anencephaly Neuropathy	Not reported	2.5% and 6%	Deterministic univariate	Net economic benefits 4.3:1 (140mcg) and 6.1:1 (350 mcg)
Bagriansky ^[24]	Spina bifida Anencephaly Heart disease	Not reported	5%	Deterministic univariate	10-Year Benefit Ratio is 11.7 with an Internal Rate of Return estimated at 319%.
Grosse ^[25]	Spina bifida Anencephaly	Not reported	3%	Deterministic univariate	The cost savings (net reduction in direct costs) were estimated to be in the range of \$88 million to \$145 million per year.
FSANZ ^[26]	Spina bifida Anencephaly and Encephalocele	Not reported	3.3 % and 3.8%	Deterministic Analysis	In both Australia and New Zealand, the benefits of mandatory fortification of all bread making flour with folic acid outweigh the costs.
Llanos ^[27]	Spina bifida Anencephaly	Not reported	3%	Deterministic univariate	Considering averted costs of care, fortification resulted in net cost savings of I\$ 2.3 million
Jentink ^[28]	Spina bifida	Decision tree	1.5% to 4%	Deterministic univariate	Our model suggests that AF fortification of bulk food to prevent cases of NTD in newborns might be a cost-saving intervention in the Netherlands.
Sayed ^[29]	Orofacial clefts and Spina bifida.	Not reported	Not reported	Not reported	The cost benefit ratio in averting NTDs was 46 to 1.
Bentley ^[30]	Spina bifida, Anencephaly Heart attack, Colon cancer Masking of Vit B12 deficiency	Markov	3%	Deterministic univariate.	Compared with no fortification, all post-fortification strategies provided QALY gains and cost savings for all subgroups.
Dalziel ^[31]	Spina bifida Encephalocele	Not reported	5%	Deterministic univariate	Mandatory fortification was not cost-effective for New Zealand at \$AU 138,500 per DALY (\$US 109,609, £56,216), with results uncertain for Australia, given widely varying cost estimates.
Rabovskaja ^[32]	Spina bifida Anencephaly Neuropathies	Decision tree	5%	Deterministic univariate	Mandatory fortification was cost-effective at A\$10,723 per LYG and at A\$11,485 per QALY. However, inclusion of the loss of consumer choice can change this result.

Grosse ^[33]	Spina bifida Anencephaly	Not reported	Not reported	Deterministic, per scenario	Fortification with folic acid is effective in preventing NTDs and saves hundreds of millions of dollars each year.
FSANZ ^[34]	Spina bifida Anencephaly Encephalocele	Decision tree	Not reported	Deterministic univariate	Mandatory fortification was cost-effective, equitable, and efficient in comparison with the set of pre-mandatory fortification policies.
Saing ^[35]	Spina bifida Anencephaly Encephalocele	Decision tree	5%	Deterministic univariate probabilistic (Monte Carlo simulation).	Mandatory folic acid fortification (in addition to policies including advice on supplementation and education) improved equity in certain populations and was effective and highly cost-effective for the Australian population.

Legend, NTD, neural tube defect; FA, folic acid; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; CBR, cost-benefit ratio; MI, myocardial infarction; CC, cancer

Heterogeneity in FA dosage

The economic models presented a wide variability in FA quantities, varying from 100 µg to 700 µg per 100 g of flour. The most frequent quantities were 140 µg and 200 µg folic acid per 100 g of flour [23,25–28,31,32,35], owing to recommendations from each country's regulatory agency. Only one study [30] compared the economic and health outcomes of fortification levels of 140 µg, 300 µg, and 700 µg per 100 g of flour. A previous study [24] did not report the FA quantity.

The outcomes of studies [23,30] showed that FA dosages above 300 µg/100 g have a higher cost-benefit ratio to FA dosage inferior to 300 µg/100 g. Notably, all FA dosages were cost-effective and offered positive health gains, except in one study [32].

Heterogeneity in the composition of costs

Several studies [23,26,27,31,32,34] described direct costs for the private sector and public administration. For milling industries, the studies attributed costs of production, storage, and product distribution to the market. The regulatory costs included national education campaigns, and inspection of enriched products. Four studies have included the costs of surveillance of adverse effects on the population [27,32,34,35].

Although the studies in this review presented cost-effective outcomes with fortification in NTD prevention, only six studies showed that fortification was also cost-saving [25,27–30,33]. It is observed in these studies that the direct costs refer only to the fortification process and NTD treatment, except for two studies [29,30] that included non-medical costs (home layout adequacy and special education). Other studies [23,24,26,31,32,34,35] added different variables to direct costs, such as national education/awareness campaigns for the target population and training of professionals, which were cost-effective, but not cost-saving, which can be attributed to substantial spending on education campaigns at the national level.

Two [31,32] also highlighted that the inclusion of “loss of consumer choice” in the analysis may alter the fortification cost-efficacy ratio.

Regarding indirect costs, most studies [25,27,28,30,32,33] did not report the composition. The others [23,25,26,29,33–35] included calculation variables such as caregiver time (hours), reduction in the labor force and productivity, reposition time of labor force (employer), payment of pensions, and other social benefits to persons with NTDs.

The most frequent non-medical cost composition in the studies [23,25,26,29,30–33] were home adequacy, special education, and the time (hours) caregivers dedicated to patients. Only one study [29] included travel costs for parents during patients’ hospitalization (Table 3).

3: Types of costs included in the studies selected in our systematic review

First author	Medical costs								No medical costs		Indirect costs		
	Mandatory fortification	Regulatory costs	Inpatient care	Outpatient care	Drugs	Exams	Side effects (fortification)	Assistance technology	Transport, care holder	Home adequacy, special education	Absenteeism	Presenteeism	Premature death
Romano [23]	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes
Bagriansky [24]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes
Grosse [25]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No
FSANZ [26]	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes
Llanos [27]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Jentink [29]	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Sayed [28]	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	No
Bentley [30]	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	No
Dalziel [31]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	Yes	No	No
Rabovskaja [32]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No
Grosse [33]	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	Yes	No	No	No
FSANZ [34]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No
Saing [35]	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	No

Heterogeneity in ex-ante and ex-post economic assessments of fortification

Economic studies were conducted at different times: some before [23,24,26] and others during or after fortification implementation [25,27–35]. Depending on the time when the assessment was conducted, countries will present different outcomes. This is owing to the difference between the *ex-ante* analysis, which aims to estimate the feasibility of the program before its implementation, and the *ex-post* assessment, which presents the actual performance of the policy on the population [36].

Grosse and colleagues [25] highlighted that *ex-ante* evaluation underestimates the effects of fortification in NTD reduction (~2%) when compared to the outcomes obtained in the *ex-post* assessment (~30%). The authors attributed the difference to the consumption of products with higher FA doses and the unknowingness of the dose-response curve of the vitamin.

In this review, some *ex-ante* evaluations [29,30,32] have estimated the avoided costs with neuropathies (adverse effect) even without robust scientific evidence between FA dosage added to flours (~200 µg) and the effect on health. Consequently, the outcomes of these economic evaluations could be underestimated.

Heterogeneity in high-income and upper-middle-income countries

The outcomes of the cost-effectiveness analysis conducted in high-income countries [23,25–27,29,30,33–35] showed fortification as cost-effective in NTDs prevention, except for New Zealand [32]. In this case, the results of the analysis showed that the benefits do not surpass the costs of fortification of 100 µg/100 g in bread flour, which may be related to the lower reduction rate (~8%) of NTDs cases.

In upper-middle-income countries [24,28], the fortification was cost-effective; however, in one study [28] conducted in South Africa, it appeared to be cost-saving.

Measures of return for each dollar invested in mandatory fortification program.

Relating the potential benefits of mandatory fortification implementation (avoided costs) to its respective costs (program costs) resulted in a median ratio of 17.1:1 (variation of 0.98:1 to 417.1:1), which means that for each monetary unit spent on the program, there would be a return of 17.5 monetary units. Even in the most unfavorable case to mandatory fortification [32], the investment in the program would virtually pay for itself, considering that there would be a ratio of 1 (cost of the program) to 0.98 (avoided costs). This broad interval can be attributed to the difference in the composition of costs with fortification or NTD treatment used in economic models among countries (Table 4).

Table 4: Return of the investment on Mandatory FA fortification of the included studies

Author/year	Frequency	Folic acid (100 mg/ product)	Benefit (currency)	Cost (currency)	Return of investment
Romano ^[23]	4.6:10 000	140 mcg	US\$ 121,500,000.00	US \$ 27,940,000.00	4,3:1
		350 mcg	US\$ 300,900,000.00	US \$ 49,200,000.00	6,1:1
Bagrianski ^[24]	73:10 000	Not reported	US\$ 21,747.90	US \$ 1,454.00	14,9:1
Grosse ^[25]	Not reported	140 mcg	US\$ 145,000,000.00	US \$ 3,000,000.00	48,3:1
FSANZ ^[26]	72 cases incidents	100 mcg	NZ\$ 21,593,681.00	NZ\$ 2,336,910.00	9,2:1
		200 mcg	NZ\$ 43,521,621.00	NZ\$ 2,348,658.00	18,5:1
	338 cases incidents	100 mcg	A\$ 50,285,100.00	A\$ 1,152,357.00	43,6:1
		200 mcg	A\$ 125,703,672.00	A\$ 1,208,357.00	104,0:1
Ilanos ^[27]	14.8:10 000	150 mcg	I\$ 2,300,000.00	I\$ 208,000.00	11,5:1
Sayed ^[28]	1.4:1000	Not reported	R 28,456,946.00	R 1,400,000.00	20,3:1
Jentink ^[29]	9.0:10 000	140 mcg	€ 1,802,836.00	€ 686,000.00	2,6:1
Bentley ^[30]	10.6:10 000	140 mcg	US\$ 783,750,000.00	US\$ 3,300,000.00	237,5:1
		300 mcg	US\$ 2,534,700,000.00	US\$ 6,000,000.00	422,5:1
		700 mcg	US\$ 4,592,700,000.00	US\$ 10,500,000.00	417,1:1
Dalziel ^[31]	1.43:1000	200 mcg low-cost scenario	A\$ 2,008,720.00	A\$ 26,995,208.00	13,4:1
		200 mcg high-cost scenario	A\$ 14,694,120.00	A\$ 262,291,544.00	17,8:1
	Not reported	135 mcg	NZ\$ 3,819,840.00	NZ\$ 79,524,528.00	20,8:1
Rabovskaja ^[32]	13.3:10 000	200 mcg	A\$ 5,886,630.00	A\$ 5,780,423.00	0,98:1
Grosse ^[33]	6.5:10 000	140 mcg	US\$ 791,900,000.00	US\$ 20,000,000.00	25,2:1
FSANZ ^[35]	10.2:10 000	200 mcg	A\$ 1,471,717,219.00	A\$ 1,472,371,542.00	1,0:1
Saing ^[36]	10.2:10 000	200 mcg	A\$ 2,054,765.00	A\$ 604,439.00	3,4:1

We emphasize that the wide difference between the mean 68.7 and the median 17.5 is owing to the CBA ratio estimates presented in the study by Bentley and colleagues [30]. The economic model estimated the costs of mandatory fortification for three levels of FA (140, 350 and 700 mcg/100 g) and the benefits for four diseases: NTD; myocardial infarction (MI); colon cancer (CC); and vitamin B12 masking by sex, age, and race/ethnicity (non-Hispanic white/black and Mexican American). Because it was not possible to disaggregate costs by disease, we used median and ratio measures for comparison with other studies.

Quality of economic evaluations

Regarding the quality of the 13 selected studies, only one study [34] fulfilled all criteria of the Drummond tool [21]. However, five studies [26,31–33,35] contemplated eight to nine items of the verification list, with high-quality data. The others were classified as medium-high-quality [25,29] and low-quality [23,24,27,32] because they fulfilled four to seven criteria of the list. Only one study [28] presented fewer than 3 fulfilled items, thus representing studies with low-quality data (see the S3 file).

Discussion

The reduced number of original economic assessments on the theme of this review ($n=13$) highlights a field with scarce research in the face of a problem of such social and economic magnitude that affects all countries. Majority of studies were from three countries, the U.S., Australia, and New Zealand, classified by the World Bank as high-income countries. Nevertheless, all selected economic studies showed that the economic burden of NTDs is considerable, and that FA fortification engendered economic and health benefits, except for one study that reported it as not being cost-effective in all scenarios, especially by including the cost of “loss of consumer choice.”

Segal and colleagues [37] suggest that the loss of consumer choice should be considered as a cost for the population, even when there is another option of flour (fortifier-free) because the choice will remain restricted. The method consisted of attributing a value in U.S. dollars (US\$ 1) to this loss, affecting thousands of people who do not belong to the target population of the intervention, substantially increasing the cost of mandatory fortification.

The literature has also showed that higher dosage of FA is associated with higher reduction of NTD cases. For example, an increase in FA intake of 200 mcg/day would reduce the risk of NTD by 23% in Britain, while an increase of 400 mcg/day would reduce it risk by 36% [38]. There is also evidence against setting any upper intake level of FA, including FA dosage higher than 1000 mcg/day would increase the opportunity to prevent NTDs worldwide [39-40]. Our findings are in line with these results from the literature, since higher FA dosage were associated with better value for money and higher return of the investment from mandatory FA fortification programs.

It was not possible to conduct a comparison of outcomes in the economic assessments owing to differences in the measures of benefits, perspectives, time horizon, and currency.

The variability in cost composition, calculation methodology, and discounts in the studies can be attributed to the differences between the pharmacoeconomic guidelines of the countries [40]. A previous study [25] reported difficulty in obtaining precise indirect costs, which may have contributed to its non-inclusion in past economic assessments. Hence, costs regarding caregiver time and reduction of the labor force, among other indirect costs, were inferred, and when they are incorporated into the economic studies, it may alter the cost-saving ratio.

In general, the studies were of medium to low quality, although some used international methodological patterns in economic assessments [41]. Some were based on data from observational studies, which may jeopardize the reliability of outcomes. However, the studies

published in the last 6 years presented a substantial improvement in the report quality, and most of the population databases were from the post-fortification stage.

The present study adds new evidence that makes mandatory FA fortification of wheat/maize flours a very cost-effective and potentially cost-saving strategy in different social, economic, and health system settings. The Global Nutrition Report [42] estimated that every dollar invested in nutrition intervention yields \$16 in health and productivity benefits. We demonstrated that the return of investment of mandatory fortification exceeded this estimate, provided an average return of 17,5:1 for every dollar invested in the program.

The contribution of mandatory FA fortification to the global economy by reducing the infant mortality rate and expenditures for health systems [17,43] is clear. Over 90% of low-income countries have high mortality rates among 28-day old infants owing to pneumonia, diarrhea, and congenital defects [44]. Because of insufficient healthcare coverage, flour fortification provides a timely and cost-effective option to avoid neonatal mortality from congenital defects, such as NTDs. In high-income countries, due to the insufficient FA ingestion by women of the reproductive age (10-49 years) [45-47], mandatory fortification is an efficient strategy to avoid NTDs.

Limitations

Some limitations of this study must be acknowledged. First, only studies of high- and medium-high-income countries were identified. Therefore, outcomes cannot be extrapolated to low- and medium-income economy countries, although these have higher potential to obtain significant gains from mandatory FA fortification, given the low coverage of healthcare services and the high proportion of the population living in socioeconomic vulnerability conditions. Second, the outcomes were analyzed qualitatively since comparison between studies is not possible owing to methodological and healthcare system differences. Hence, we

propose a comparable measure of investment returns for future research in this area. Third, the interventions varied between studies, reflecting the diversity of local regulations on mandatory fortification programs in terms of FA dosage. Therefore, we performed a subgroup analysis.

Implications for healthcare policies and systems

Although the results obtained from our systematic review are from high and upper-middle income countries, nutritional deficiencies and their consequences occur at different levels among countries, particularly in low- and middle-income countries [48].

According to the 2020 Global nutrition Report [49], there is a need to establish synergy between public health and equity through strategies that improve the nutritional status of the entire population. This will reduce healthcare costs and save lives. Moreover, the Sustainable Development Goals (SDG) 2030 Agenda [50] is aligned with the focus on reducing inequalities among populations worldwide.

Mandatory fortification provides equity in different health systems worldwide. Prior studies [34,35] affirm that fortification improved equity compared to the pre-mandatory fortification policy (voluntary fortification and FA supplement). Further, a Brazilian study [14] revealed a decreased prevalence of NTDs by 37.7% among the offspring of adolescent mothers.

We understand that FA fortification does not replace the use of FA supplementation and much less the actions of health education professionals. These strategies, when combined, potentiate the prevention of NTDs. The WHO and FAO recommend food fortification, drug supplementation, and nutrition education to increase FA intake among women of childbearing age [51]. Therefore, the role of the academic community is crucial for the improvement of fortification and the assessment of the impact in different economic contexts and healthcare systems. Finally, it is hoped that the scientific evidence of this study will subsidize public agents of different countries in favor of the implementation and/or continuity of FA fortification of flours as a public policy intervention for the prevention of NTDs.

References:

1. World Health Organization Prevention of neural tube defects, Integrated Management of Pregnancy and Childbirth (IMPAC) 2006. [cited 17 Mar 2019] Available from: www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health.html
2. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2006 Jun;46(2):55-67. doi: 10.1111/j.1741-4520.2006.00104.x. PMID: 16732763.
3. Jennifer Williams, Cara T. Mai, Joe Mulinare, Jennifer Isenburg, Timothy J. Flood, Ethen, et. al. Updated Estimates of Neural Tube Defects Prevented by Mandatory Folic Acid Fortification — United States, 1995–2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;1:5
4. Mosley BS, Hobbs CA, Flowers BS, Smith V, Robbins JM. Folic acid and the decline in neural tube defects in Arkansas. *J Ark Med Soc*. 2007 Apr;103(10):247-50. PMID: 17487022.
5. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 14;(12):CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub3. PMID: 26662928.
6. Tinker SC, Cogswell ME, Devine O, Berry RJ. Folic acid intake among U.S. women aged 15-44 years, National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Am J Prev Med*. 2010 May;38(5):534-42. doi: 10.1016/j.amepre.2010.01.025. Epub 2010 Mar 28. PMID: 20347553.
7. Monteagudo C, Scander H, Nilsen B & Yngve A. Folate intake in a Swedish adult population: Food sources and predictive factors, *Food & Nutrition Research*, (2017) 61:1,1328960.
8. Food Fortification Initiative. Enhancing Grains for Healthier Lives. Country profiles. [Publicação online]; 2018 [cited 20 abr 2019]. Available from: http://www.ffinetwork.org/country_profiles/index.php.

9. Kancherla V. Countries with an immediate potential for primary prevention of spina bifida and anencephaly: Mandatory fortification of wheat flour with folic acid. *Birth Defects Res.* 3;110(11):956-965, 2018. DOI: 10.1002/bdr2.1222
10. Williams J, Mai CT, Mulinare J, Isenburg J, Flood TJ, Ethen M, et al. Centers for Disease Control and Prevention. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic Acid fortification - United States, 1995-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 Jan 16;64(1):1-5. PMID: 25590678; PMCID: PMC4584791
11. Irvine B, Luo W, León JA. Congenital anomalies in Canada 2013: a perinatal health surveillance report by the Public Health Agency of Canada's Canadian Perinatal Surveillance System. *Health Promot Chronic Dis Prev Can.* 2015 Mar;35(1):21-2. doi: 10.24095/hpcdp.35.1.04. PMID: 25811402; PMCID: PMC4939458
12. Hertrampf E, Cortés F. National food-fortification program with folic acid in Chile. *Food Nutr Bull.* 2008 Jun;29(2 Suppl): S231-7. doi: 10.1177/15648265080292S128. PMID: 18709898.
13. Brazil. National Health Surveillance Agency. Resolution of the Collegiate Board nº 344, of December 13, 2002. Approves the technical regulation for the fortification of wheat flour and corn flour with iron and folic acid, 13 December 2002. [cited 17 Apr 2019]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/344_02rdc.htm
14. Santos LM, Lecca RC, Cortez-Escalante JJ, Sanchez MN, Rodrigues HG. Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. *Bull World Health Organ.* 2016 Jan 1;94(1):22-9. doi: 10.2471/BLT.14.151365. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26769993; PMCID: PMC4709794.
15. Atta CA, Fiest KM, Frolkis AD, Jette N, Pringsheim T, St Germaine-Smith C, et al. Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Public Health.* 2016 Jan;106(1): e24-34. doi: 10.2105/AJPH.2015.302902. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26562127; PMCID: PMC4695937

16. Allen, L. et al. Guidelines on food fortification with micronutrients. World Health Organization and Food and Agricultural Organization of the United Nations, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015; 64:69.
17. Yi Y, Lindemann M, Colligs A, Snowball C. Economic burden of neural tube defects and impact of prevention with folic acid: a literature review. Eur J Pediatr. 2011 Nov;170(11):1391-400. doi: 10.1007/s00431-011-1492-8. Epub 2011 May 19. PMID: 21594574; PMCID: PMC3197907
18. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. version 5.1 Cochrane, 2017. [cited 2019 May 10] Available from: www.training.cochrane.org/handbook
19. Brazil. Ministry of Health. Secretariat of Science, Technology and Strategic Inputs, Department of Science and Technology. Methodological guidelines: elaboration of a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Publisher of the Ministry of Health. [cited 2019 May 10]. Available from http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistematica.pdf
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19621072; PMCID: PMC2707599.
21. Drummond, M.F., Sculpher, M.J., Claxton, K, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford university press; 2015.
22. Psaltikidis EM, Silva END, Bustorff-Silva JM, Moretti ML, Resende MR. Economic evaluation of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a systematic review. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2017 Aug;17(4):355-375. doi: 10.1080/14737167.2017.1360767. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28776441.

23. Romano PS, Waitzman NJ, Scheffler RM, Pi RD. Folic acid fortification of grain: an economic analysis. *Am J Public Health*. 1995 May;85(5):667-76. doi: 10.2105/ajph.85.5.667. PMID: 7733427; PMCID: PMC1615431.
24. Bagriansky Jack. A Preliminary Proposal for Flour Fortification in Kazakhstan: Strategies, Budgets and Benefit-Costs Analysis. UNICEF Consultant, october, 2003.
25. Grosse SD, Waitzman NJ, Romano PS, Mulinare J. Reevaluating the benefits of folic acid fortification in the United States: economic analysis, regulation, and public health. *Am J Public Health*. 2005 Nov;95(11):1917-22. doi: 10.2105/AJPH.2004.058859. Epub 2005 Sep 29. PMID: 16195513; PMCID: PMC1449459.
26. Access Economics. Cost benefit analysis of fortifying the food supply with folic acid. Food Standards Australia New Zealand; 2006. [cited 2019 Dec 30]. Available from: https://www.foodstandards.gov.au/code/proposals/documents/FAR_P295_Folic_Acid_Fortification_Attach_11a.pdf
27. Llanos A, Hertrampf E, Cortes F, Pardo A, Grosse SD, Uauy R. Cost-effectiveness of a folic acid fortification program in Chile. *Health Policy*. 2007 Oct;83(2-3):295-303. doi: 10.1016/j.healthpol.2007.01.011. Epub 2007 Mar 23. PMID: 17363103.
28. Sayed AR, Bourne D, Pattinson R, Nixon J, Henderson B. Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008 Apr;82(4):211-6. doi: 10.1002/bdra.20442. PMID: 18338391.
29. Jentink J, van de Vrie-Hoekstra NW, de Jong-van den Berg LT, Postma MJ. Economic evaluation of folic acid food fortification in The Netherlands. *Eur J Public Health*. 2008 Jun;18(3):270-4. doi: 10.1093/eurpub/ckm129. Epub 2008 Jan 31. PMID: 18238826.
30. Bentley TG, Weinstein MC, Willett WC, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of folic acid fortification policy in the United States. *Public Health Nutr*. 2009 Apr;12(4):455-67. doi: 10.1017/S1368980008002565. Epub 2008 Jul 1. PMID: 18590584; PMCID: PMC3856722.

31. Dalziel K, Segal L, Katz R. Cost-effectiveness of mandatory folate fortification v. other options for the prevention of neural tube defects: results from Australia and New Zealand. *Public Health Nutr.* 2010 Apr;13(4):566-78. doi: 10.1017/S1368980009991418. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19758481.
32. Rabovskaja V, Parkinson B, Goodall S. The cost-effectiveness of mandatory folic acid fortification in Australia. *J Nutr.* 2013 Jan;143(1):59-66. doi: 10.3945/jn.112.166694. Epub 2012 Dec 5. PMID: 23223683.
33. Grosse SD, Berry RJ, Mick Tilford J, Kucik JE, Waitzman NJ. Retrospective Assessment of Cost Savings from Prevention: Folic Acid Fortification and Spina Bifida in the U.S. *Am J Prev Med.* 2016 May;50(5 Suppl 1): S74-S80. doi: 10.1016/j.amepre.2015.10.012. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26790341; PMCID: PMC4841731.
34. Australian Health Ministers' Advisory Council. The effectiveness and cost-effectiveness of mandatory folic acid and iodine fortification, 2017. [cited 2019 Dec 30]. Available from: <https://foodregulation.gov.au/internet/fr/publishing.nsf/Content/mandatory-fortification-bread-with-folic-acid-iodine>
35. Saing S, Haywood P, van der Linden N, Manipis K, Meshcheriakova E, Goodall S. Real-World Cost Effectiveness of Mandatory Folic Acid Fortification of Bread-Making Flour in Australia. *Appl Health Econ Health Policy.* 2019 Apr;17(2):243-254. doi: 10.1007/s40258-018-00454-3. PMID: 30617458.
36. World Bank. World Bank Country and Lending Groups. [cited 2020 jul 30]. Available from: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>.
37. Segal L, Dalziel K, Katz R. A report to FSANZ informing a strategy for increasing folate levels to prevent neural tube defects: a cost-effectiveness analysis of options, v. P 297, April 2007. [cited 2019 Dec 30]. Available from: <https://www.foodstandards.gov.au/code/proposals/documents/P295%20Folate%20Fortification%20FFR%20Attach%20%20FINAL.pdf>

38. Wald, N., Law, M., Morris, J., & Wald, D. (2001). Quantifying the effect of folic acid. *The Lancet*, 358(9298), 2069–2073. doi:10.1016/s0140-6736(01)07104-5
39. Truswell AS, Kounnavong S. Quantitative responses of serum folate to increasing intake of folic acid in healthy women. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 839–45.
40. Wald NJ, Morris JK, Blakemore C. Public health failure in the prevention of neural tube defects: time to abandon the tolerable upper intake level of folate. *Public Health Rev.* 2018 Jan 31; 39:2
41. Kanters TA, Bouwmans CAM, van der Linden N, Tan SS, Hakkaart-van Roijen L. Update of the Dutch manual for costing studies in health care. *PLoS One.* 2017 Nov 9;12(11):e0187477. doi: 10.1371/journal.pone.0187477. PMID: 29121647; PMCID: PMC5679627
42. International Food Policy Research Institute. 2015. *Global Nutrition Report 2015: Actions and Accountability to Advance Nutrition and Sustainable Development.* Washington, DC. <https://globalnutritionreport.org/reports/2015-global-nutrition-report>
43. Ouyang L, Grosse SD, Armour BS, Waitzman NJ. Health care expenditures of children and adults with spina bifida in a privately insured U.S. population. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2007;79(7):552–8
44. World Health Organization. *World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals.* WHO, 2019 p.232 [cited 2020 Feb 20]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/324835/9789241565707-eng.pdf?ua=1>
45. Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *BJOG.* 2004 May;111(5):399-408. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00115.x. PMID: 15104602.
46. Monteagudo C, Scander H, Nilsen B, Yngve A. Folate intake in a Swedish adult population: Food sources and predictive factors. *Food Nutr Res.* 2017 Jun 7;61(1):1328960. doi: 10.1080/16546628.2017.1328960. PMID: 28659736; PMCID: PMC5475292.

47. Mensink GB, Fletcher R, Gurinovic M, Huybrechts I, Lafay L, Serra-Majem L, et al. Mapping low intake of micronutrients across Europe. *Br J Nutr*. 2013 Aug;110(4):755-73. doi: 10.1017/S000711451200565X. Epub 2013 Jan 14. PMID: 23312136; PMCID: PMC3785176.

48. Emily C Keats, Lynnette M Neufeld, Greg S Garrett, Mduduzi N Mbuya, Zulfiqar A Bhutta, Improved micronutrient status and health outcomes in low- and middle-income countries following large-scale fortification: evidence from a systematic review and meta-analysis, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 109, Issue 6, June 2019, Pages 1696–1708, <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz023>

49. Global nutrition report 2020 in the context of covid-19. Available at: <https://globalnutritionreport.org/reports/2020-global-nutrition-report/>

50. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development Adopted at the United Nations Sustainable Development Summit on 25 September 2015. Available at: https://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E

51. World Health Organization. fortification of maize flour and corn meal with vitamins and minerals. WHO guideline, Geneva; 2016. [cited 2020 Oct 01]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/fortification-of-maize-flour-and-corn-meal-with-vitamins-and-minerals>

Supporting information

- S1 File Prisma Checklist (apêndice 1)
- S2 File Search strategy (apêndice 2)
- S3 File Quality of studies (apêndice 3)

5.2 ARTIGO 02: PREVENTED CASES OF NEURAL TUBE DEFECTS AND COST SAVINGS AFTER FOLIC ACID FORTIFICATION OF FLOUR IN BRAZIL

Viviane Belini Rodrigues², Everton Nunes da Silva^{1,2}, André Marques dos Santos³,
Leonor Maria Pacheco Santos²

1 Program in Collective Health, Faculdade de Ceilândia, University of Brasília, Brazil.

2 Graduate Program in Collective Health, School of Health Sciences, University of Brasília, Brazil.

3Company ATsaúde Consultancy

* Corresponding author: e-mail: vivianebelini@gmail.com (VB)

Contributions

VBR: Study conception and design, manuscript preparation, data analysis and interpretation, writing of the article

ENS: Study conception and design, manuscript preparation, data analysis and interpretation, writing and critical revision of the article

AMS: Data collection from health information systems and creation of database for analyses

LMPS: Study conception and design, data interpretation, writing and critical revision of the article

Abstract

Anencephaly, encephalocele, and spina bifida are congenital neural tube defects and are the main causes of neonatal morbidity and mortality and impose a heavy economic burden on health systems. This study to estimates the direct costs of neural tube defects from the perspective of the Brazilian Ministry of Health, and the prevented cases and cost savings during the period in which mandatory folic acid fortification was in effect in the country (2010–2019). It is a top-down cost-of-illness oriented study based on the prevalence of the disorders in Brazil. Data were collected from the Brazilian Ministry of Health's outpatient and hospital information system databases. The direct cost was estimated from the total patient-years, allocated by age and type of disorder. Prevented cases and cost savings were determined by the difference in the prevalence of the disorders in the pre- and post-fortification periods based on the total number of births and the sum of outpatient and hospital costs during the period. The total cost of

outpatient and hospital services for these disorders totaled R\$ 92,530,810.63 (Int\$ 40,565,896.81) in 10 years; spina bifida accounted for 84.92% of the total cost. Hospital costs were expressive of all three disorders in the first year of the patient's life. Between 2010 and 2019, mandatory folic acid fortification prevented 3,499 live births with neural tube defects and resulted in R\$ 20,381,586.40 (Int\$ 8,935,373.25) in hospital and outpatient cost savings. Flour fortification has proved to be a valuable strategy in preventing pregnancies with neural tube defects. Since its implementation, there has been a 30% decrease in the prevalence of neural tube defects and a 22.81% decrease associated in hospital and outpatient costs.

Introduction

Congenital anomalies are structural or functional changes that originate in intrauterine life and are a major cause of the global burden disease in low- and middle-income countries [1]. Neural tube defects (NTDs) consist of congenital structural anomalies and are major causes of neonatal morbidity and mortality [2]. Anencephaly, encephalocele, and spina bifida are the most frequent alterations of the central nervous system and result from an incomplete closure of the structures from the brain and spinal cord between the third and fourth week of uterine development [3]. Globally each year, 300,000 newborns suffer from NTDs [1]. Nutritional, environmental, and genetic factors have been identified as risk factors for NTDs [4-6]. An adequate intake of folic acid (FA), either by supplementation or fortification of food, in the periconception period reduces the risk of pregnancies with NTDs [7-9].

Countries that have implemented universal and mandatory FA fortification of foods have shown a significant reduction in the prevalence of NTDs [10,11]. In the last three decades, advances in prenatal diagnostic imaging and neonatal care have significantly improved the survival of children suffering from spina bifida, 75% of whom can reach adulthood [12]. Studies indicate a heavy economic burden of NTDs on health systems, which can be substantially reduced with preventive measures, such as flour fortified with FA [13,14]. Most economic analyses of the cost of these disorders have been conducted in the context of high-income countries, which tend not to reflect the economic burden of NTDs in low- and middle-income countries [15].

In Brazil, an upper-middle-income country, the strategy adopted by the Ministry of Health to reduce iron deficiency anemia and problems related to NTDs has been the fortification of food [16]. The Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) decided that FA fortification of wheat and corn flours would be mandatory as of June 2004 [17]. The country recorded a decrease in the prevalence of NTDs of approximately 30%, from 0.79/1000 in the pre-

fortification period (2001–2004) to 0.55/1000 in the post-fortification period (2005–2014) [18]. However, there is a lack of economic analyses that describe the economic burden of NTDs on the country or the potential cost savings attributed to the mandatory FA fortification after 2004. Cost-of-illness studies are relevant because they measure the total costs of a given disease and estimate the savings attributable to disease elimination and are also useful for cost–benefit analyses of preventive interventions [19]. This type of economic analysis serves as a guide and relevant resource to develop policies and prioritize and manage public health [20].

This study estimated: the direct healthcare costs of NTDs from the perspective of Brazil’s Unified Health System (SUS) at the federal level, and the prevented cases and cost savings during the period in which the mandatory FA fortification of wheat and corn flours was in effect in Brazil (2010–2019).

Methods

Study design

From the perspective of the Brazilian SUS at the federal level of the Ministry of Health, this study applies a top-down approach to examine the cost of NTDs (cost of illness) based on prevalence. The estimated direct healthcare costs were stratified by type of NTD (anencephaly, spina bifida, and encephalocele), age, and year. The period from January 2010 to December 2019 was analyzed.

Data source

In Brazil, SUS constitutes the national health system and is governed by the principles of universality, equity, and integrality [21]. With 5,570 municipalities, the public health system benefits approximately 200 million Brazilians annually, thus totaling approximately 2.8 billion outpatient and hospital services in basic and specialized medical care [22]. Moreover, SUS provides epidemiological, sanitary, and environmental surveillance actions and services, pharmaceutical care, urgent and emergency care, and primary health care. Organizing health care in SUS is the responsibility of the three levels of the Brazilian Federation: the Union, States, and municipalities [23]. The computerization of SUS activities is consolidated at the national level and is made publicly available by the SUS Information Technology Department (DATASUS, acronym in Portuguese) of the Ministry of Health [24].

In this study, we used the databases of the Outpatient (SIASUS) and Hospital (SIHSUS) Information Systems. We adopted the coding of the International Classification of Diseases (ICD-10) to extract cost data, stratified by year and age in the 2010–2019 period: Q00 (Anencephaly and similar malformations), Q01 (Encephalocele), and Q05 (Spina bifida) [25]. This procedure allowed us to ascertain the number of procedures performed and their respective

amounts reimbursed by the Ministry of Health based on the amounts provided in the Table of Procedures, Medication, Orthotics/Prosthetics, and Special Materials of the Unified Health System (SIGTAP, acronym in Portuguese). The descriptive chart (appendix 01) exhibits the fields used in these databases.

Study variables

Ordinance 321/2007 of the Ministry of Health prescribes the SIGTAP table [26], which contains the expenses for outpatient and hospital procedures. The amount for hospitalizations corresponds to the following: I) Hospital Services, including daily rates, room charges, food, hygiene, support staff for patients occupying beds, materials, and medication; and II) Professional Services, which corresponds to the fraction of professional aid (physicians, dental surgeons, and obstetric nurses) involved in hospitalizations. Outpatient Services include the cost of professional services, materials, and medication [27].

Population

To estimate the number of patients with NTDs in the outpatient system, we referred to individual reports, home care, psychosocial care, and miscellaneous reports as there was no unique patient code in the outpatient database. These databases were unified to account for the number of patients in the national health care field, which is available in each of the databases. We grouped the data by year, ICD-10, and age.

The hospital system does not provide a field with a unique code to calculate the number of patients, so we created a code by gathering the information available in the fields for sex, date of birth, and municipality and postal code of residence. With this new code, we calculated the number of patients and grouped them by year, ICD-10, and age.

The study population was stratified into the following age groups to calculate costs: < 1 year, 1 year, 2–5 years, 6–10 years, 11–20 years, 21–30 years, 31–40 years, 41–50 years, 51–60 years, 61–70 years, 71–80 years, and > 81 years.

Estimating NTD rates

To estimate the number of prevented cases owing to mandatory fortification during the 2010–2019 period, we utilized the following information: I. the rates of prevalence of the disorders in the pre-fortification (2001–2004) and post-fortification (2005–2014) periods, as provided by Santos et al. (2016) [18]; II. the number of births in the research period (2010–2019), which totaled 29,157,184 live births and 312,516 stillbirths according to a 2021

epidemiological report by the Ministry of Health [28] based on the Live Birth Information System (SINASC, acronym in Portuguese). In this ten-year period, 13,443 live births with NTDs were registered: 52% ($n = 7,036$) were live births with spina bifida, 33% ($n = 4,397$) were live births with anencephaly, and 15% ($n = 2,010$) were live births with encephalocele.

Example of the calculation:

Estimate of prevented ICD-10 cases Q05 = (pre-fortification prevalence rate x total births in the period) – (post-fortification prevalence rate x total live births in the period).

Estimating medical cost savings

We estimated the outpatient and hospital cost savings attributable to fortification based on the difference between the prevalence of NTDs in the pre- and post-fortification periods, as provided by Santos et al. [18], and applied it to the sum of the outpatient and hospital costs for each type of NTD during the 2010–2019 period. We performed this calculation as per the following example:

Estimate of the cost saving for ICD-10 Q05 = outpatient costs + hospital costs in post-fortification period (2010–2019) x the difference in prevalence (0.23 live births) of the disorder between the pre- and post-fortification periods (appendix 02)

Statistical analysis

We determined the total and average costs for the period (2010–2019). The total cost of each NTD included outpatient procedures and hospitalizations throughout the period (2010–2019). We calculated the average cost dividing the total cost by the number of years in the period (10 years), stratified by the type of NTD. The values were adjusted for inflation for each year based on the national consumer price index (IPCA, acronym in Portuguese) [29]. The adjusted values reflect prices in December 2019. In addition to stratification by disease, costs were also stratified by age group. We also estimated cost variations throughout the period using 2010 as the base year. Thus, values lower than one indicate that there was a cost reduction relative to 2010. Conversely, values greater than one suggest that there was a cost increase relative to 2010.

Health care and purchasing power parities

An alternative method to the exchange rate, purchasing power parity (PPP) [30], accounts for the differences in income and cost of living in relation to the international dollar. We converted the national currency (R\$) into international dollars (Int\$) using the purchasing power parity conversion factor: 2.281 for the year 2019 [31].

The project was submitted to the Ethics Committee of the School of Health Sciences at the University of Brasília and approved under number 4.192.532 in August 2020.

Results

In the 2010–2019 period, SIASUS recorded 365,892 authorizations for outpatient procedures to treat NTDs: spina bifida accounted for 97.30% (n = 356,005), encephalocele for 2.63% (n = 9,641), and anencephaly for 0.07% (n = 246). The most frequent outpatient procedures were physical therapy and physical rehabilitation services for encephalocele and spina bifida for all ages (appendix 03).

In the same period, the hospital information system registered 13,129 authorizations for hospitalization: spina bifida corresponded to 78.75% (n = 10,339), encephalocele to 14.51% (n = 1,905), and anencephaly to 6.74% (n = 885). The most frequent procedures were surgeries of the nervous system and corrections of malformations. The < 1 year age group represented approximately 70% of hospitalizations for the treatment of all types of NTDs. At this age, the length of stay for spina bifida, encephalocele, and anencephaly was six, seven, and three days, respectively (appendix 04).

Between 2010 and 2019, we found a total cost of R\$ 78.58 million (Int\$ 34,452,075.09) for treatment of spina bifida in the public health system, including both outpatient care (43.99%) and hospitalizations (56.01%). In general, the economic burden of spina bifida is more pronounced in the early age groups (up to 20 years), thus representing 90.74% of the total cost of the disease in the period under analysis. However, we detected striking differences between the costs based on the type of care. For example, hospital costs are strongly concentrated in the population up to the age of 1 year (86.47%), while outpatient costs are more prevalent in the age groups between 2 and 20 years (73.68%) (Table 1).

Table 1. Total and Average Costs of Outpatient and Hospital Procedures for Spina Bifida in Brazil in the 2010–2019 Period, Stratified by Age Group.

Age Group	¹ Total Outpatient Costs [A] R\$	² PPC Dollar Int\$	%	³ Total Hospital Costs [B] R\$	PPC Dollar Int\$	%	Total Costs [A+B] R\$	PPC Dollar Int\$	Annual Average Period R\$	PPC Dollar Int\$
<1	1,016,416.00	445,601.05	2,94	36,733,097.06	16,103,944.34	83,47	37,749,513.05	16,549,545,39	3,774,951.31	1,654,954.54
1	2,419,812.87	1,060,856.14	7,00	889,205.05	389,831.23	2,02	3,309,017.92	1,450,687,38	330,901.79	145,068.73
2-5	9,124,285.35	4,000,125.09	26,39	1,957,449.86	858,154.25	4,45	11,081,735.21	4,858,279,35	1,108,173.52	485,827.93
6-10	7,871,893.94	3,451,071.43	22,77	1,419,556.32	622,339.46	3,23	9,291,450.26	4,073,410,89	929,145.03	407,341.09
11-20	8,483,228.61	3,719,083.12	24,54	1,396,579.61	612,266.37	3,17	9,879,808.22	4,331,349,50	987,980.82	433,134.94
21-30	2,418,036.22	1,060,077.25	6,99	473,803.80	207,717.58	1,08	2,891,840.02	1,267,794,83	289,184.00	126,779.48
31-40	1,253,199.08	549,372.67	3,62	196,693.73	86,231.35	0,45	1,449,892.81	635,639.11	144,989.28	63,563.91
41-50	740,817.14	324,777.35	2,14	239,463.05	104,981.60	0,54	980,280.20	429,758.96	98,028.02	42,975.89
51-60	642,550.18	281,696.70	1,86	282,036.18	123,645.84	0,64	924,586.36	405,342.55	92,458.64	40,534.25
61-70	415,708.29	182,248.26	1,20	296,742.78	130,093.28	0,67	712,451.08	312,341.55	71,245.11	31,234.15
71-80	131,141.71	57,493.07	0,38	94,368.06	41,371.35	0,21	225,509.77	98,864.43	22,550.98	9,886.44
>81	59,643.39	26,147.91	0,17	29,455.00	12,913.19	0,07	89,098.39	39,061.10	8,909.84	3,906.11
Total	34,576,732.79	15,158,585.17	100	44,008,450.50	19,293,489.91	100	78,585,183.29	34,452,075.09	7,858,518.33	3,445,207.50

Note: The costs refer to amounts reimbursed by the Ministry of Health to providers based on the SIGTAP table. The amounts were adjusted for inflation for each year, according to the IPCA, and represent prices in December 2019.

1. Outpatient costs comprise appointments for specialized care; biochemical tests and imaging; orthotics, prosthetics, and mobility aids; and allowances for travel, accommodation, and food expenses for patients/accompanying persons relative to an estimated average of 7,533 patients seen annually between 2010 and 2019.

2. Amount in R\$ divided by the conversion factor (2.281) adjusted by PPP (Int\$) for the year 2019.

3. Hospitalization costs encompass daily rates, room charges, hospital materials, medication, ancillary tests and therapies, surgeries, and professional services relative to an estimated average of 869 patients seen per year between 2010–2019.

The economic burden of encephalocele was 6.5 times lower than that of spina bifida, totaling R\$ 11.94 million (Int\$ 5,235,427.08) in the 2010–2019 period. Hospital services play an essential role in the care of patients with encephalocele, which corresponded to 95.15% of the total cost of this disorder in the public health system. Unlike hospital costs, which are essentially concentrated in patients up to the age of one year (86.51%), outpatient costs are more evenly distributed among the age groups (Table 2).

Table 2. Total and Average Costs of Outpatient and Hospital Procedures for Encephalocele in Brazil in the 2010–2019 Period, Stratified by Age Group.

Age Group	¹ Total Outpatient Costs[A] R\$	² PPC Dollar Int\$	%	³ Total Hospital Costs[B] R\$	PPC Dollar Int\$	%	Total Costs [A+B] R\$	PPC Dollar Int\$	Annual Average Period R\$	PPC Dollar Int\$
<1	50,895.75	22,312.91	8,80	9,831,244.75	4,310,059.07	86,51	9,882,140.49	4,332,371.98	988,214.05	433,237.19
1	34,973.79	15,332.65	6,05	332,378.65	145,716.19	2,92	367,352.44	161,048.85	36,735.24	16,104.88
2-5	68,747.12	30,139.02	11,89	334,907.89	146,825.02	2,95	403,655.01	176,964.05	40,365.50	17,696.40
6-10	64,803.88	28,410.29	11,21	394,191.83	172,815.35	3,47	458,995.71	201,225.65	45,899.57	20,122.56
11-20	77,486.11	33,970.23	13,40	287,793.19	126,169.74	2,53	365,279.30	160,139.98	36,527.93	16,013.99
21-30	61,924.44	27,147.93	10,71	33,000.48	14,467.54	0,29	94,924.92	41,615.48	9,492.49	4,161.54
31-40	51,865.22	22,737.93	8,97	24,562.25	10,768.19	0,22	76,427.47	33,506.12	7,642.75	3,350.61
41-50	59,731.11	26,186.37	10,33	68,988.37	30,244.79	0,61	128,719.47	56,431.15	12,871.95	5,643.11
51-60	53,946.18	23,650.23	9,33	27,967.89	12,261.24	0,25	81,914.07	35,911.47	8,191.41	3,591.14
61-70	28,899.66	12,669.73	5,00	19,269.19	8,447.69	0,17	48,168.85	21,117.42	4,816.88	2,111.74
71-80	16,704.57	7,323.35	2,89	3,291.41	1,442.96	0,03	19,995.97	8,766.31	1,999.60	876.633
>81	8,334.83	3,654.02	1,44	6,100.63	2,674.54	0,05	14,435.46	6,328.56	1,443.55	632.85
Total	578,312.65	253,534.69	100	11,363,696.52	4,981,892.38	100	11,942,009.17	5,235,427.08	1,194,200.92	523,542.70

Note: The costs refer to amounts reimbursed by the Ministry of Health to providers based on the SIGTAP table. The amounts were adjusted for inflation for each year, according to the IPCA, and represent prices in December 2019.

1. Outpatient costs comprise appointments for specialized care; biochemical tests and imaging; orthotics, prosthetics, and mobility aids; and allowances for travel and food expenses for patients/accompanying persons relative to an estimated number of 430 patients in the period.

2. Amount in R\$ divided by the conversion factor (2.281) adjusted by PPP (Int\$) for the year 2019.

3. Hospitalization costs encompass daily rates, room charges, hospital materials, medication, ancillary tests and therapies, surgeries, and professional services relative to an estimated number of 172 patients in the period.

Anencephaly is the most severe condition of NTDs; death occurs soon after birth. These low life expectancy these individuals' is reflected in the economic burden, which is the lowest among the NTDs. Anencephaly totaled R\$ 2.00 million (Int\$ 878,394.87) over 10 years (2010–2019), essentially in hospital costs (99.39%) (Table 3).

Table 3. Total and Average Costs of Outpatient and Hospital Procedures for Anencephaly in Brazil in the 2010–2019 Period.

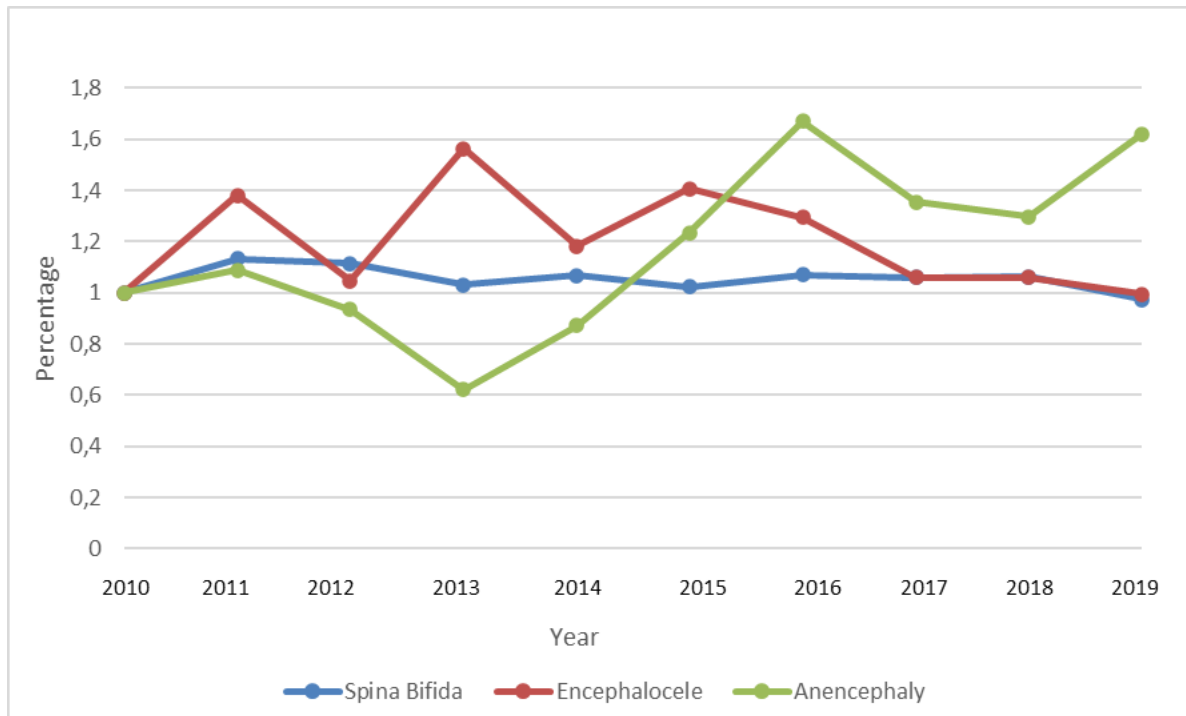
Age Group	¹ Total Outpatient Costs[A] R\$	² PPC Dollar Int\$	%	³ Total Hospital Costs[B] R\$	PPC Dollar Int\$	%	Total Costs [A+B] R\$	PPC Dollar Int\$	Annual Average Period R\$	PPC Dollar Int\$
<1	12,128.08	5,317.00	100	1,991,490.62	873,077.86	100	2,003,618.70	878,394.87	200,361.87	87,839.48
Total	12,128.08	5,317.00	100	1,991,490.62	873,077.86	100	2,003,618.70	878,394.87	200,361.87	87,839.48

Note: The costs refer to amounts reimbursed by the Ministry of Health to providers based on the SIGTAP table. The amounts were adjusted for inflation for each year, according to the IPCA, and represent prices in December 2019.

1. Outpatient costs comprise appointments for specialized care, biochemical tests and imaging, orthotics and prosthetics, and allowance for travel and food expenses for patients/accompanying persons relative to an estimated number of eight patients in the period.
2. Amount in R\$ divided by the conversion factor (2.281) adjusted by PPP (Int\$) for the year 2019.
3. Hospitalization costs encompass anesthesia, surgical and clinical treatments, biochemical tests and imaging, and hospital and medical services relative to an estimated number of 87 patients in the period.
4. The rare cases of anencephaly recorded in the outpatient and hospital information systems in age groups over one year of age, which were likely due to recording errors, were not analyzed.

The variation in the cost of NTDs exhibited a distinct trend throughout the period (2010–2019). The cost of spina bifida demonstrated greater stability, remaining practically constant throughout the period. The total cost of encephalocele showed spiked increases in the years 2011 (40%), 2013 (60%), and 2015 (40%), relative to the base year (2010). However, in the last three years of the period (2017–2019), total costs remained very close to the value verified in the base year. The cost of anencephaly, in turn, dropped sharply in 2013 (40%) and rose more than 60% in 2016 and in 2019, relative to the base year (Fig 1).

Fig 1. Annual Variation of the Total Cost of Outpatient and Hospital Procedures for Neural Tube Defects (Spina Bifida, Encephalocele, and Anencephaly) in Brazil from 2010–2019.



Note: The costs refer to amounts reimbursed by the Ministry of Health to providers based on the SIGTAP table. The amounts were adjusted for inflation for each year, according to the IPCA, and represent prices in December 2019.

The results presented in Table 4 suggest that the mandatory folic acid fortification of flour would have prevented 3,499 cases of NTDs over the course of 10 years (2010–2019) in Brazil, with spina bifida accounting for 50% of these cases. If we consider all births instead of only live births, the number of prevented cases would increase to 7,367 in the same period, in which spina bifida represents 28% of the cases. Furthermore, fortification would be responsible for reducing the cost of NTDs by R\$ 20.38 million (Int\$ 8.935.373,25) in the 2010–2019 period (Table 4).

Table 4. Prevented Cases and Cost Savings due to Folic Acid Fortification in Brazil from 2010–2019.

Type of neural tube defect	Pre-fortification		Post-fortification		Estimated Prevented Cases
	Prevalence (%)	No. of cases (n)	Prevalence (%)	No. of cases (n)	
Live Births³					
Anencephaly	0.21	6,123	0.16	4,665	1,458
Encephalocele	0.08	2,333	0.07	2,041	292
Spina Bifida	0.28	8,164	0.22	6,415	1,749
Total 3.499					
All Births³					
Anencephaly	0.42	12,377	0.26	7,662	4,715
Encephalocele	0.09	2,652	0.07	2,063	589
Spina Bifida	0.30	8,841	0.23	6,778	2,063
Total 7.367					
	Verified outpatient and hospital costs (R\$)	¹ Difference in prevalence (%)	Counterfactual outpatient and hospital costs (R\$)	Estimated cost savings	
Live Births					
Anencephaly	2,003,618.70	24.2	2,488,494.42	-	484,875.72
Encephalocele	11,942,009.17	14.6	13,685,542.50	-	1,743,533.34
Spina Bifida	78,585,183.29	23.6	96,738,360.63	-	18,153,177.34
Total				-	20,381,586.40
All Births					
Anencephaly	2,003,618.70	38.2	2,771,004.66	-	767,385.96
Encephalocele	11,942,009.17	13.7	13,578,064.42	-	1,636,055.26
Spina Bifida	78,585,183.29	23.8	97,288,456.91	-	18,703,273.62
Total				-	21,106,714.84

Note: The costs refer to amounts reimbursed by the Ministry of Health to providers based on the SIGTAP table. The amounts were adjusted for inflation for each year, according to the IPCA, and represent prices in December 2019.

1. According to Santos et al. (2016), differences in prevalence between pre- and post-fortification, by type of neural tube defect and births.

2. Based on Santos et al. (2016), the rates of prevalence between the pre- and post-fortification periods.

3. Based on Epidemiological Bulletin n° 6, congenital anomalies in Brazil, 2010 to 2019: 29,157,184 live births and 29,469,700 all births.

Discussion

This study's contribution to the literature is its estimation of the economic burden of neural defects in an upper-middle-income Latin American country' with a population of over 200 million inhabitants. The total cost of these disorders, including outpatient and hospital services, amounted to R\$ 92,530,810.63 (Int\$ 40,565,896.81) over 10 years (2010–2019)

(appendix 05). Spina bifida accounted for 84.92% of the total cost, corresponding to R\$ 78,585,183.29 (Int\$ 34,452,075.09), over the same period. Hospital costs constituted the majority for the three disorders, especially in the first year of the patient's life. Outpatient costs were significant only for spina bifida, representing 43.99% of the total cost of this disorder. Considering live births, our results suggest that the mandatory folic acid fortification of flour would have prevented 3,499 cases of NTDs and saved R\$ 20,381,586.40 (Int\$ 8,935,373.25) in hospital and outpatient costs in the country between 2010 and 2019. Although spina bifida represented 50% of the prevented cases of NTDs in the period, its representation was more substantial with respect to cost savings (89.06%).

Other studies have also estimated the costs of NTDs on a global level, which tend to align with our results. To make use of a common monetary unit, the values extracted from the studies were converted by PPP to adjust for the countries' cost of living. The total hospital costs for patients with spina bifida in the first year of life were Int\$ 1.6 million in Brazil (536 cases, 2019), Int\$ 1 million in Chile [32] (130 cases, 2001), Int\$ 9.8 million in South Africa (946 cases, 2006) [33], and Int\$ 74 million in the United States (1,133 cases, 2003) [34]. A comparison of these results should be made with caution as the studies reflect aspects specific to their countries (relative prices, availability of health care, and health financing), to different methodological decisions (type of study, included costs, and data quality), and to the data collection period (year of the study). In our study, the variation in the total cost of NTDs is attributable to the higher number of cases recorded during the period (2010–2019) and is not related to the cost of the services. According to the Live Births Information System (SINASC) [28], the highest recorded number of cases of congenital anomalies was observed in 2016 (17,662) due to two factors: (i) an increase in cases of microcephaly in the country and (ii) changes made in 2011 in declaring live births, which made it possible to notify a greater number of anomalies per child and thereby improve the detection of cases in the following years [28].

We also verified that the costs and type of health services changed based on age and the type of NTD; our results were consistent with clinical experience [35,36]. In the first year of life (< 1 year), hospital costs represented the highest percentage of total costs for the treatment of NTDs due to frequent surgeries to close the defect and treat hydrocephalus in this age group (see appendix 3). Similarly, Colombo et al. (2013) [37] found that neurosurgeries were frequent in the first year of life and that most were performed to close the defect and place the ventriculoperitoneal shunt to treat hydrocephalus. Another study evidenced that the ventriculoperitoneal shunt was placed before the age of 6 months in 93% of the cases of open spina bifida [38].

The US [39-41] and European [37,42] studies also identified the highest costs in the interval between 0 and 1 year. Hospitalizations accounted for most of the medical expenses in the first year of life and decreased in the other age groups. These results corroborate our findings. A systematic review by Yi et al. (2011) [13] included 14 cost-of-illness studies and demonstrated that the direct lifetime costs for people with NTDs are substantial and that most of their expenses are due to hospitalizations in childhood and comorbidities in adulthood.

A review including a meta-analysis [43] indicated the factors that may have contributed to the improved survival of live births with spina bifida in the last 30 years: (i) precision of prenatal diagnosis; (ii) increase in terminations for the most severe types of fetal anomalies; (iii) advances in neonatal and surgical care, including early neonatal or fetal surgery for spinal repair; and (iii) periconceptional folic acid intake or fortification likely reduced the number of severe types of spina bifida. Consequently, there were more adults than newborns and children with spina bifida in the United States in 2019 [12]. Adults with spina bifida continue to require neurosurgical care [44], outpatient services, and periodic inpatient hospitalization [45].

Unlike the US studies, our results indicated children and adolescents as the age groups that most often used outpatient and hospital services for spina bifida in Brazil. In this group, the most frequent procedures were physical therapy (60%) and physical rehabilitation (25%), followed by orthopedic orthotics and assistive mobility devices (10%), all resulting in substantial outpatient costs. Our findings corroborate results presented by Bamer et al. (2010) [46], who verified a high percentage regarding the use and cost of orthotics and prosthetics among individuals with spina bifida between the ages of 0 and 15 years. An Italian study [37] indicated that orthotics and cases of open spina bifida, and non-ambulatory individuals, were the most significant components of the direct costs.

There was a lower frequency of orthotic procedures and use of assistive mobility devices among adults and older adults with spina bifida, which results in lower outpatient costs. These findings indicate that this component may have had a possible interference in outpatient costs. Individuals with spina bifida throughout their lives undergo physical therapy due to motor impairment and use orthotics to stabilize their joints and prevent deformities, in addition to using crutches, canes, walkers, or wheelchairs to support their mobility [47].

As for encephalocele, outpatient costs were high in the adult age group, and there was a higher frequency of physical therapy (80%) and imaging exams in the period (20%) (see S2 File). No cost studies respect to encephalocele were found in the literature. Nonetheless, a Canadian study demonstrated that adult patients with complex physical disabilities used

outpatient procedures (96.5%) more often than inpatient hospital services (3.5%). It concluded that these patients with complex physical disabilities since childhood had ongoing health problems and required frequent care [45].

Regarding NTD prevention strategies, the folic acid fortification of foods has helped reduce prevalence in underserved populations but has not eliminated it [48]. In Brazil, mandatory FA fortification reduced cases of NTDs by around 30%, thereby resulting in an estimated 350 prevented cases of live births with NTDs each year and savings in the amount of R\$ 2 million [Int\$ 893,537.32 (2019)] each year for SUS due owing to the averted costs of hospitalizations and outpatient procedures. In comparison with other countries, we found that Chile reduced the prevalence of NTDs by 43% [49] (109 prevented cases of spina bifida) and saved an estimated Int\$ 2.5 million (2001) due to the direct costs averted [32]. The prevalence of NTDs decreased by 41% in South Africa (406 prevented cases of spina bifida) [33], which generated ZAR 40.6 million [Int\$ 6 million (2007)] in annual savings. The prevalence of spina bifida decreased by 47% in the United States (767 prevented cases of live births), amounting to USD \$ 319 million in annual savings in 2014 [50].

The discrepancy in cost savings between countries arises from differences in their respective health systems, time frames, and the types of costs included in the economic analyses. Only the US study considered the lifetime medical and non-medical costs for individuals with spina bifida. In the case of Brazil, the direct (medical) costs for the three types of NTDs over a 10-year period were included herein. The meager savings may be explained by the lag in the financial values of hospital and outpatient procedures. In SUS, all procedures are assigned financial values in a single table (SIGTAP), and studies [51,52] reveal that these values are not adequately updated. This table serves as a reference for the reimbursement of services, but it does not necessarily correspond to the actual amount spent to fund relatively and highly complex services. There are other criteria for allocating budgetary resources to municipalities and states so that they may fund services in the region [53]. In this study, these values were not included in the total cost of the disorders.

A systematic review [15] of 13 cost-effectiveness studies of the mandatory FA fortification of flour found that FA dosages above 0.30 mg/100 g had a higher cost-effectiveness ratio and provided greater benefits (prevented cases and direct cost savings). This systematic review indicated a median return ratio of 17.5:1. In other words, for every monetary unit spent on the mandatory fortification program, there would be a return of 17.5 monetary units. In Brazil, however, it was not possible to perform a cost–benefit analysis of the mandatory

fortification, because the flour milling industry does not disclose the cost of the flour enrichment process.

This study had some limitations. First, the direct costs of NTDs incurred in the private healthcare insurance sector were not included in the total cost of the disorder, which may have generated underestimated results. The SIHSUS/SIASUS databases cover approximately 75% of Brazilian health services [54]. Second, it was not possible to perform per capita analyses, as the registration units were not individualized, and the expenses were aggregated in the procedure and hospitalization authorization documents used to bill the services provided [55]. This document may present more than one procedure or hospitalization on record for the same person in situations where they return for appointments or new hospitalizations within a short period of time [56]. Third, the lack of reliability of the SIHSUS data regarding secondary diagnoses due to the absence of information in medical records and problems inherent to the international coding for the disorders may have influenced our conclusions [57]. Despite these limitations, the study exhibits considerable strengths: (i) it includes data on a large sample of people with spina bifida and encephalocele; (ii) it presents estimated costs for different age groups, thus providing a point estimation of the various components applied in health care for users with NTDs; and (iii) the databases used provide relevant and comprehensive information about the economic burden associated with spina bifida and encephalocele on SUS.

Implications for public policies and the health system

In Brazil, more than 55.4% of pregnancies are unplanned [58], and adherence to the use of FA supplements is very low both in the periconception period (4.3%) and during pregnancy (31.8%) [59]. Fortified flour has proven to be a valuable strategy for preventing pregnancies with NTDs. Since the implementation of FA fortification program, there has been a 30% reduction in the prevalence of NTDs and a 22.81% reduction in hospital and outpatient costs for NTD patients. This means that mandatory FA fortification constitutes a national public health strategy that contributes to reducing the burden of the disorder on Brazilian society. Accordingly, the country is aligned with the Sustainable Development Goals of the 2030 Agenda [60], which focuses on improving nutritional status and reducing inequalities among populations worldwide. Finally, we expect efforts dedicated to enhance the primary prevention of NTDs and provide adequate health actions and services to individuals with NTDs, especially easily accessible neurology services in all regions of Brazil [53,61].

Acknowledgements

References

1. World Health Organization. Congenital anomalies 2022 Feb 28. [cited 20 May 2022] In World Health Organization [internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>
2. World Health Organization. Prevention of neural tube defects. In Integrated Management of Pregnancy and Childbirth (IMPAC). 2006 [cited 25 May 2022]. Available from: www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health.htm
3. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2006 Jun;46(2):55-67. doi: 10.1111/j.1741-4520.2006.00104.x.
4. Li K, Wahlqvist ML, Li D. Nutrition, One-Carbon Metabolism and Neural Tube Defects: A Review. *Nutrients*. 2016 Nov 23;8(11):741. doi: 10.3390/nu8110741.
5. Chen CP. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (V). *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008 Sep;47(3):259-66. doi: 10.1016/S1028-4559(08)60122-9.
6. Seidahmed MZ, Miqdad AM, Al-Dohami HS, Shareefi OM. A case of fetal valproate syndrome with new features expanding the phenotype. *Saudi Med J*. 2009 Feb;30(2):288-91.
7. Berti C, Fekete K, Dullemeijer C, Trovato M, Souverein OW, Cavelaars A, Dhonukshe-Rutten R, Massari M, Decsi T, Van't Veer P, Cetin I. Folate intake and markers of folate status in women of reproductive age, pregnant and lactating women: a meta-analysis. *J Nutr Metab*. 2012; 2012:470656. doi: 10.1155/2012/470656.
8. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD007950.

9. Castillo-Lancellotti C, Tur JA, Uauy R. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2013 May;16(5):901-11. doi: 10.1017/S1368980012003576.
10. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients.* 2011 Mar;3(3):370-84. doi: 10.3390/nu3030370.
11. Food Fortification Initiative. Enhancing Grains for Healthier Lives. Country profiles 2018. [cited 2022 May 5]. Database: Food Fortification Initiative [internet] Available from: http://www.ffinetwork.org/country_profiles/index.php
12. Kiehna EN, Blount JP, McClung Smith C, Ocal E, Chatterjee S. Introduction. Advancing the care of children with spina bifida, prenatally and postnatally. *Neurosurg Focus.* 2019 Oct 1;47(4): e1. doi: 10.3171/2019.8.
13. Yi Y, Lindemann M, Colligs A, Snowball C. Economic burden of neural tube defects and impact of prevention with folic acid: a literature review. *Eur J Pediatr.* 2011 Nov;170(11):1391-400. doi: 10.1007/s00431-011-1492-8.
14. Saing S, Haywood P, van der Linden N, Manipis K, Meshcheriakova E, Goodall S. Real-World Cost Effectiveness of Mandatory Folic Acid Fortification of Bread-Making Flour in Australia. *Appl Health Econ Health Policy.* 2019 Apr;17(2):243-254. doi: 10.1007/s40258-018-00454-3.
15. Rodrigues VB, Silva END, Santos MLP. Cost-effectiveness of mandatory folic acid fortification of flours in prevention of neural tube defects: A systematic review. *PLoS One.* 2021 Oct 21;16(10):e0258488. doi: 10.1371/journal.pone.0258488.
16. Brazil. National Health Surveillance Agency. Report on the Monitoring of the Fortification of Wheat and Corn with Iron and Folic Acid. 2020; 1:31. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/programas-nacionais-de-monitoramento-de-alimentos/relatorio-fortificacao-de-farinhas-2019-sem-marcas-retificacao.pdf>

17. Brazil. National Health Surveillance Agency. Resolution of the Collegiate Board n° 344 of December 13, 2002. Approves the technical regulation for the fortification of wheat flour and corn flour with iron and folic acid. 2002 Dec13. Available from: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/344_02rdc.htm.
18. Santos LM, Lecca RC, Cortez-Escalante JJ, Sanchez MN, Rodrigues HG. Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. *Bull World Health Organ*. 2016 Jan 1;94(1):22-9. doi: 10.2471/BLT.14.151365.
19. Oliveira ML, Santos LMP, Silva EN. Methodological bases for cost-of-illness studies in Brazil. *Journal of Nutrition*. 2014; 27:585-595.
20. Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol*. 2014 Dec;20(4):327-37. doi: 10.3350/cmh.2014.20.4.327.
21. Brazil. Ministry of Health. Executive Secretary. Unified Health System (SUS): principles and achievements. 1st ed. Ministry of Health; 2000.
22. Giovanella L, Mendoza-Ruiz A, Pilar ACA, Rosa MC, Martins GB, Santos IS, Silva DB, Vieira JML, Castro VCG, Silva PO, Machado CV. Universal health system and universal coverage: unraveling assumptions and strategies. *Report in Public Health*. 2018; 23:1763-1776.
23. Brazil. Ministry of Health. Unified Health System (SUS): structure, principles and how it works. 2020 nov 14 and updated 2021dec 31. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/sus-estrutura-principios-e-como-funciona>.
24. Brazil. Ministry of Health. Database of the Unified Health System-DATASUS. [cited 2022 May 03]. Database Datasus. Available from: <http://www.datasus.gov.br>
25. Wells RHC, Bay-Nielsen H, Braun R, Israel RA, Laurenti R, Maguin P, Taylor E. ICD-10: international statistical classification of diseases and health-related problems. 2011; [cited 2022 May. 01] Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980?locale-attribute=es>
26. Brazil. Ministry of Health. DATASUS. System for Management of the Table of Procedures, Medicines, Orthoses, Prostheses and Special Materials (SIGTAP, OPM) of SUS. 2020. [cited

2022 April 01]. Database Datasus. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

27. Brazil. Ministry of Health. Secretariat of Health Care. Department of Regulation, Evaluation and Control. Systems of Health Care Information: Historical Contexts, Advances and Prospects in SUS/Pan American Health Organization. 2015. Available from: http://www.escoladesaude.pr.gov.br/arquivos/File/sistemas_informacao_atencao_saude_contextos_historicos.pdf

28. Brazil. Ministry of Health. General Coordination of Information and Epidemiological Analysis of the Department of Health Analysis and Surveillance of Noncommunicable Diseases. Epidemiological Bulletin. Congenital anomalies in Brazil, 2010 to 2019: analysis of a priority group for birth surveillance. 2021; 1-22. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_6_anomalias.pdf

29. Brazilian Institute of Geography and Statistics. National system of consumer price indexes. Complete table of historical series; 2022 [cited 2022 Jan 03]. Database IBGE. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidoramplo.html?edicao=20932&t=series-historicas>

30. De Souza JL. Dollar PPC. In The magazine of information and debates of the Institute for Economic and Applied Research, 2008. Year nº5 issue 40. [cited 2022 April 04] Available from: https://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=3198

31. The World Bank. World Development Indicators database, PPP conversion; 2022. Database worldbank [cited 2022 Jun 05] Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP?locations=BR>

32. Llanos A, Hertrampf E, Cortes F, Pardo A, Grosse SD, Uauy R. Cost-effectiveness of a folic acid fortification program in Chile. *Health Policy*. 2007 Oct;83(2-3):295-303. doi: 10.1016/j.healthpol.2007.01.011.

33. Sayed AR, Bourne D, Pattinson R, Nixon J, Henderson B. Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008 Apr;82(4):211-6. doi: 10.1002/bdra.20442.
34. Arth AC, Tinker SC, Simeone RM, Ailes EC, Cragan JD, Grosse SD. Inpatient Hospitalization Costs Associated with Birth Defects Among Persons of All Ages, United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:41–46. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6602a1>
35. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated malformations among infants with neural tube defects. *Am J Med Genet A*. 2011 Mar;155^a(3):565-8. doi: 10.1002/ajmg.a.33886.
36. Chance A, Sandberg DI. Hydrocephalus in patients with closed neural tube defects. *Childs Nerv Syst*. 2015 Feb;31(2):329-32. doi: 10.1007/s00381-014-2492-6.
37. Colombo GL, Di Matteo S, Vinci M, Gatti C, Pascali MP, De Gennaro M, Macrellino E, Mosiello G, Redaelli T, Schioppa F, Dieci C. A cost-of-illness study of spina bifida in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013 Jul 2; 5:309-16. doi: 10.2147/CEOR.S42841.
38. Johnson KL, Dudgeon B, Kuehn C, Walker W. Assistive technology use among adolescents and young adults with spina bifida. *Am J Public Health*. 2007 Feb;97(2):330-6. doi: 10.2105/AJPH.2004.050955.
39. Waitzman NJ, Romano PS, Scheffler RM. Estimates of the economic costs of birth defects. *Inquiry*. 1994 Summer; 31(2):188-205.
40. Waitzman N, Romano P, Grosse S. The Half-life of Cost-of-Illness Estimates: The Case of Spina Bifida. Salt Lake City, UT: Department of Economics, University of Utah; 2004. Working Paper Series.
41. Ouyang L, Grosse SD, Armour BS, Waitzman NJ. Health care expenditures of children and adults with spina bifida in a privately insured U.S. population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007 Jul;79(7):552-8. doi: 10.1002/bdra.20360.

42. Bowles D, Wasiak R, Kissner M, van Nooten F, Engel S, Linder R, Verheyen F, Greiner W. Economic burden of neural tube defects in Germany. *Public Health*. 2014 Mar;128(3):274-81. doi: 10.1016/j.puhe.2013.12.001.
43. Glinianaia SV, Morris JK, Best KE, Santoro M, Coi A, Armaroli A, Rankin J. Long-term survival of children born with congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *PLoS Med*. 2020 Sep 28;17(9):e1003356. doi: 10.1371/journal.pmed.1003356.
44. Piatt JH Jr. Adults with myelomeningocele and other forms of spinal dysraphism: hospital care in the United States since the turn of the millennium. *J Neurosurg Spine*. 2016 Jul;25(1):69-77. doi: 10.3171/2015.9.SPINE15771.
45. Young NL, Steele C, Fehlings D, Jutai J, Olmsted N, Williams JI. Use of health care among adults with chronic and complex physical disabilities of childhood. *Disabil Rehabil*. 2005 Dec 15;27(23):1455-60. doi: 10.1080/00222930500218946.
46. Bamer AM, Connell FA, Dudgeon BJ, Johnson KL. Frequency of purchase and associated costs of assistive technology for Washington State Medicaid program enrollees with spina bifida by age. *Disabil Health J*. 2010 Jul;3(3):155-61. doi: 10.1016/j.dhjo.2009.10.009.
47. Brea CM, Munakomi S. Spina Bifida. [Updated 2022 Feb 9]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559265/>
48. Neto MC. Prevention of open neural tube defects: NTD. 2nd ed. São Paulo: Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations; 2020.
49. Hertrampf E, Cortés F. Folic acid fortification of wheat flour: Chile. *Nutr Rev*. 2004 Jun;62(6 Pt 2):S44-8; discussion S49. doi: 10.1111/j.1753-4887.2004.tb00074.x.
50. Grosse SD, Berry RJ, Mick Tilford J, Kucik JE, Waitzman NJ. Retrospective Assessment of Cost Savings From Prevention: Folic Acid Fortification and Spina Bifida in the U.S. *Am J Prev Med*. 2016 May;50(5 Suppl 1):S74-S80. doi: 10.1016/j.amepre.2015.10.012.

51. França A e Giustina APD. Out-of-date management system of the unified table of procedures (SIGTAP) Unified Health System. 2016; 1-14. [cited 2022 May10]. Available from: <http://www.uniedu.sed.sc.gov.br/wp-content/uploads/2016/10/ARTUR-FRAN%C3%87A.pdf>
52. Federal Council of Medicine. The defasation in the SUS table affects most hospital procedures. CFM. 2015; 1-3. [cited 2022 May10]. Available from: http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=25491:defasagem-na-tabelasus-afeta-maioria-dos-procedimentos-hospitalares&catid.
53. Brazil. Office of the Comptroller General (CGU). Institute of Applied Economic Research. Council for Monitoring and Evaluation of Public Policies. Health Care of the Population for Procedures in Medium and High Complexity (MAC) 2019; 1:40. (cited 2022 May 18). Available from: <https://www.gov.br/economia/pt-br/aceso-ainformacao/participacao-social/conselhos-e-orgaoscolegiados/cmap/>
54. Brazil. Ministry of Health. The Brazilian experience in health information systems Ministry of Health. 1st ed. Publisher of the Ministry of Health; 2009.
55. Lucena, CDRX. Descriptive analysis of elective admissions in 2012 and the use of the National Health Card (CNS) in the Authorization for Hospital Admission (AIH) as a strategy for qualification of health information. University of Brasília. 2014. Available from: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/19736>
56. Melo, Thamires Francelino Mendonça de et al. Direct costs of prematurity and factors associated with birth and maternal conditions. (Journal of Public Health. 2022, v. 56- 49. Epub 13 June 2022. ISSN 1518-8787.
57. Bittencourt SDA, Camacho LAB, Leal MDC. The Hospital Information System and its application to public health. Reports in Public Health. 2006; 22:19-30.
58. Theme-Filha MM, Baldisserotto ML, Fraga AC, Ayers S, da Gama SG, Leal MD. Factors associated with unintended pregnancy in Brazil: cross-sectional results from the Birth in Brazil

National Survey, 2011/2012. *Reprod Health*. 2016 Oct 17;13(Suppl 3):118. doi: 10.1186/s12978-016-0227-8.

59. Mezzomo CLS, Garcias GL, Sclowitz ML, Sclowitz IT, Brum CB, Fontana T, Unfried RI. Prevention of neural tube defects: prevalence of folic acid supplementation during pregnancy and associated factors in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil. *Reports in Public Health*. 2007;23;11: 2716-2726.

60. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development Adopted at the United Nations Sustainable Development Summit on 25 September 2015. Available from: https://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E

61. Yacob A, Carr CJ, Foote J, Scullen T, Werner C, Mathkour M, Bui CJ, Dumont AS. The Global Burden of Neural Tube Defects and Disparities in Neurosurgical Care. *World Neurosurg*. 2021 May;149:e803-e820. doi: 10.1016/j.wneu.2021.01.096. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33540098.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese adiciona evidências sobre a carga econômica do DTN e os custos evitáveis da fortificação obrigatória de AF em farinhas no contexto brasileiro.

Na revisão sistemática, demonstrou-se que a fortificação de AF em farinhas foi adotada por vários países e obtiveram redução expressivas nas taxas prevalência de DTN. Ademais, os estudos econômicos evidenciam a fortificação como estratégia de prevenção eficiente, ou seja, para cada unidade monetária investida na fortificação tem-se o retorno de 17,5 unidades monetárias. Inclusive nos casos mais desfavorável o investimento no programa foi praticamente recompensador (1:0,98). Todas as dosagens de AF oferecem ganhos de saúde positivos, mas as dosagens de 400 a 700 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ AF tiveram a relação do custo-benefício mais alta. Destaca-se os poucos estudos econômicos produzidos sobre a fortificação de AF, sendo que a maioria proveniente de países de renda alta (EUA e Austrália). Portanto há necessidade de realizar mais estudos econômicos, em especial nos países de baixa e média renda como Brasil, a fim de reunir evidências sobre o custo-benefício nos diferentes contextos sociais e econômicos.

No segundo artigo sobre a carga econômica da doença foi evidenciado o custo direto global do DTN no Brasil, (serviços ambulatoriais e hospitalares) ao longo de 10 anos (2010-2019), chegando a custo de R\$ 92.530.810,63 para o SUS e de R\$ 9.2 milhões ao ano. O tratamento da EB foi o mais significativo (84,92%) no custo total das doenças, totalizando R\$ 78.585.183,29 no mesmo período. Independentemente do tipo de DTN, os custos hospitalares foram significativamente maiores no primeiro ano de vida (< 1 ano de idade) dos pacientes. Diferentemente dos custos ambulatoriais que foram expressivos apenas para a EB, representando 43,99% do custo total desta doença e os procedimentos mais frequentes foram os atendimentos fisioterápicos para todas as faixas etárias. Considerando o número de nascidos vivos no período, a fortificação de AF teria evitado 3.499 novos casos de DTN e economizado R\$ 20.381.586,40 com os pacientes internados e tratamento ambulatoriais no país durante um período de 10 anos.

Diante desse contexto, o principal benefício da estratégia de fortificação de AF consiste em evitar a mortalidade e as morbidades devido ao DTN. A cronicidade das doenças do tubo neural impõe sofrimento aos pacientes, a família e cuidados permanentes ininterruptos dos cuidadores e pelos profissionais da saúde para o tratamento ao longo da vida. No contexto domiciliar, o cuidado dos portadores de DTN é realizado pela mulher (a mãe), pois culturalmente os cuidados da casa e do filho ficam sob a responsabilidade da figura materna.

Muitas mulheres/mães abdicam do emprego fora do lar e dos estudos para dedicar-se integralmente aos cuidados de saúde do filho, gerando uma redução na renda familiar que pode contribuir para a pobreza.

Os custos com o cuidado dos portadores de condições crônicas comprometem significativamente o orçamento familiar de diferentes níveis socioeconômicos. A pesquisa Freitas (2016) investigou o custo do cuidado das crianças e adolescentes com EB aberta para 12 famílias de BH, demonstrou que os principais gastos foram relacionados com a compra de medicamentos, fraldas, sondas, transporte e a redução na remuneração. Estes fatores acima citados constituem em fortes argumentos econômicos e sociais para que seja realizado maiores investimentos na fortificação obrigatória de AF nos alimentos (prevenção primária), a fim de evitar custos para o sistema de saúde público e a previdência social, bem como perdas de produção e de eficiência que pode resultar em arrecadação menor de impostos.

Novos estudos devem mensurar a carga global do DTN sob a perspectiva da sociedade, a fim de abarcar todos os tipos de custos. No Brasil não há dados primários sobre a perda das horas trabalhada, absenteísmo, redução dos rendimentos dos cuidadores e os gastos com transporte as consultas bem como o material para os cuidados ou adaptação dos domicílios. Segundo a literatura internacional os custos indiretos (perda da produção) contribuem significativamente, em média 45%, da carga dos defeitos do tubo neural.

Cabe destacar que houve a intenção de realizar um estudo de custo-efetividade da fortificação obrigatória de AF e ferro nas farinhas, porém não foi possível de ser realizado devido à ausência de dados primários, como: (i) ausência de dados do absenteísmo e presenteísmo dos cuidadores dos pacientes com DTN; (ii) poucos são os estudos que relatam o custo do tratamento para a família; (iii) o custo do processo de enriquecimento realizados indústrias moageiras no período de estudo. Embora, em 2001, tenha sido elaborado material técnico com estimativa de custos da implementação da fortificação, esse contempla somente adição de ferro, não há as orientações técnicas e nem a estimativa de custo com a adição de AF. Além disso, a atualização desses custos após vinte anos incide-se muitas incertezas podendo distorcer o custo final da fortificação que provavelmente ficaria menor devido aos ganhos da indústria com a produtividade na produção das farinhas.

Os resultados desta pesquisa podem auxiliar a construção de modelos econômicas completos no futuro.

Por fim, vislumbra-se que os resultados da tese incentivem atuação conjunta entre o setor público (regulamentador) e o privado (regulado), ao planejar e a investir em ações de aperfeiçoamento da estratégia, como: (i) monitoramento dos produtos fortificados de forma

abrangente (com a cooperação de todas Visas regionais) e regular; (ii) investimento da indústria no controle de qualidade, a fim de garantir o teor de AF estabelecido por resolução nas farinhas; (iii) pesquisas para identificar outros alimentos culturalmente aceitos e possíveis de serem fortificados com AF. Essas ações, em parte, possibilitam melhorar a efetividade da fortificação na prevenção do DTN a fim de obter-se resultados expressivos semelhantes a outros países que em média reduziram 46%.

7 REFERÊNCIAS

ALABURDA, J.; SHUNDO, L. Folic acid and food enrichment. Review article. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v.66, n. 2, p. 95-102, 2007.

ALLEN, L. *et al.* **Guidelines on food fortification with micronutrients**. Geneva: World Health Organization and Food and Agricultural Organization of the United Nations, 2006.

DESPOSITO, F. *et al.* Folic acid for the prevention of neural tube defects. **Pediatrics**, v. 104, n. 2 I, p. 325-327, 1999.

AU, Kit Sing. *et al.* Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. **Developmental disabilities research reviews**, v. 16, n. 1, p. 6-15, 2010.

BANIK, A. *et al.* Maternal Factors that Induce Epigenetic Changes Contribute to Neurological Disorders in Offspring. **Genes**, v. 8, n. 6, p. 150, 2017.

BEVILACQUA, N. S.; PEDREIRA, D. A. L. Cirurgia fetal endoscópica para correção de mielomeningocele: passado, presente e futuro. **Einstein**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 283-289, 2015.

BOTTO, L. D. *et al.* Neural-Tube Defects. **The New England Journal Medicine**, Massachusetts, v. 341, n. 20, p. 509-1519, 1999.

BOWLES, D. *et al.* Economic burden of neural tube defects in Germany. **Public Health**, v. 128, n. 3, p. 274-281, 2014.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o regulamento técnico para a fortificação da farinha de trigo e de milho com ferro e ácido fólico. Diário Oficial da União, Brasília, DF, n. 58, 18 de dez. 2015. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/344_02rdc.htm. Acesso em: 26 maio 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n. 150, de 13 de abril de 2017. Dispõe sobre o enriquecimento das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico. Diário Oficial da União, Brasília, DF, n. 73, 17 de abr. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Relatório do Monitoramento da Fortificação de Trigo e Milho com Ferro e Ácido Fólico**. Brasília: Anvisa, 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Anomalias congênitas no Brasil, 2010 a 2018: análise dos dados de sistemas de informação para o fortalecimento da vigilância e atenção em saúde. **Boletim Epidemiológico**. p. 19–36; 2020b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Anomalias congênitas no Brasil, 2010 a 2018: análise dos dados de sistemas de informação para o fortalecimento da vigilância e atenção em saúde. **Boletim Epidemiológico**. p. 19–36; 2020c. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/27/Boletim-epidemiologico-SVS-13.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas do Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico**. Anomalias congênitas no Brasil, 2010 a 2019: análise de um grupo prioritário para a vigilância ao nascimento, v. 52, n. 6; 2021a. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes/2021/boletim-epidemiologico-svs-6-anomalias.pdf/view>

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas do Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico**. Anomalias congênitas no Brasil, 2020 e 2021: análise da situação epidemiológica de um grupo prioritário para a vigilância ao nascimento v. 53, n. 7, 2021b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Saúde Brasil 2020/2021**: anomalias congênitas prioritárias para a vigilância ao nascimento. Brasília: Ministério da Saúde, 2021c.

BROUGH, L. *et al.* Social and ethnic differences in folic acid use preconception and during early pregnancy in the UK: effect on maternal folate status. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v.22, p. 100-107, 2009.

BUI C. J. *et al.* Institutional experience with cranial vault encephaloceles. **Journal Neurosurgion**. v. 107, n. 1, p. 22-25, 2007.

BURKE, R.; LIPTAK S. G. Council on Children With Disabilities. Providing a Primary Care Medical Home for Children and Youth With Spina Bifida. **Pediatrics**,. v. 128, n. 6, p. e1645-e1657, 2011.

BYFORD, S. *et al.* Economic note: cost of illness studies. **British medical journal**, v. 320, n. 7245, p. 1335, 2000.

CLARKE, R. *et al.* Effects of Lowering Homocysteine Levels with B Vitamins on Cardiovascular Disease, Cancer, and Cause-Specific Mortality: Meta-analysis of 8 Randomized Trials Involving 37485 Individuals. **Archive International Medicine**, v. 170, n.18, p.1622-163, 2010.

CETIN, Ir. *et al.* Role of micronutrients in the periconceptual period. **Human Reproduction Update**, v.16, n.1, p. 80-95, 2010.

CHEN, C. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects. **Taiwanese journal of obstetrics & gynecology**, v. 47, n. 3, p. 259-266, 2008.

CZEIZEL, A.; MÉTNEKI, J. Recurrence risk after neural tube defects in a genetic counselling clinic. **Journal of medical genetics**, v. 21, n. 6, p. 413-416, 1984.

CHRISTIANSON, A. *et al.* **March of dimes global report: on birth defects the hidden toll of dying and disabled children**. New York, 2006. Disponível em: <https://www.marchofdimes.org/global-report-on-birth-defects-the-hidden-toll-of-dying-and-disabled-children-full-report.pdf>

COLOMBO, G. L. *et al.* A cost-of-illness study of spina bifida in Italy. **ClinicoEconomics and outcomes research**, v. 5, p. 309, 2013.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS *et al.* ACOG practice bulletin n. 187: neural tube defects. **Obstet Gynecol**, v. 130, n. 6, p. e279-90, 2017.

COPP, A. J. *et al.* Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. **The Lancet**. Neurology, v. 12, n. 8, p. 799-810, 2013.

COPP, A. J.; GREENE, N. Neural tube defects-disorders of neurulation and related embryonic processes. Wiley interdisciplinary reviews. **Developmental biology**, v. 2, n. 2, p. 213-27, 2014.

CORDERO, J. F.; BERRY, D. A. R. J. Review of interventions for the prevention and control of folate and vitamin B12 deficiencies. **Food and Nutrition Bulletin**, v. 29, n. 2, p. S188-S195, 2008.

COSTA, T. H.M.; GIGANTE, D. P. Fatos e perspectivas do primeiro Inquérito Nacional de Alimentação. **Revista de Saúde Pública**; v. 47, p. 166s-170s, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102013000700002>.

CRIDER, K, S. *et al.* Folic acid food fortification—its history, effect, concerns, and future directions. **Nutrients**, v. 3, n. 3, p. 370-384, 2011.

DE-REGIL, L. M. *et al.* Folic acid supplements before conception and in early pregnancy (up to 12 weeks) for the prevention of birth defects. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2010.

DETRAIT, E. R. *et al.* Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics. **Neurotoxicology and teratology**, v. 27, n. 3, p. 515-24, 2005.

FÉLIX, T. M. *et al.* Metabolic effects and the methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) polymorphism associated with neural tube defects in southern Brazil. **Clinical and Molecular Teratology**, v. 70, n.7, p. 459-463, 2004.

FIEDLER J. L.; MACDONALD B. A strategic approach to the unfinished fortification agenda: Feasibility, costs, and cost-effectiveness analysis of fortification programs in 48 countries. **Food and Nutrition Bulletin**, v. 30, n. 4, p. 283-316, 2009.

FIELD, M. S.; STROVER, P. J. Safety of folic acid. **Annals of the New York Academy of Sciences** v.1414, p. 159-71, 2018.

FOOD FORTIFICATION INITIATIVE. **Enhancing Grains for Healthier Lives**. Country profiles, 2015. Disponível em: http://www.ffinetwork.org/country_profiles/index.php. Acesso em: 20 abr. 2022

FONSECA, V. M. *et al.* Consumo de folato em gestantes de um hospital público do Rio de Janeiro. **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 6, n. 4, p. 319-327, 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2003000400006>. Acesso em: 10 jan. 2019.

FUJIMORI, E. *et al.* 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. **Cadernos de Saúde Pública**; v. 29, p. 145-154, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000100017>.

GERMANI, R. *et al.* **Manual de fortificação de farinha de trigo com ferro**. Rio de Janeiro: Embrapa Agroindustria de Alimentos, 2001.

GLINIANAIA, Svetlana V. *et al.* Long-term survival of children born with congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. **PLoS medicine**, v. 17, n. 9, p. e1003356, 2020.*et al*

GREENE, N. *et al.* Genetics of human neural tube defects. **Human molecular genetics**, v. 18, n. 2, p. 113-29, 2009.

GROSSE, S. D. *et al.* Retrospective Assessment of Cost Savings from Prevention: Folic Acid Fortification and Spina Bifida in the U.S. **American journal of preventive medicine**, v. 50, n.5, p. 74-80, 2016.

GLOBAL ALLIANCE FOR IMPROVEMENT NUTRITION. Supplement the Future Fortified. **Global Summit on Food Fortification**, 2016. Disponível em: <https://www.gainhealth.org/future-fortified/>. Acesso em: 10 maio 2022.

GUCCIARDI, E. *et al.* Incidence of neural tube defects in Ontario, 1986-1999. **Canadian Medical Association journal**, v. 167, p. 237-40, 2002.

HERTRAMPF, E.; CORTÉS, F. National food-fortification program with folic acid in Chile. **Food and nutrition bulletin**, v. 29, n. 2, p. S231-S237, 2008.

HAMNER, H. C. *et al.* Fortification of corn masa flour with folic acid in the United States: an overview of the evidence. **Annals of the New York Academy of Sciences** v. 1312, p. 8-14, 2014.

HODDINOTT, J. The investment case for folic acid fortification in developing countries. **Annals of the New York Academy of Sciences** vol. 1414, n.1 p.72-81, 2018.

HORTON, S. The economics of food fortification. **The Journal of nutrition** v. 136, n. 4, p. 1068-1071, 2006.

HOROVITZ, D. D. G. *et al.* Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 4, p. 1055-1064, 2005.

IMBARD, A. *et al.* Neural tube defects, folic acid and methylation. **International journal of environmental research and public health**, v. 10, p. 4352-4389, 2013.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. **National Academy Press**, p.193-195, 1998.

KALMBACH, R. D. *et al.* Circulating folic acid in plasma: relation to folic acid fortification. **The American journal of clinical nutrition**, v. 88, n.3, p. 763-768, 2008.

KANCHERLA, V. Countries with an immediate potential for primary prevention of spina bifida and anencephaly: Mandatory fortification of wheat flour with folic acid. **Birth Defects Research**; v.110, n.1, p. 956-965, 2018.

KELLY, P. *et al.* Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, n. 6, p.1790-1795, 1997.

KIEHNA, E. N. *et al.* Introduction. Advancing the care of children with spina bifida, prenatally and postnatally. **Neurosurgical Focus**, v. 47, n. 4, p. E1, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3171/2019.8.FOCUS19666>. Acesso em: 02 maio 2022.

KINSMAN, S. L.; DOEHRING, M. C. The Cost of Preventable Conditions in Adults with Spina Bifida. **European Journal of Pediatric Surge**, v. 6, n. S1, p.17-20, 1996.

KIRKE, P. N. *et al.* Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: case-control study. **BMJ (Clinical research)**, v. 328, n. 7455, p.1535-1536, 2004.

KONDO, A. *et al.* Folic acid in the prevention of neural tube defects: Awareness among laywomen and healthcare providers in Japan. **Congenital Anomalies**, v. 49, n. 3, p. 97-101, 2009.

LLANOS, A. *et al.* Cost-effectiveness of a folic acid fortification program in Chile. **Health Policy**, v. 83, n. 2-3, p. 295–303, 2007.

LEAL, M. C.; GAMA, S. G. N. Nascer no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública** v. 30, p. S5-S5, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311XED01S114>>.

LI, K.; WAHLQVIST, M. L.; Li, D. Nutrition, One-Carbon Metabolism and Neural Tube Defects: A Review. **Nutrients**, v. 8, n. 11, p. 741, 2016.

LIMA-PALLONE, J. A.; CATHARINO, R. R.; GODOY, H. T.. Folatos Em Brócolis Convencional e Orgânico e Perdas No Processo De Cocção Em Água. **Química Nova**, v. 31, p. 530-535, 2008.

LÓPEZ-CAMELO, J. S.; CASTILLA, E. E.; ORIOLI, I. M. Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 152, n. 10, p. 2444-2458, 2010.

MACFARLANE, R. *et al.* Encephaloceles of the anterior cranial fossa. **Pediatric neurosurgery**, v. 23, n. 3, p. 148-158, 1995.

MATOS CRUZ, A. J.; DE JESUS, O. Encephalocele. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562168/#_NBK562168_pubdet (acessado em 19 jun. 2022)

MAGALHÃES, S. *et al.* Abordagem multidisciplinar e qualidade de vida em doentes com espinha bífida. **NASCER E CRESCER: Revista de Pediatria do Centro hospitalar do Porto**, v. 23, n.2, p. 61-65, 2014.

MEZZOMO, C. L. S. *et al.* Prevention of neural tube defects: prevalence of folic acid supplementation during pregnancy and associated factors in Pelotas. **Cadernos Saúde Pública**, v. 23, n. 11, p. 2716-2726, 2007.

NETO, C. M. **Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural – DTN**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2020.

NISHIDA, F. S. **Análise de intervenção da fortificação de farinhas com ácido fólico na prevalência de defeitos do fechamento do tubo neural no Brasil**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/7/7141/tde-31082016-124951/publico/TESE_Fernanda_Nishida.pdf

OLIVEIRA, M. L.; SANTOS, L. M. P.; SILVA, E. N. Bases metodológicas para estudos de custos da doença no Brasil. **Revista de Nutrição**, v. 27, p. 585-595, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1415-52732014000500007>.

OUYANG, L. *et al.* Health care expenditures of children and adults with spina bifida in a privately insured US population. **Birth defects research Part A: Clinical and molecular teratology**, v. 79, n. 7, p. 552-558, 2007.

PADMANABHAN, R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. **Congenital anomalies**, v. 46, n. 2, p. 55-67, 2006.

PANG, D. Surgical complications of open spinal dysraphism. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 6, n. 2, p. 243-257, 1995.

PEAKE, J. N.; COPP, A. J.; SHAW, J. Knowledge and periconceptional use of folic acid for the prevention of neural tube defects in ethnic communities in the United Kingdom: systematic review and meta-analysis. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, v. 97, n. 7, p. 444-451, 2013.

PEDREIRA, D. A.L. *et al.* Fetoscopic single-layer repair of open spina bifida using a cellulose patch: preliminary clinical experience. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 27, n. 16, p. 1613-1619, 2014.

PEREIRA-MATA, R. *et al.* Prenatal diagnosis of neural tube defects. **Acta Obstetricia Ginecologia Portugal**, v.12, n. 2, p. 134-144, 2018.

PFEIFFER, C. M. *et al.* Absorption of folate from fortified cereal-grain products and of supplemental folate consumed with or without food determined by using a dual-label stable-isotope protocol. **The American journal of clinical nutrition**, v. 66, n. 6, p. 1388-1397, 1997.

PARKER, S. L. *et al.* The national neurosurgery quality and outcomes database qualified clinical data registry: 2015 measure specifications and rationale. **Neurosurgical focus**, v. 39, n. 6, p. E4, 2015.

PITKIN, R. M. Folate and neural tube defects. **The American journal of clinical nutrition**, v. 85, n. 1, p. 285S-288S, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.1.285S>

POSTMA, M. J. *et al.* Cost-effectiveness of periconceptional supplementation of folic acid. **Pharmacy World and Science**, v. 24, n. 1, p. 8-11, 2002.

REHMAN, L. *et al.* Neurosurgical interventions for occipital encephalocele. **Asian journal of neurosurgery**, v. 13, n. 2, p. 233, 2018.

ROSENTHAL, J. *et al.* Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review. **Public health nutrition**, v. 17, n. 3, p. 537-550, 2014.

SALOMÃO, J. F. M. *et al.* Disrafismos Cranianos e Espinhais. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 18, n. 2, p. 97-109, 2014.

SANTOS, L. M. P. *et al.* Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 1, p. 22, 2016.

SANTOS, L. M. P.; PEREIRA, M. Z. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. 17-24, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000100003>.

SAYED, A. *et al.* Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, v. 82, n. 4, p. 211-216, 2008.*et al*

SEIDAHMED, M. Z. *et al.* Genetic, chromosomal, and syndromic causes of neural tube defects. **Saudi medical journal**, v. 35, n. Suppl 1, p. S49, 2014.

SEGAL, L.; DALZIEL, K.; KATZ, R. **Informing a strategy for increasing folate levels to prevent neural tube defects: a cost-effectiveness analysis of options**: a report for Food Standards Australia and New Zealand, Monash University and University of South Australia, Ed. Food Standards Australia and New Zealand, 2007.

SILVA, M. A.; CARVALHO, R. Atuação no intraoperatório da correção cirúrgica de mielomeningocele a “céu aberto” intraútero. **Revista SOBECC**, v. 20, n. 2, p. 113-118, 2015.

SILVA, E. N.; SILVA, M. T.; PEREIRA, M. G. Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 205-207, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEUROLOGIA (SBN). **Manual de Codificação dos Procedimentos em Neurocirurgia**, 2016. Disponível em: <http://portalsbn.org/manualsbn/author/wdcom/>. Acessado em 01 jan. 2021.

SWEENEY, M. R. *et al.* Postprandial serum folic acid response to multiple doses of folic acid in fortified bread. **British Journal of Nutrition**, v. 95, n. 1, p. 145-151, 2006.

WILSON, R. D. *et al.* Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 36, n. 10, p. 927-939, 2014.
TAM, C.; O'CONNOR, D.; KOREN, G. Circulating unmetabolized folic acid: relationship to folate status and effect of supplementation. **Obstetrics and gynecology international**, v. 2012, 2010.

MRC VITAMIN STUDY RESEARCH GROUP *et al.* Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. **The lancet**, v. 338, n. 8760, p. 131-137, 1991. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90133-A](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90133-A).

TILFORD, J. M. *et al.* Labor market productivity costs for caregivers of children with spina bifida: a population-based analysis. **Medical Decision Making**, v. 29, n. 1, p. 23-32, 2009.

TINKER, S. C. *et al.* Folic acid intake among US women aged 15–44 years, National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 38, n. 5, p. 534-542, 2010.

THOMPSON, H. M. *et al.* Current management of congenital anterior cranial base encephaloceles. **International journal of pediatric otorhinolaryngology**, v. 131, p. 109868, 2020.

USDA Department of Agriculture Research Service National Nutrient Database for Standard Reference, **Release 25. Nutrient Data Laboratory**, 2013. Disponível em: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl> Acesso em: 10 mar. 2019.

VANNUCCHI, H.; MONTEIRO, T. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes: ácido fólico. **Brasil International Life Sciences Institute do Brasil. [Internet]**, v. 10, n. 3, p. 7-7, 2010.

VITOLO, M. R. **Nutrição: Da Gestação ao Envelhecimento**. Ed. Rubio, 2014.

VELLOZO, E. P.; FISBERG, M. O impacto da fortificação de alimentos na prevenção da deficiência de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 134-139, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION.: Fortification of maize flour and corn meal with vitamins and minerals. **WHO guideline**. Geneva, 2016. Disponível em: www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health.html.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Congenital anomalies, 2016.

WIESER, S. *et al.* Societal Costs of Micronutrient Deficiencies in 6- to 59-month-old Children in Pakistan. **Food and Nutrition Bulletin** v. 38, n. 4, p.485-500, 2017.

WILLIAMS, J. *et al.* Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic acid fortification—United States, 1995–2011. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 64, n. 1, p. 1, 2015.

WESLEY, A. S.; HORTON, S. Economics of food fortification. In: **Nutrients, Dietary Supplements, and Nutraceuticals**. Humana Press, 2011. p. 31-40. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-60761-308-4_3.

YI, Y. *et al.* Economic burden of neural tube defects and impact of prevention with folic acid: a literature review. **European journal of pediatrics** v. 170, n.11, p.1391-400, 2011.

YOUNG, N. *et al.* Use of health care among adults with chronic and complex physical disabilities of childhood. **Archives Medicine Rehabilitation**. v.27, n. 3, p.1455–1460, 2005.

ZAGANJOR, I. *et al.* Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, p. 1586-1591, 2016.

8 APÊNDICE 01: (Artigo 01) PRISMA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	1
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	2,3
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	3
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	4
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	4
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	4
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	4
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	4,5
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	5
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	5
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	5,6
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	Not Applicable
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	Not Applicable

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	Not applicable
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	Not applicable
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	7
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	09-18
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	25,26
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Not applicable
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	Not applicable
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	Not applicable
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	Not applicable
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	27
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	28
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	29
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	1

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org |

8.1 APÊNDICE 02: (ARTIGO 01) ELECTRONIC SEARCH STRATEGY

The following is the electronic search terms we used in MEDLINE/PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, EBSCO/CINAHL:

("mandatory" OR "mandatory flour" OR "mandatory fa" OR "mandatory flour fortification" OR "mandatory fa fortification" OR "mandatory folate fortification" OR "mandatory flour fortification program" OR "mandatory folic acid" OR "mandatory food fortification" OR "mandatory folic acid food" OR "mandatory folic acid fortification" OR "folic acid flour fortification" OR "folic acid food" OR "folic acid flour" OR "folic acid food fortification" OR "folic acid fortification" OR "folic acid food fortification program" OR "folic acid fortification policy" OR "folic acid fortification policies" OR "folic acid fortification programs" OR "folic acid fortified" OR "folic acid fortification program" OR "folic acid fortified bread" OR "folic acid oral supplementation" OR "folic acid fortified cereal grain" OR "enriched bread" OR "enriched breads" OR "enriched breakfast" OR "enriched breakfast cereals" OR "enriched corn" OR "enriched grain" OR "enriched food" OR "enriched foods" OR "enriched grain products" OR "enriched grains" OR "rich food" OR "rich foods" OR "vitamin supplement" OR "vitamin supplementation" OR "vitamin supplemented") AND ("economic evolution" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness analysis" OR "cea" OR "cost effectiveness analyses" OR "cost benefit" OR "cost benefit analysis" OR "cost benefit analyses" OR "cba" OR "cost saving" OR "cost savings analysis" OR "cost savings analyses" OR "cost consequence" OR "cost consequence analysis" OR "cost consequence analyses" OR "cca" OR "cost utility" OR "cost utility analysis" OR "cost utility analyses" OR "cua" OR "cost minimization" OR "cost minimization analysis" OR "cost minimization analyses" OR "cma").

This search strategy can be described more clearly in English as follows. The two numbered items below were combined using the AND command in Boolean logic.

1. Search for terms in the title or abstract related with intervention folic acid food fortification (flour, grains, cereal, enrich food) and vitamin supplements:
 - a. Mandatory flour OR Mandatory flour fortification OR Mandatory folic acid OR Mandatory fa OR Mandatory fa fortification OR Mandatory folate fortification OR Mandatory flour fortification program OR Mandatory food fortification OR Mandatory folic acid food OR
 - b. Folic acid flour fortification OR Folic acid food OR Folic acid flour OR Folic acid food fortification OR Folic acid fortification OR Folic acid food fortification program OR Folic acid fortification programs OR Folic acid fortification policy OR Folic acid fortification policies OR folic acid fortified OR folic acid fortified bread OR Folic acid fortified cereal grain OR
 - c. Enriched bread OR Enriched breads OR Enriched breakfast OR Enriched breakfast cereals OR Enriched corn OR Enriched grain OR Enriched food OR Enriched foods OR Enriched grain products OR Enriched grains OR Rich food" OR Rich foods OR
 - d. Vitamin supplement OR Vitamin supplementation OR Vitamin supplemented OR Folic acid supplement.

2. AND search for terms in the title related to economic analysis:
 - a. Economic evolution OR Cost analysis OR
 - b. Cost effectiveness OR Cost effectiveness analysis" OR Cost effectiveness analyses OR cea OR
 - c. Cost benefit OR Cost benefit analysis OR Cost benefit analyses OR cba OR
 - d. Cost saving OR Cost savings analysis OR Cost savings analyses OR
 - e. Cost consequence OR "cost consequence analysis" OR Cost consequence analyses OR cca OR
 - f. Cost utility OR Cost utility analysis OR Cost utility analyses OR cua OR
 - g. Cost minimization OR Cost minimization analysis OR Cost minimization analyses OR cma.

History and Search Details:

1. PUMED/MEDLINE

Date: 02/22/21

#1 results 64,898 ("mandatory" OR "mandatory flour" OR "mandatory fa" OR "mandatory flour fortification" OR "mandatory fa fortification" OR "mandatory folate fortification" OR "mandatory flour fortification program" OR "mandatory folic acid" OR "mandatory food fortification" OR "mandatory folic acid food" OR "mandatory folic acid fortification" OR "folic acid flour fortification" OR "folic acid food" OR "folic acid flour" OR "folic acid food fortification" OR "folic acid fortification" OR "folic acid food fortification program" OR "folic acid fortification policy" OR "folic acid fortification policies" OR "folic acid fortification programs" OR "folic acid fortified" OR "folic acid fortification program" OR "folic acid fortified bread" OR "folic acid oral supplementation" OR "folic acid fortified cereal grain" OR "enriched bread" OR "enriched breads" OR "enriched breakfast" OR "enriched breakfast cereals" OR "enriched corn" OR "enriched grain" OR "enriched food" OR "enriched foods" OR "enriched grain products" OR "enriched grains" OR "rich food" OR "rich foods" OR "vitamin supplement" OR "vitamin supplementation" OR "vitamin supplemented")

2 results 261,978 ("economic evolution" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness analysis" OR "cea" OR "cost effectiveness analyses" OR "cost benefit" OR "cost benefit analysis" OR "cost benefit analyses" OR "cba" OR "cost saving" OR "cost savings analysis" OR "cost savings analyses" OR "cost consequence" OR "cost consequence analysis" OR "cost consequence analyses" OR "cca" OR "cost utility" OR "cost utility analysis" OR "cost utility analyses" OR "cua" OR "cost minimization" OR "cost minimization analysis" OR "cost minimization analyses" OR "cma")

#3 results 1,062 #1 AND #2

2. SCOPUS

Date 02/24/2021

#1 results 665,031 TITLE-ABS-KEY ("economic evolution" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness analysis" OR "cea" OR "cost effectiveness analyses" OR "cost benefit" OR "cost benefit analysis" OR "cost benefit analyses" OR "cba" OR "cost saving" OR "cost savings analysis" OR "cost savings analyses" OR "cost consequence" OR "cost consequence analysis" OR "cost consequence analyses" OR "cca" OR "cost utility" OR "cost utility analysis" OR "cost utility analyses" OR "cua" OR "cost minimization" OR "cost minimization analysis" OR "cost minimization analyses" OR "cma")

#2 results 150,893 TITLE-ABS-KEY ("mandatory" OR "mandatory flour" OR "mandatory fa" OR "mandatory flour fortification" OR "mandatory fa fortification" OR "mandatory folate fortification" OR "mandatory flour fortification program" OR "mandatory folic acid" OR "mandatory food fortification" OR "mandatory folic acid food" OR "mandatory folic acid fortification" OR "folic acid flour fortification" OR "folic acid food" OR "folic acid flour" OR "folic acid food fortification" OR "folic acid fortification" OR "folic acid food fortification program" OR "folic acid fortification policy" OR "folic acid fortification policies" OR "folic acid fortification programs" OR "folic acid fortified" OR "folic acid fortification program" OR "folic acid fortified bread" OR "folic acid oral supplementation" OR "folic acid fortified cereal grain" OR "enriched bread" OR "enriched breads" OR "enriched breakfast" OR "enriched breakfast cereals" OR "enriched corn" OR "enriched grain" OR "enriched food" OR "enriched foods" OR "enriched grain products" OR "enriched grains" OR "rich food" OR "rich foods" OR "vitamin supplement" OR "vitamin supplementation" OR "vitamin supplemented")

#3 results 2003 #1 AND #2

3. WEB OF SCIENCE

Date. 02/24/2021

#1 results 77.296 TOPICO: ("mandatory" OR "mandatory flour" OR "mandatory fa" OR "mandatory flour fortification" OR "mandatory fa fortification" OR "mandatory folate fortification" OR "mandatory flour fortification program" OR "mandatory folic acid" OR "mandatory food fortification" OR "mandatory folic acid food" OR "mandatory folic acid fortification" OR "folic acid flour fortification" OR "folic acid food" OR "folic acid flour" OR "folic acid food fortification" OR "folic acid fortification" OR "folic acid food fortification program" OR "folic acid fortification policy" OR "folic acid fortification policies" OR "folic acid fortification programs" OR "folic acid fortified" OR "folic acid fortification program" OR "folic acid fortified bread" OR "folic acid oral supplementation" OR "folic acid fortified cereal grain" OR "enriched bread" OR "enriched breads" OR "enriched breakfast" OR "enriched breakfast cereals" OR "enriched corn" OR "enriched grain" OR "enriched food" OR "enriched foods" OR "enriched grain products" OR "enriched grains" OR "rich food" OR "rich foods" OR "vitamin supplement" OR "vitamin supplementation" OR "vitamin supplemented")

#2 results 219.806 TOPICO ("economic evolution" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness analysis" OR "cea" OR "cost effectiveness analyses" OR "cost benefit" OR "cost benefit analysis" OR "cost benefit analyses" OR "cba" OR "cost saving" OR "cost savings analysis" OR "cost savings analyses" OR "cost consequence" OR "cost consequence analysis" OR "cost consequence analyses" OR "cca" OR "cost utility" OR "cost utility analysis" OR "cost utility analyses" OR "cua" OR "cost minimization" OR "cost minimization analysis" OR "cost minimization analyses" OR "cma")

#3 results 748 #1 AND #2

4. EBSCO/host - CINAHL

Date 02/24/2021

S1 results 67,042 "economic evolution" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness analysis" OR "cea" OR "cost effectiveness analyses" OR "cost benefit" OR "cost benefit analysis" OR "cost benefit analyses" OR "cba" OR "cost saving" OR "cost savings analysis" OR "cost savings analyses" OR "cost consequence" OR "cost consequence analysis" OR "cost consequence analyses" OR "cca" OR "cost utility" OR "cost utility analysis"

OR "cost utility analyses" OR "cua" OR "cost minimization" OR "cost minimization analysis"
OR "cost minimization analyses" OR "cma"

S2 results 8,599 "mandatory" OR "mandatory flour" OR "mandatory fa" OR
"mandatory flour fortification" OR "mandatory fa fortification" OR "mandatory folate
fortification" OR "mandatory flour fortification program" OR "mandatory folic acid" OR
"mandatory food fortification" OR "mandatory folic acid food" OR "mandatory folic acid
fortification" OR "folic acid flour fortification" OR "folic acid food" OR "folic acid flour" OR
"folic acid food fortification" OR "folic acid fortification" OR "folic acid food fortification
program" OR "folic acid fortification policy" OR "folic acid fortification policies" OR "folic
acid fortification programs" OR "folic acid fortified" OR "folic acid fortification program" OR
"folic acid fortified bread" OR "folic acid oral supplementation" OR "folic acid fortified cereal
grain" OR "enriched bread" OR "enriched breads" OR "enriched breakfast" OR "enriched
breakfast cereals" OR "enriched corn" OR "enriched grain" OR "enriched food" OR "enriched
foods" OR "enriched grain products" OR "enriched grains" OR "rich food" OR "rich foods" OR
"vitamin supplement" OR "vitamin supplementation" OR "vitamin supplemented"

S3 results 2,979 S1 AND S2

5. EMBASE

Date 03/01/2021

#1 results 88,337 'mandatory':ti,ab,kw OR 'mandatory flour':ti,ab,kw OR 'mandatory
fa':ti,ab,kw OR 'mandatory flour fortification':ti,ab,kw OR 'mandatory fa fortification':ti,ab,kw
OR 'mandatory folate fortification':ti,ab,kw OR 'mandatory flour fortification program':ti,ab,kw
OR 'mandatory folic acid':ti,ab,kw OR 'mandatory food fortification':ti,ab,kw OR 'mandatory
folic acid food':ti,ab,kw OR 'mandatory folic acid fortification':ti,ab,kw OR 'folic acid flour
fortification':ti,ab,kw OR 'folic acid food':ti,ab,kw OR 'folic acid flour':ti,ab,kw OR 'folic acid
food fortification':ti,ab,kw OR 'folic acid fortification':ti,ab,kw OR 'folic acid food fortification
program':ti,ab,kw OR 'folic acid fortification policy':ti,ab,kw OR 'folic acid fortification
policies':ti,ab,kw OR 'folic acid fortification programs':ti,ab,kw OR 'folic acid
fortified':ti,ab,kw OR 'folic acid fortification program':ti,ab,kw OR 'folic acid fortified
bread':ti,ab,kw OR 'folic acid oral supplementation':ti,ab,kw OR 'folic acid fortified cereal
grain':ti,ab,kw OR 'enriched bread':ti,ab,kw OR 'enriched breads':ti,ab,kw OR 'enriched
breakfast':ti,ab,kw OR 'enriched breakfast cereals':ti,ab,kw OR 'enriched corn':ti,ab,kw OR
'enriched grain':ti,ab,kw OR 'enriched food':ti,ab,kw OR 'enriched foods':ti,ab,kw OR 'enriched
grain products':ti,ab,kw OR 'enriched grains':ti,ab,kw OR 'rich food':ti,ab,kw OR 'rich
foods':ti,ab,kw OR 'vitamin supplement':ti,ab,kw OR 'vitamin supplementation':ti,ab,kw OR
'vitamin supplemented':ti,ab,kw

2 results 195,475 'economic evolution':ti,ab,kw OR 'cost analysis':ti,ab,kw OR 'cost
effectiveness':ti,ab,kw OR 'cost effectiveness analysis':ti,ab,kw OR 'cea':ti,ab,kw OR 'cost
effectiveness analyses':ti,ab,kw OR 'cost benefit':ti,ab,kw OR 'cost benefit analysis':ti,ab,kw
OR 'cost benefit analyses':ti,ab,kw OR 'cba':ti,ab,kw OR 'cost saving':ti,ab,kw OR 'cost savings
analysis':ti,ab,kw OR 'cost savings analyses':ti,ab,kw OR 'cost consequence':ti,ab,kw OR 'cost
consequence analysis':ti,ab,kw OR 'cost consequence analyses':ti,ab,kw OR 'cca':ti,ab,kw OR
'cost utility':ti,ab,kw OR 'cost utility analysis':ti,ab,kw OR 'cost utility analyses':ti,ab,kw OR
'cua':ti,ab,kw OR 'cost minimization':ti,ab,kw OR 'cost minimization analysis':ti,ab,kw OR 'cost
minimization analyses':ti,ab,kw OR 'cma':ti,ab,kw

#3 results 1064 #1 AND #2

8.2 APÊNDICE 03: (ARTIGO 01) QUALIDADE DOS ESTUDOS

Table 4: Quality of selected studies

Criteria	Romano [23]	Bagriansky [24]	Grosse [25]	Grosse [33]	FSANZ [26]	FSANZ [34]	Llanos [27]	Jentink [29]	Sayed [28]	Bentley [30]	Dalziel [31]	Rabovskaja [32]	Saing [35]	
1. Was a well-defined question posed in answerable form?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	
2. Was a comprehensive description of the competing alternatives given? (i.e., can you tell whom, where, and how often?)	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	
3. Was the effectiveness of the programs or services established?	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	No	Yes	Yes	No	
4. Were all the important and relevant costs and consequences for each alternative identified?	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	Yes	Yes	
5. Were costs and consequences measured accurately in appropriate physical units (for example, hours of nursing time, number of physician visits, lost workdays, gained life-years)?	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	Yes	No	Yes	
6. Were costs and consequences valued credibly?	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	
7. Were costs and consequences adjusted for differential timing?	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	
8. Was the incremental analysis of costs and consequences alternatives performed?	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	
9. Was allowance made for uncertainty in the estimates of costs and consequences?	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	
10. Did the presentation and discussion of study results include all issues of concern to users?	No	No	No	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	
No. of questions contemplated	Total	5	4	6	8	8	10	5	7	2	5	8	9	9

8.3 APÊNDICE 04: (Artigo 02) Quadro descritivo

Quadro descritivo mostra as bases utilizadas, assim como os campos utilizados para filtros. Nestes campos foram filtrados os CID Q00 (AN e malformações similares), Q01 (EN) e Q05 (EB).

Sistema	Descrição	Arquivo	Campo
SIASUS	Individual Bulletin	BIUFaamm.dbc	CIDPRI
SIASUS	Outpatient Production	PAUFaamm.dbc	PA_CIDPRI
SIASUS	HOME CARE	SADUFaamm.dbc	CIDPRI
SIASUS	RAAS – PSICOSSOCIAL	PSUFaamm.dbc	CIDPRI
SIASUS	VARIOUS REPORTS	ADUFaamm.dbc	AP_CIDPRI
SIHSUS	Reduced AIH	RDUFaamm.dbc	DIAG_PR

8.4 APÊNDICE 05: (ARTIGO 02) TABELA ESTIMATIVA DE CASOS E CUSTOS EVITADOS

Estimativa de casos e custo evitados de DTN no período de 2010-2019

Estimativa Casos Evitados <i>nascidos vivos</i>			
Pós-fortificação			
DTN	Nascidos	prevalência pós	DTN
AN	29.157.184	0,16	4.665
EN	29.157.184	0,07	2.041
EB	29.157.184	0,22	6.415
Pré- fortificação			
DTN	Nascidos	prevalência pré	DTN
AN	29.157.184	0,21	6.123
EN	29.157.184	0,08	2.333
EB	29.157.184	0,28	8.164

Casos evitados 10 anos

DTN	Total
AN	1.458
EN	292
EB	1.749
Total	3.499

Estimativa Casos Evitados: <i>todos nascimentos</i>			
Pós-fortificação			
DTN	Nascidos	prevalência pós	DTN
AN	29.469.700	0,26	7.662
EN	29.469.700	0,07	2.063
EB	29.469.700	0,23	6.778
Pré-fortificação			
DTN	Nascidos	Prevalência Pré	DTN
AN	29.469.700	0,42	12.377
EN	29.469.700	0,09	2.652
EB	29.469.700	0,3	8.841

Casos evitados 10 anos

DTN	Total
AN	4.715
EN	589
EB	2.063
Total	7.367

Estimativa Custos evitados: <i>Nascidos Vivos</i>			
DTN	Custo Total APAC +AIH Pós- fortificação	Estimativa Pré- fortificação	Custos evitados
AN	2.003.618,70	2.488.494,42	- 484.875,72
EN	11.942.009,17	13.685.542,50	- 1.743.533,34
EB	78.585.183,29	96.738.360,63	- 18.153.177,34
TOTAL			- 20.381.586,40
Estimativas Custos evitados: <i>todos os Nascimentos</i>			
DTN	CT BPA+AIH Pós- fortificação	Estimativa Pré- fortificação	Custo evitado
AN	2.003.618,70	2.771.004,66	767.385,96
EN	11.942.009,17	13.578.064,42	1.636.055,26
EB	78.585.183,29	97.288.456,91	18.703.273,62
TOTAL			21.106.714,84

8.5 APENDICE 06: (ARTIGO 02) TABELA FREQUÊNCIA DOS PROCEDIMENTOS

Tabela 1: Frequência dos Procedimentos hospitalares (AIH_Principal) por tipo de DTN e faixa etária no período de 2010-2019.

Faixa Etária	Procedimentos Hospitalares	Frequência	(%)
ESPINHA BÍFIDA			
<1	Tratamento Cirúrgico da malformação espinhal	2806	45
	Tratamento Cirúrgico para hidrocefalia (derivação ventricular)	1426	23
	Tratamento clínico da Espinha Bífida	1230	20
	Tratamento clínico das deformidades congênicas do Sistema Osteomuscular	418	7
	Outros	320	5
	Total	6198	100
01-10	Tratamento Clínico da Espinha Bífida	2087	76
	Tratamento Cirúrgico da malformação espinhal	266	10
	Tratamento Cirúrgicos da hidrocefalia (derivação ventricular)	215	8
	Outros	179	7
	Total	2747	100
11-20	Tratamento Clínico da Espinha Bífida	674	76
	Tratamento Cirúrgico da malformação espinhal	107	12
	Tratamento Cirúrgicos da hidrocefalia (derivação ventricular)	81	9
	Outros	28	3
	Total	890	100
21-40	Tratamento Clínico da Espinha Bífida	58	21
	Tratamento Cirúrgicos da hidrocefalia (derivação ventricular)	56	20
	Tratamento Cirúrgicos Fasciotomia de Membros Inferiores	55	20
	Tratamento Cirúrgico da malformação espinhal	38	14
	Tratamento cirúrgico luxação de quadril	36	13
	Outros	34	12
	Total	277	100
41-60	Tratamento Cirúrgicos da hidrocefalia (derivação ventricular)	64	50
	Tratamento Cirúrgicos Fasciotomia de Membros Inferiores	17	13
	Tratamento cirúrgico de luxação do quadril	14	11
	Tratamento Cirúrgico da malformação espinhal	12	9
	Tratamento Clínico da Espinha Bífida	11	9
	Outros	10	8
	Total	128	100
61-80	Tratamento Cirúrgicos da hidrocefalia (derivação ventricular)	58	66
	Tratamento Cirúrgicos Fasciotomia de Membros Inferiores	10	11
	Tratamento cirúrgico de luxação do quadril	9	10
	Tratamento de Urgência Cirúrgico/Médica	6	7
	Outros	5	6
	Total	88	100
>81	Tratamento Cirúrgicos da hidrocefalia (derivação ventricular)	4	36
	Tratamento Cirúrgicos de luxação do quadril	4	36
	Tratamento Cirúrgicos Fasciotomia de Membros Inferiores	2	18
	Outros	1	9

	Total	11	100
ENCEFALOCELE			
<1	Cirurgia para correção da malformação	713	47
	Tratamento Cirúrgico de anomalias congênicas do Sistema nervoso	414	27
	Tratamentos das malformações congênicas do Sistema Osteomuscular	263	17
	Cirurgia craniofacial para anomalia crânio e buco maxilofacial	56	4
	Atendimento de Urgência pediátrica	40	3
	Outros	35	2
	Total	1521	100
1-10	Cirurgia para correção da malformação	68	28
	Tratamento Cirúrgico das anomalias congênicas do Sistema nervoso	57	24
	Tratamentos das malformações congênicas do Sistema Osteomuscular	39	16
	Cirurgia craniofacial para anomalia crânio e buco maxilofacial	30	12
	Atendimento de Urgência pediátrica e cirúrgica	25	10
	Outros	22	9
	Total	241	100
11-20	Tratamento Cirúrgico das anomalias congênicas do Sistema nervoso	22	32
	Tratamentos das malformações congênicas do Sistema Osteomuscular	19	28
	Tratamento odontológico para pacientes com necessidades especiais	10	15
	Cirurgia para correção da malformação espinhal	9	13
	Outros	8	12
	Total	68	100
21-40	Tratamento odontológico para pacientes com necessidades especiais	20	59
	Atendimento de urgência em clínica cirúrgica/médica	5	15
	Tratamento cirúrgico das anomalias congênicas do Sistema nervoso	4	12
	Cirurgia para correção da malformação espinhal	3	9
	Outros	2	6
	Total	34	100
41- 60	Tratamento cirúrgico das anomalias congênicas do Sistema nervoso	12	40
	Tratamento odontológico para pacientes com necessidades especiais	6	20
	Tratamentos das malformações congênicas do Sistema Osteomuscular	5	17
	Cirurgia craniofacial para anomalia crânio e buco maxilofacial	4	13
	Outros	3	10
	Total	30	100
61-80	Tratamento cirúrgico das anomalias congênicas do Sistema Nervoso	2	20
	Tratamentos das malformações congênicas do Sistema Osteomuscular	2	20
	Atendimento de urgência em clínica cirúrgica/médica	2	20
	Tratamento odontológico para pacientes com necessidades especiais	2	20
	Outros	2	20
	Total	10	100
>81	Tratamento cirúrgico das anomalias congênicas do Sistema nervoso	1	100
	Total	1	100
ANENCEFALIA E OUTRAS MALFORMAÇÕES SIMILARES			
<1	Tratamento cirúrgico das anomalias congênicas do Sistema Nervoso	610	69
	Tratamentos das malformações congênicas do Sistema Osteomuscular	211	24
	Atendimento de Urgência pediátrica	38	4
	Outros	26	3
	Total	885	100

Tabela 2. Frequência dos Procedimentos Ambulatoriais (APAC_Principal) por tipo de DTN e faixa etária no período de 2010-2019.

Faixa Etária	Descrição do Procedimento	N	%
ESPINHA BÍFIDA			
<1	Acompanhamento na reabilitação física	8.482	41
	Atendimento Fisioterapêutico nos distúrbios neuro-cinético-funcionais	6.249	30
	Atendimento Fisioterapêutico no pré e pós-operatório	2.364	12
	Exames de imagem	2.000	10
	Órteses Ortopédicas e auxiliar locomoção	700	3
	Consulta com profissionais nível superior na atenção especializada	300	1
	Ajuda de custo para deslocamento/alimentação paciente e acompanhante	250	1
	Outros	204	1
	Total	20.549	100
1-10	Acompanhamento na reabilitação física	137.602	59
	Atendimento Fisioterapêutico nos distúrbios neuro-cinético-funcionais	45.149	19
	Órteses ortopédicas e de auxiliares de locomoção	23.750	10
	Exames de imagem	9.754	4
	Atendimento Fisioterapêutico no pré e pós-operatório	9.632	4
	Outros	9.014	4
Total	234.901	100	
11-20	Acompanhamento na reabilitação física	20.000	36
	Atendimento Fisioterapêutico nos distúrbios neuro-cinético-funcionais	13.000	23
	Órteses ortopédicas e de auxiliares de locomoção	11.000	20
	Exames de imagem	4.100	7
	Atendimento Fisioterapêutico no pré e pós-operatório	3.900	7
	Outros	3.871	7
Total	55.871	100	
21-40	Atendimento Fisioterapêutico no pré e pós-operatório	5.000	26
	Acompanhamento na reabilitação física	4.735	25
	Órteses ortopédicas e de auxiliares de locomoção	4.000	21
	Atendimento Fisioterapêutico nos distúrbios neuro-cinético-funcionais	2.500	13
	Exames de Imagem	1.500	8
	Outros	1.391	7
Total	19.126	100	
41-60	Atendimento Fisioterapêutico no pré e pós-operatório	13.053	73
	Atendimento Fisioterapêutico nos distúrbios neuro-cinético-funcionais	1.719	9
	Acompanhamento na reabilitação física	1.416	8
	Órteses ortopédicas e auxiliar de locomoção	845	5
	Exames de Imagem	611	3
	Outros	485	2
Total	18.000	100	
61-80	Atendimento Fisioterapêutico no pré e pós-operatório	4.802	68
	Atendimento Fisioterapêutico nos distúrbios neuro-cinético-funcionais	862	12
	Acompanhamento na reabilitação física	627	9
	Órteses ortopédicas e auxiliar de locomoção	465	7
	Outros	288	4

		Total	7.044	100
		Atendimento Fisioterapêutico no pré e pós-operatório	242	47
		Atendimento Fisioterapêutico nos distúrbios neuro-cinético-funcionais	155	30
>81		Acompanhamento na reabilitação física	41	8
		Órteses ortopédicas e auxiliar de locomoção	62	12
		Outros	14	3
		Total	514	100
ENECEFALOCELE				
		Atendimento fisioterapêutico nas distúrbios neuro-cinético-funcionais	384	65
<1		Exames de imagem	117	20
		Outros	40	15
		Total	895	100
		Atendimento fisioterapêutico nas distúrbios neuro-cinético-funcionais	3.000	78
1-10		Exames de Imagem	450	12
		Outros	393	10
		Total	3.843	100
		Atendimento fisioterapêutico nas distúrbios neuro-cinético-funcionais	806	78
11-20		Exames de Imagem	168	16
		Outros	59	6
		Total	1.033	100
		Atendimento fisioterapêutico nas distúrbios neuro-cinético-funcionais	976	70
21-40		Exames de Imagem	272	20
		Ajuda de custo deslocamento/alimentação	75	5
		Outros	67	5
		Total	1.390	100
		Atendimento fisioterapêutico nas distúrbios neuro-cinético-funcionais	1.190	73
41-60		Exames de Imagem	388	24
		Outros	49	3
		Total	1.627	100
		Atendimento fisioterapêutico nas distúrbios neuro-cinético-funcionais	491	69
61-80		Exames de Imagem	197	28
		Outros	26	4
		Total	714	100
		Atendimento fisioterapêutico nas distúrbios neuro-cinético-funcionais	114	82
>81		Exames de Imagem	25	18
		Total	139	100
ANENCEFALIA E OUTRAS MALFORMAÇÕES SIMILARES				
		Assistência domiciliar por equipe multiprofissional	120	45
		Atendimento de urgência em atenção especializada	59	22
<1		Exames de Imagem	63	24
		Outros	25	9
		Total	267	100

8.6 APÊNDICE 7: TEMPO MÉDIO DE HOSPITALIZAÇÃO POR TIPO DE DTN E FAIXA ETÁRIA NO PERÍODO DE 2010-2019, BRASIL.

ENCEFALOCELE																								
ANO	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		Total geral		Média	%
Faixa Etária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	AIH	Diárias		
<1	559	4703	633	5060	633	5536	674	5453	734	5628	783	5175	827	4235	827	4235	794	4274	755	4032	7219	48331	6,7	63,20
1	48	454	44	371	54	631	45	754	62	717	60	541	41	456	41	456	50	407	37	404	482	5191	10,8	4,22
2_5	100	1173	137	1333	140	1407	112	1079	115	1129	125	935	92	877	92	877	80	808	68	428	1061	10046	9,5	9,29
6_10	107	959	156	1376	140	1328	96	867	103	835	94	953	79	682	79	682	68	708	70	539	992	8929	9,0	8,68
11_20	87	873	127	1310	123	1129	87	885	106	979	117	955	85	855	85	855	74	1045	57	519	948	9405	9,9	8,30
21_30	18	98	19	147	17	111	32	335	23	111	28	245	35	165	35	165	34	222	42	180	283	1779	6,3	2,48
31_40	7	62	12	46	12	72	11	97	16	122	21	132	17	71	17	71	25	90	22	82	160	845	5,3	1,40
41_50	11	93	5	19	6	57	8	40	12	81	6	35	11	55	11	55	8	27	9	48	87	510	5,9	0,76
51_60	6	51	13	98	9	49	7	37	12	47	9	90	8	93	8	93	5	59	4	25	81	642	7,9	0,71
61_70	8	74	8	34	10	79	6	47	4	26	5	72	9	80	9	80	4	24	4	64	67	580	8,7	0,59
71_80	3	13	4	34	5	26	3	48	4	54	0	0	2	4	2	4	2	33	1	2	26	218	8,4	0,23
>81	1	4	2	23	0	0	3	16	2	20	0	0	3	8	3	8	0	0	2	2	16	81	5,1	0,14
Total																					11422	86557	7,6	100

ANENCEFALIA E ANOMALIAS SIMILARES																								
ANO	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		Total geral		Média	%
Faixa Etária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total Diárias		
<1	65	234	80	341	72	457	68	223	96	452	93	249	117	444	103	364	98	243	93	339	885	3346	3,7	100

ESPINHA BÍFIDA																								
ANO	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		Total geral		Média	%
Faixa Etária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total diária	Total AIH	Total Diárias		
<1	416	3223	447	3292	509	3752	515	4214	609	4130	707	3826	815	4018	733	2934	709	3001	738	2902	6198	35292	5,7	59,8
1	42	382	38	315	66	578	54	662	64	590	66	355	50	556	41	407	48	343	38	361	507	4549	9,0	4,9
2_5	103	1127	139	1249	150	1347	123	1013	137	1044	147	882	86	724	100	799	74	674	83	539	1142	9398	8,2	11,0
6_10	102	910	168	1350	153	1324	96	786	118	824	103	831	77	587	87	648	70	554	67	421	1041	8235	7,9	10,0
11_20	76	641	131	1261	128	1090	95	799	122	956	139	891	99	687	75	551	59	582	51	355	975	7813	8,0	9,4
21_30	13	87	17	142	13	100	30	320	21	106	18	180	22	174	18	130	14	169	23	118	189	1526	8,1	1,8
31_40	6	61	9	33	8	59	10	96	13	115	9	107	11	113	8	47	8	49	10	51	92	731	7,9	0,9
41_50	9	87	5	19	6	57	7	33	12	81	6	35	6	84	6	41	3	18	3	23	63	478	7,6	0,6
51_60	6	51	12	93	7	31	7	37	11	46	7	65	4	36	6	89	2	31	3	24	65	503	7,7	0,6
61_70	9	74	7	33	9	78	5	37	4	26	5	71	4	22	8	72	4	24	3	60	58	497	8,6	0,6
71_80	3	13	4	34	5	26	2	19	4	54	0	0	2	8	1	3	2	33	1	2	24	192	8,0	0,2
>81	1	4	1	20	0	0	2	13	2	20	0	0	0	0	3	8	0	0	2	2	11	67	6,1	0,1
Total																					10365	69281	6,68	100

8.7 APÊNDICE 8: (ARTIGO 02) TABELA DESCRITIVA DE CUSTOS

Tabelas descritivas de custos APAC (principal/secundário) e AIH (principal/secundário)

Encefalocele

ANO	2010				2011				2012				2013				2014				2015			
	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)
<1	9.393,73	0	756.755,90	84.857,53	6.220,59	0	1.147.729,51	54.608,12	6.367,46	0	779.311,25	103.872,81	4.637,05	0	1.122.816,52	249.614,78	9.941,62	0	795.685,15	77.399,58	3.687,55	0	816.474,20	263.850,13
1	6.539,29	0	22.285,56		5.527,12	0	16.695,48	3.992,77	2.894,10	0	9.076,01		4.730,95	0	22.231,85	3.541,93	5.179,87	0	26.435,65		3.687,08	0	38.370,01	809,48
2_5	6.308,66	0	3.791,66	254,22	7.625,71	0	33.641,86	6.089,98	14.324,38	0	38.254,91	29.645,22	8.896,39	0	12.284,00	21.928,05	7.414,16	0	22.290,82		3.240,69	0	10.080,44	26.359,26
6_10	6.308,66	0	9.712,00		6.668,94	0	7.210,26	909,69	6.207,12	0	-		16.543,46	0	21.928,46	3.543,77	4.550,63	0	159.742,37	6.674,58	3.444,76	0	129.123,30	3.712,71
11_20	7.151,95	0	20.941,96	2.997,89	8.689,12	0	3.460,48		6.461,21	0	13.183,41	2.981,01	3.559,39	0	9.448,80	5.696,03	15.788,56	0	9.482,38	467,58	6.361,88	0	61.015,76	
21_30	14.140,30	0	1.117,52		8.398,25	0	809,59		5.391,26	0	563,71		7.045,33	0	523,38	3.017,19	8.971,84	0	68,43		2.549,66	0	2.750,09	4.027,45
31_40	5.897,82	0	546,59		8.672,85	0	513,22	543,59	5.432,03	0	2.136,75		4.395,97	0	192,18		8.798,07	0	430,27		4.123,01	0	242,29	1.892,34
41_50	9.744,82	0	1.317,39		9.759,73	0	-	8.971,01	5.632,35	0	-		7.538,90	0	3.519,33		7.461,82	0	-		4.829,42	0	1.055,08	
51_60	10.140,20	0	-		12.071,52	0	456,49		5.049,87	0	891,58		4.325,29	0	-	264,48	5.444,81	0	449,43		5.824,36	0	-	
61_70	6.406,18	0	-	2.987,38	7.675,12	0	-		2.927,88	0	251,73		2.238,47	0	2.617,53		1.808,50	0	-		1.915,74	0	198,24	225,80
71_80	4.197,17	0	-		3.313,18	0	-	1.526,00	1.215,76	0	-		1.041,64	0	919,74		2.108,33	0	-		1.058,66	0	-	
81	2.041,72	0	-		2.246,37	0	561,08		1.542,04	0	-		1.321,04	0	-	5.539,55	322,70	0	-		143,77	0	-	
Subtotal	88.270,50	0	816.468,59	91.097,02	86.868,51	0	1.211.077,97	76.641,15	63.445,46	0	843.669,34	136.499,05	66.273,90	0	1.196.481,81	293.145,79	77.790,91	0	1.014.584,50	84.541,74	40.866,57	0	1.059.309,40	300.877,18
TOTAL GERAL	88.270,50	0	907.565,61	907.565,61	86.868,51	0	1.287.719,13	76.641,15	63.445,46	0	980.168,39	136.499,05	66.273,90	0	1.489.627,60	293.145,79	77.790,91	0	1.099.126,24	84.541,74	40.866,57	0	1.360.186,59	300.877,18
			995.836,10				1.374.587,63				1.043.613,85				1.555.901,50				1.176.917,15				1.401.053,16	

ANO	2016				2017				2018				2019				Custo Direto de 2010-2019				
	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	CT APAC (1º e 2º)	CT AIH (1ª e 2ª)	APAC (1º e 2º) + AIH(1ª+2ª)	Média 10 anos	
<1	3.152,89	0	857.795,20	196.367,11	2.022,17	0	770.491,66	114.034,45	2.812,02	0	685.993,19	131.194,42	2.660,66	0	713.016,70	109.376,53	50.895,75	9.831.244,75	9.882.140,49	988.214,05	
1	1.049,49	0	75.770,02		1.257,52	0	40.576,76	25.409,80	2.177,67	0	27.572,34	3.652,61	1.930,69	0	5.811,21	10.147,16	34.973,79	332.378,65	367.352,44	36.735,24	
2_5	7.316,95	0	6.122,65	6.501,51	3.070,63	0	8.288,60	5.081,33	6.552,61	0	17.117,11	43.501,60	3.996,94	0	17.015,73	26.658,95	68.747,12	334.907,89	403.655,01	40.365,50	
6_10	7.345,74	0	10.069,44		4.306,29	0	363,96		7.103,48	0	7.666,18	3.270,56	2.324,79	0	25.149,88	5.114,66	64.803,88	394.191,83	458.995,71	45.899,57	
11_20	8.132,72	0	69.655,33	2.751,07	7.500,66	0	25.491,13		4.854,42	0	50.612,93		8.986,20	0	6.930,92	2.676,50	77.486,11	287.793,19	365.279,30	36.527,93	
21_30	5.658,30	0	3.708,38		4.825,10	0	3.044,14		2.978,10	0	1.669,89	5.338,56	1.966,31	0	5.588,10	774,06	61.924,44	33.000,48	94.924,92	9.492,49	
31_40	3.189,49	0	2.849,89		4.336,86	0	769,41	424,58	4.067,79	0	8.241,27	669,19	2.951,32	0	5.110,69		51.865,22	24.562,25	76.427,47	7.642,75	
41_50	3.901,92	0	1.133,26	964,65	3.238,06	0	20.836,21	2.184,29	4.906,24	0	3.324,87	6.083,77	2.717,87	0	18.960,76	637,74	59.731,11	68.988,37	128.719,47	12.871,95	
51_60	2.739,61	0	-	1.188,91	2.305,41	0	579,90		3.308,02	0	18.562,31		2.737,09	0	5.158,39	416,39	53.946,18	27.967,89	81.914,07	8.191,41	
61_70	1.692,08	0	1.021,20	8.134,67	801,23	0	3.376,24		1.977,07	0			1.457,39	0	456,40		28.899,66	19.269,19	48.168,85	4.816,88	
71_80	1.018,91	0	-	481,69	870,25	0	363,96		1.282,14	0			598,52	0			16.704,57	3.291,41	19.995,97	1.999,60	
81	451,92	0	-		110,50	0	-		154,77	0				0				8.334,83	6.100,63	14.435,46	1.443,55
Subtotal	45.650,01	0	1.028.125,37	216.389,61	34.644,68	0	874.181,96	147.134,46	42.174,33	0	820.760,09	193.710,71	32.327,78	0	803.198,78	155.801,99	578.312,65	11.363.696,52	11.942.009,17	1.194.200,92	
TOTAL GERAL	45.650,01	0	1.290.164,99	1.244.514,98	34.644,68	0	1.021.316,42	147.134,46	42.174,33	0	1.014.470,80	193.710,71	32.327,78	0	991.328,55	155.801,99					

Anencefalia

ANO	2010				2011				2012				2013				2014				2015			
Custo Total	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)
<1	1.571,88	0	121.844,21	49.394,11	777,50	0	133.549,48	52.001,72	1.811,06	0	116.072,31	42.137,99	1.271,43	0	83.705,11	21.369,87	1.581,92	0	142.210,23	5.438,58	769,68	0	169.458,91	41.055,41
Subtotal	1.571,88		171.238,32		777,50		185.551,20		1.811,06		158.210,29		1.271,43		105.074,98		1.581,92		147.648,82		769,68		210.514,32	
TOTAL GERAL			172.810,20				186.328,70				160.021,35				106.346,41				149.230,74				211.284,00	

ANO	2016				2017				2018				2019				Custo Direto de 2010-2019			
Custo Total	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	APAC(1º)	APAC(2º)	AIH(1ª)	AIH(2ª)	CT APAC (1º e 2º)	CT AIH (1ª e 2ª)	APAC (1º e 2º) +AIH(1ª+2ª)	Média 10 anos
<1	2.659,35	0	234.610,49	48.714,06	227,28	0	151.403,26	80.153,68	867,84	0	178.944,09	42.343,10	590,14	0	235.304,16	41.779,850	12.128,08	1.991.490,62	2.003.618,70	200.361,87
Subtotal		2.659,35		283.324,55		227,28		231.556,94		867,84		221.287,19		590,14		277.084,01				
TOTAL GERAL			285.983,90				231.784,22				222.155,03				277.674,15					

9 ANEXO 01: (Artigo 01) Carta de Aceite

Date: Sep 29 2021 06:18AM
To: "Viviane Belini Rodrigues" vivianebelini@gmail.com;vivianebr@unb.br
cc: "Everton Nunes da Silva" evertonsilva@unb.br, "Maria Leonor Pacheco Santos" leopac.unb@gmail.com
From: "PLOS ONE" plosone@plos.org
Subject: PONE-D-21-10351R1: Final Decision Being Processed

Cost-effectiveness of mandatory folic acid fortification of flours in prevention of neural tube defects: a systematic review
PONE-D-21-10351R1

Dear Dr. Rodrigues,

We're pleased to inform you that your manuscript has been judged scientifically suitable for publication and will be formally accepted for publication once it meets all outstanding technical requirements.

Within one week, you'll receive an e-mail detailing the required amendments. When these have been addressed, you'll receive a formal acceptance letter and your manuscript will be scheduled for publication.

An invoice for payment will follow shortly after the formal acceptance. To ensure an efficient process, please log into Editorial Manager at <http://www.editorialmanager.com/pone/>, click the 'Update My Information' link at the top of the page, and double check that your user information is up-to-date. If you have any billing related questions, please contact our Author Billing department directly at authorbilling@plos.org.

If your institution or institutions have a press office, please notify them about your upcoming paper to help maximize its impact. If they'll be preparing press materials, please inform our press team as soon as possible -- no later than 48 hours after receiving the formal acceptance. Your manuscript will remain under strict press embargo until 2 pm Eastern Time on the date of publication. For more information, please contact onepress@plos.org.

Kind regards,

Frank Wieringa, M.D., Ph.D.
Academic Editor
PLOS ONE

Additional Editor Comments (optional):

Reviewers' comments:

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. ([Remove my information/details](#)). Please contact the publication office if you have any questions.

9.1 ANEXO 02: (ARTIGO 02) COMPROVANTE DE SUBMISSÃO



Viviane Belini Rodrigues <vivianebelini@gmail.com>

Submission Confirmation for PONE-D-22-18730 - [EMID:0e501063479aebdd]

1 mensagem

PLOS ONE <em@editorialmanager.com>

1 de julho de 2022 19:10

Responder a: PLOS ONE <plosone@plos.org>

Para: Viviane Belini Rodrigues <vivianebelini@gmail.com>

PONE-D-22-18730

Prevented cases of neural tube defects and cost savings after folic acid fortification of flour in Brazil

PLOS ONE

Dear Dr. Rodrigues,

Thank you for submitting your manuscript entitled 'Prevented cases of neural tube defects and cost savings after folic acid fortification of flour in Brazil' to PLOS ONE. Your assigned manuscript number is PONE-D-22-18730.

We will now begin processing your manuscript and may contact you if we require any further information. You will receive an update once your manuscript passes our in-house technical check; you can also check the status of your manuscript by logging into your account at <https://www.editorialmanager.com/pone/>.

If during submission you selected the option for your manuscript to be posted on the bioRxiv preprint server (<http://biorxiv.org>), we will be assessing the manuscript for suitability shortly. If suitable, your preprint will be made publicly available on bioRxiv and you will receive an email confirmation from them when it has posted. Please check your response to this question and email us as soon as possible at plosone@plos.org if it has been answered incorrectly. Further information about our partnership with bioRxiv to facilitate the rapid availability of life sciences research is available at <http://journals.plos.org/plosone/s/preprints>.

If you have any inquiries or other comments regarding this manuscript please contact plosone@plos.org.

Thank you for your support of PLOS ONE.

9.3 ANEXO 03: ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE ECONÔMICA DA FORTIFICAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO EM FARINHAS NA PREVENÇÃO DOS DEFEITOS DO TUBO NEURAL NO BRASIL

Pesquisador: Viviane Belini Rodrigues

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 30650620.0.0000.0030

Instituição Proponente: FACULDADE DE SAÚDE - FS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.192.532

Apresentação do Projeto:

Conforme documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1435965.pdf":

"Resumo:

Trata-se de uma estudo econômico do tipo custo-efetividade da fortificação obrigatória com ácido fólico em farinhas de trigo e milho no âmbito nacional. Objetivo geral: Estimar o custo-efetividade da fortificação com ácido fólico nas farinhas de trigo e de milho (FAFF) na prevenção das doenças do tubo neural (DTNs) nos nascimentos (2000-2014) na perspectiva sociedade. O estudo será dividido em três etapas. 1º Etapa: Painel de Especialistas serão consultados profissionais da saúde como neurocirurgiões, obstetras, fisioterapeutas entre outros para identificar o percurso natural da doença, diagnóstico e o tratamento. Também será realizada entrevistas com questionário semi-estruturado aos representantes nacionais da indústria nacional na moagem de trigo e de milho (ABITRIGO e ABIMILHO) visando identificar as estimativas de custos na produção de farinhas enriquecidas com ácido fólico. 2º Etapa: Serão consultados bancos de dados do Ministério da Saúde (SIM, SINASC, SIH, SIA) para identificar dados epidemiológicos como: (I) prevalência dos casos de DTN; (II) número de internações; (III) número de consultas ambulatoriais; (IV) quantitativo de insumos hospitalares e ambulatoriais utilizados; (V) tipo e número de exames (diagnósticos e rotina); (VI) medicação serão estratificados por tipos de lesão. 3º Etapa: Estimativa dos custos diretos e indiretos (fase de valoração) com a DTN e do processo de fortificação de farinhas pela indústria moageira do país. Serão realizadas consultas nos sites eletrônicos do governo federal

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.192.532

(Compras.Net e SIGTAP) para pesquisar o preço de cada insumo utilizado no cuidado aos portadores do DTN no SUS. Além disso, será estimado o custo de implementação e de manutenção do processo de fortificação de farinhas para as indústrias moageiras. Para isso, será consultado o manual elaborado pela EMBRAPA (2001) contendo orientações como os equipamentos, utensílios laboratoriais, padrões analíticos de qualidade, tipo de mix de nutrientes necessários no processo de enriquecimento da farinha. Análise de dados: o modelo para análise adotado será Cadeia de Markov representando os estados de saúde por tipo de DTNs. As análises serão realizadas no software TreeAge®.

Conforme "Metodologia Proposta":

"1 O grupo populacional alvo serão os nascidos-vivos com DTN e/ou óbitos neonatais por DTN no período de 2000 à 2014.

[...] O estudo será dividido em três etapas. 1º Etapa: Painel de Especialistas serão consultados profissionais da saúde como neurocirurgiões, obstetras, fisioterapeutas (n=5) entre outros para identificar o percurso natural da doença, diagnóstico e o tratamento. A seleção dos profissionais será por Curriculum Lattes dos PPG com linha de pesquisa neste tema ou ainda indicação dos profissionais de saúde. Os especialistas serão convidados a responder um questionário semiestruturado que visa elucidar os insumos diretos e indiretos (processos diagnósticos, cirurgias, exames de rotina, medicação, internações e consultas ambulatoriais necessárias ao tratamento DTN) desde a fase de Pré-natal até à fase adulta. Também será realizada entrevistas com questionário semi-estruturado aos representantes da indústria nacional (n=5) na moagem de trigo e de milho (ABITRIGO e ABIMILHO) visando identificar se os mesmos têm estimativas de custos da produção de farinhas enriquecidas com ácido fólico. 2º Etapa: Serão consultados os bancos de dados do Ministério da Saúde (SIM, SINASC, SIH, SIA) para identificar dados epidemiológicos como: (I) prevalência dos casos de DTN; (II) número de internações; (III) número de consultas ambulatoriais; (IV) quantitativo de insumos hospitalares e ambulatoriais utilizados; (V) tipo e número de exames (diagnósticos e rotina); (VI) medicação serão estratificados por tipos de lesão. 3º Etapa: Estimativa dos custos diretos e indiretos com a DTN e do processo de fortificação de farinhas pela indústria moageira do país. Serão realizadas consultas à sites eletrônicos do governo (Compras.Net e SIGTAP) para pesquisar o preço de cada insumo utilizado no cuidado aos portadores do DTN no SUS. Além disso, será estimado o custo de implementação e de manutenção do processo de fortificação de farinhas para as indústrias moageiras. Para isso, será consultado o manual elaborado pela EMBRAPA (2001) contendo orientações como os

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.192.532

equipamentos, utensílios laboratoriais, padrões analíticos de qualidade, tipo de mix de nutrientes necessários no processo de enriquecimento da farinha."

"Análise dos dados: o modelo para análise adotado será Cadeia de Markov representando os estados de saúde por tipo de DTNs. As análises serão realizadas no software TreeAge®. Na interpretação dos resultados será utilizado o limiar no valor de três vezes o PIB per capita do país, adotandose recomendação da OMS, pois no Brasil não existe um limite de valor aceitável para incorporação de tecnologias³⁰."

Número de participantes de pesquisa que serão abordados: 10, 5 "Representantes Nacional da Ind. moageiras" e 5 "Profissionais de saúde Expert em DTN".

Objetivo da Pesquisa:

"Objetivo Primário:

Estimar a razão incremental de custo-efetividade da fortificação obrigatória com ácido fólico nas farinhas de trigo e de milho (FAFF) na prevenção das doenças do tubo neural (DTNs) nos nascimentos na perspectiva sociedade."

"Objetivo Secundário:

- Identificar os números de casos de DTN em nascidos vivos e natimortos, classificando por tipo de lesão, no período de 2000-2014;- Estimar o custo diretos e indiretos das enfermidades (sanitários, não sanitários e perda da produtividade);- Descrever a efetividade e os custos de implementação e manutenção da estratégia FAFF."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos:

Considerando que a pesquisa apresenta três etapas distintas apresentamos os possíveis riscos para cada etapa: Na 1ª etapa da pesquisa os possíveis riscos aos profissionais de saúde e aos representantes nacionais da indústria moageira de trigo e milho consistem em cansaço em responder aos questionamentos; constrangimento ao referir valores financeiros e quebra de sigilo por vazamento de informações a terceiros Para minimizá-los os instrumentos de coletas serão codificados e os questionários não serão repassados à terceiros e as informações só serão utilizadas para o cumprimento dos objetivos propostos neste projeto. A 2ª e 3ª etapa o possível risco será a exposição de usuários dos serviços públicos de saúde, porém os sistemas eletrônicos do governo federal utilizados neste estudo não permitem identificar o indivíduo somente número

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.192.532

brutos e percentuais (total de internações, total de nascidos vivos por região etc...)."

"Benefícios:

Este tipo de estudo permite ao governo manter e/ou optar por estratégias/políticas de saúde pública economicamente eficientes no combate as DTNs."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de pesquisa de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, UnB, da pesquisadora responsável sob orientação do Profa. Dra. Leonor Maria Pacheco Santos.

O cronograma de execução de atividades informa etapas de "Consulta ao banco de dados do governo" de junho a agosto de 2020 e "Entrevista Especialista e representante Moinho" de setembro a novembro de 2020.

Orçamento no valor total de R\$ 7.972,00 de financiamento próprio, consistindo de materiais de papelaria, Provedor de Internet Custeio, Licença Software Treeage, Notebook Asus 14 e Licença Software Windows pacote Office.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documento acrescentados ao processo e analisados para emissão deste parecer:

1. Informações Básicas do Projeto: "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1435965.pdf", postado em 21/07/2020.
2. Carta de respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado No. 4.152.334: "Carta_Resposta_Pendencia_CEA3.docx", postado em 21/07/2020.
3. Cronograma de execução de atividades: "Cronograma_v2.pdf", postado em 21/07/2020.
4. Projeto Detalhado: "Projeto_CEP_RICE_v2.docx", postado em 21/07/2020.
5. Instrumento de coleta de dados - "APÊNDICE B. Roteiro de entrevista semiestruturado para Representantes (técnicos e/ou gerentes) dos moinhos nacionais de trigo e milho": "APENDICE_B_Entrev_Repr_Moinho.docx", postado em 21/07/2020.
6. Modelo de TCLE - "Aplicação TCLE por telefonema ou vídeo-conferência": "TCLE_Moinhos_Telefon_video.docx", postado em 21/07/2020.
7. Modelo de TCLE - "Aplicação do TCLE por telefone ou vídeo-chamada": "Anexo_TCLE_Prof_saude_Telefon_Video.docx", postado em 21/07/2020.
8. Modelo de TCLE - "Aplicação TCLE por E-mail": "TCLE_Moinhos_Email.docx", postado em 21/07/2020.
9. Modelo de TCLE - "Aplicação TCLE por e-mail": "Anexo_TCLE_Prof_saude_email.docx", postado em 21/07/2020.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.192.532

Recomendações:

Não se aplicam.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado No. 4.152.334:

1. Quanto aos representantes da indústria nacional na moagem de trigo e milho, ABITRIGO e ABIMILHO:

1.1 Solicita-se informar como esses participantes de pesquisa serão recrutados.

RESPOSTA: Informo que devido ausência de resposta da ABITRIGO e ABIMILHO aos e-mails enviados e as tentativas de contato telefônico não atendidos, alterei no desenho do estudo. A seleção dos participantes será como descrito nos documentos "Projeto_CEP_RICE_v2" e PB, a pesquisadora irá realizar busca na internet, a fim de identificar moinhos nacionais (de qualquer região) para convidar os representantes (técnico ou gerentes) da indústria a participar da pesquisa.

Parágrafo grifado em amarelo: "4.2 Desenho do estudo: (...) Também será realizada entrevistas com questionário semi-estruturado aos representantes (técnicos ou gerentes) dos moinhos nacionais de trigo e de milho. A seleção dos moinhos será por pesquisa na internet utilizando a frase "moinhos nacionais de trigo e milho". Após será encaminhado o convite pelos meios de comunicação disponibilizados no site (e-mail e/ou telefonema). O convite realizado por e-mail o TCLE estará anexado, em caso de aceite o representante do moinho (técnico ou gerente) deverá enviar uma via assinada para o e-mail da pesquisadora. Porém, se o convite for realizado por telefonema, o TCLE será lido e gravado (voz) para registrar a concordância ou discordância. A aplicação do questionário poderá ser realizada por telefonema, ou webconferência ou enviado por e-mail, a depender da escolha dos participantes e sua disponibilidade. Este instrumento visa identificar se os mesmos têm estimativas de custos da produção de farinhas enriquecidas com ácido fólico. O critério de exclusão será os moinhos da agricultura familiar, pois estes são dispensado por lei a fortificarem seus produtos."

ANÁLISE: A adequação foi realizada no documento "Projeto_CEP_RICE_v2.docx", postado em 21/07/2020, páginas 6 e 7 de 15, e está adequada. PENDÊNCIA ATENDIDA

1.2 Solicita-se apresentar termo de concordância da ABITRIGO e ABIMILHO para realização da pesquisa.

RESPOSTA: Conforme acima descrito, houve dificuldade de retorno e comunicação com a ABITRIGO e ABIMILHO. A ausência de resposta da ABITRIGO e ABIMILHO aos e-mails enviados e as tentativas

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.192.532

de contato telefônico não atendidos, alterei o desenho do estudo. A seleção dos moinhos será por meio de busca na internet, a fim de identificar moinhos nacionais (de qualquer região) para convidar os representantes (técnico ou gerentes) da indústria a participar da pesquisa. Todos serão contactados para realizar o convite e aqueles que aceitarem participar da pesquisa o TCLE será anexado na PB.

ANÁLISE: Esclarecimento realizado e aceito. PENDÊNCIA ATENDIDA

1.3 A pesquisadora informa que serão realizadas "entrevistas com questionário semi-estruturado aos representantes da indústria nacional na moagem de trigo e de milho (ABITRIGO e ABIMILHO)". Contudo, tal afirmação não está de acordo com o documento "TCLE_ABITIGRO_ABIMILHO_v2.pdf", postado em 02/04/2020, visto esse não informar a realização de entrevistas. Informar se caso as entrevistas ainda sejam previstas, serão realizadas por exemplo via video-chamada. Solicitam-se esclarecimentos e adequação.

RESPOSTA: Esclareço que a forma de aplicação do questionário semiestruturado poderá ser por telefonema, vídeo-chamada ou o envio por e-mail, de acordo com a escolha e disponibilidade do participante. As alterações encontram-se grifados em amarelo nos documentos "Projeto_CEP_RICE_v2" e "Anexo_TCLE_Prof_saude_email" e "Anexo_TCLE_Prof_saude_Telefon_Video"; "TCLE_Moinhos_Email" e "TCLE_Moinhos_telefone_video".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

1.4 As adequações realizadas devido a respostas às pendências 1.1, 1.2 e 1.3 deverão constar também do projeto detalhado e projeto da Plataforma Brasil, e se necessário no modelo de TCLE.

RESPOSTA: As adequações foram realizadas foram grifadas em amarelo nos documentos "Projeto_CEP_RICE_v2" e "Anexo_TCLE_Prof_saude_email" e "Anexo_TCLE_Prof_saude_Telefon_Video"; "TCLE_Moinhos_Email" e "TCLE_Moinhos_telefone_video".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. O cronograma de execução de atividades apresenta-se desatualizado e divergente nos documentos apresentados. Solicita-se atualizá-los e uniformizá-los.

RESPOSTA: Informo que o cronograma foi atualizado e as alterações foram grifados em amarelo bem como uniformizadas.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.192.532

ANÁLISE: Cronogramas dos documentos "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1435965.pdf" e "Cronograma_v2.pdf", postados em 21/07/2020, foram adequados e uniformizados. PENDÊNCIA ATENDIDA

Todas as pendências foram atendidas.

Não há óbices éticos para a realização do presente protocolo de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme Resolução CNS 466/2012, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, e Resolução CNS 510/2016, Art. 28, inc. V, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1435965.pdf	21/07/2020 22:55:07		Aceito
Outros	Carta_Resposta_Pendencia_CEA3.docx	21/07/2020 22:52:53	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
Cronograma	Cronograma_v2.pdf	21/07/2020 22:51:53	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_RICE_v2.docx	21/07/2020 22:27:01	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
Outros	APENDICE_B_Entrev_Repr_Moinho.docx	21/07/2020 22:26:10	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Moinhos_Telefon_video.docx	21/07/2020 22:25:35	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
Outros	Anexo_TCLE_Prof_saude_Telefon_Video.docx	21/07/2020 22:25:14	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Moinhos_Email.docx	21/07/2020 22:23:03	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anexo_TCLE_Prof_saude_email.docx	21/07/2020 22:22:37	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
Parecer Anterior	Carta_Resposta_Pendencia_CEA.pdf	31/05/2020 16:41:01	Viviane Belini Rodrigues	Aceito

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.192.532

Declaração de Pesquisadores	Anexo_Termo_resp_Pesq.pdf	31/05/2020 00:01:20	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_resp_Pesq_Sassinatura.pdf	30/05/2020 23:31:09	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
Outros	Carta_Encami_CEA_fim.pdf	30/05/2020 23:27:14	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
Cronograma	Orc_CEA.pdf	30/05/2020 23:23:06	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
Outros	termo_aceite_FS_Sassinatura.pdf	30/05/2020 23:19:23	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
Outros	Carta_Encam_CEA_Sassinatura.pdf	30/05/2020 23:18:14	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_CEA.pdf	30/05/2020 22:55:25	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
Declaração de concordância	Termo_concord_FS_fim1.pdf	30/05/2020 22:40:58	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
Outros	CL_Viviane.pdf	06/04/2020 21:57:20	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
Outros	CL_orientadora.pdf	06/04/2020 21:56:48	Viviane Belini Rodrigues	Aceito
Outros	APENDICE_A_Roteiro_Prof_saude_v2.pdf	02/04/2020 14:55:43	Viviane Belini Rodrigues	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 04 de Agosto de 2020

Assinado por:
Marie Togashi
(Coordenador(a))

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com