

Ácido fólico 400mcg em associação a
vitamina E 10mg para prevenção de
distúrbios do tubo neural relacionados à
deficiência de ácido fólico em mulheres
que estejam em idade fértil



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

Maio/2018



2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	6
3.	A TECNOLOGIA	8
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	10
5.	BUSCA COMPLEMENTAR REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC	17
A.	DESFECHOS DE EFICÁCIA.....	20
B.	AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA	23
6.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	25
6.1	ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO	26
6.2.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	27
7.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	29
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
9.	RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC.....	30
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
	ANEXO 1	37



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ácido fólico 400 mcg em associação a acetato de dextroalfatocoferol (vitamina E) 10 mg

Indicação: Prevenção periconcepcional de defeitos do tubo neural

Demandante: Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.®

Contexto: Os defeitos do tubo neural são defeitos congênitos severos do sistema nervoso central que se originam durante a embriogênese, entre o 18º e 28º dias após a fertilização. Referem-se à fusão incompleta ou fechamento defeituoso da região mediana dorsal do embrião e podem ser divididos em cranianos e espinhais. Os mais comuns são anencefalia, as encefaloceles e a espinha bífida. As características clínicas associadas a essas deformidades variam bastante, principalmente com relação à severidade. Lesões abertas que afetam o cérebro (anencefalia, craniorraquisquise) são invariavelmente letais antes, no momento ou pouco tempo após o nascimento. As encefaloceles também podem ser letais a depender da extensão do dano cerebral relacionado à protrusão (herniação). Casos de espinha bífida aberta são compatíveis com a sobrevivência após o nascimento, entretanto o comprometimento neurológico resultante do local afetado pode traduzir-se em perda sensorial, incapacidade de andar e incontinência. O tratamento principal para as encefaloceles e para a espinha bífida é o cirúrgico, quando possível. No Brasil a prevalência de todos os defeitos do tubo neural no período de 2005 a 2007 foi de 24,3 por 10.000 nascimentos. Uma importante intervenção médica é a prevenção de defeitos do tubo neural por meio da suplementação periconcepcional com ácido fólico. O Ministério da Saúde por meio do Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) e da Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN) (Portaria nº 1.977, de 12 de setembro de 2014) recomenda em Manual de Condutas Gerais do Programa Nacional de Suplementação de Ferro que a suplementação com ácido fólico deve ser iniciada pelo menos 30 dias antes da data em que se planeja engravidar para a prevenção da ocorrência de defeitos do tubo neural e deve ser mantida durante toda a gestação para a prevenção da anemia.

Pergunta: *“O DTN-Fol® é uma opção eficaz, segura e econômica para a prevenção de defeitos do tubo neural (DTN) associados à deficiência de ácido fólico em mulheres que estejam em idade fértil ou que desejam engravidar em comparação com as opções disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde?”*

Evidências científicas: Atualmente não há estudos nos quais se comparem de forma direta os efeitos da suplementação periconcepcional com ácido fólico isoladamente com os da suplementação com ácido fólico em associação com vitamina E na prevenção de defeitos do tubo neural ou em outros importantes desfechos relacionados à gestação e maternidade. Em revisão sistemática de estudos controlados e randomizados de boa qualidade apontou-se efeito benéfico da utilização preconcepcional de ácido fólico na prevenção de defeitos do tubo neural independentemente da associação desse composto a outras vitaminas e sais minerais. Após a publicação dos estudos controlados randomizados nos quais se demonstra efeito protetor da suplementação com ácido fólico, foram conduzidos vários estudos observacionais e de caso-controle, nos quais, em sua maioria, obtém-se resultados que corroboram os estudos clínicos, observando-se o efeito protetor do ácido fólico tanto proveniente de programas de fortificação



alimentar quanto da suplementação direta. Em revisão sistemática de boa qualidade metodológica não se identificou efeito benéfico da suplementação periconcepcional com vitamina E em importantes desfechos relacionados à gestação, à maternidade e à saúde do feto. Em função da comprovação do efeito protetor do ácido fólico grande quantidade de países, por meio de seus órgãos sanitários, recomendam a suplementação periconcepcional com esse composto. Em nenhum país recomenda-se a suplementação com vitamina E de forma específica

Avaliação econômica: A análise de custo-minimização apresentada pelo demandante não foi considerada adequada para o contexto apresentado porque, de acordo com as evidências avaliadas nesse parecer, não se deve considerar as tecnologias em análises intercambiáveis, não se justificando uma suplementação em nível populacional com vitamina E. Outra questão diz respeito ao preço do ácido fólico isolado utilizado, o preço fábrica da tabela CMED, que é mais alto que o valor praticado de fato no SUS, quando se avaliam registros de compras recentes. O que se observa na prática é que a tecnologia em análise é mais cara que o ácido fólico isolado, não se justificando uma análise de custo-minimização.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Uma possível incorporação da associação entre ácido fólico e vitamina E causaria um aumento de gasto incremental de **R\$ 6.928.122,00** no primeiro ano e um gasto acumulado incremental nos três anos de **R\$ 68.254.800,30**.

Recomendação inicial da CONITEC: A recomendação inicial da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, na 66ª reunião ordinária no dia 10 de maio de 2018, foi por unanimidade não incorporar a associação entre ácido fólico (400 mcg) e vitamina E (10 mg) (DTN-FOL®), entendendo que apesar de ser forte a recomendação da utilização adequada de ácido fólico periconcepcional para a prevenção de defeitos do tubo neural, não há evidências sobre o efeito da utilização periconcepcional da associação entre ácido fólico e vitamina E ou de vitamina E isolada em desfechos relacionados a defeitos do tubo neural. Além disso, uma possível incorporação da referida associação estaria relacionada a um aumento de gastos para o SUS.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Os defeitos do tubo neural são defeitos congênitos severos do sistema nervoso central que se originam durante a embriogênese e como resultado da falha do processo morfogênético de fechamento do tubo neural. A formação do tubo neural compreende etapas de fusão tecidual, na linha média dorsal, que selam ou isolam o neuroepitélio à medida em que é formado entre o 18º e 28º dias após a fertilização. Essas etapas de fechamento não ocorrem de forma contínua ao longo do eixo neural, mas iniciam-se e finalizam-se em regiões específicas. Nos casos em que o fechamento não é completo, o neuroepitélio fica exposto e sujeito a degeneração e déficit neuronal. O tipo e severidade desses defeitos de fechamento variam de acordo com o local afetado (GREENE; COPP, 2014).

Os disrafismos se referem justamente à fusão incompleta ou fechamento defeituoso da região mediana dorsal do embrião e podem ser divididos em cranianos e espinhais, podendo, entretanto, acometer ambos os compartimentos, como na craniorraquisquise (SALOMÃO, POUSA, BELLAS, 2014).

Os disrafismos cranianos (CID-10 Q00 – Q01) incluem anencefalia, que corresponde a 40% de todos os casos de disrafismos, a craniorraquisquise, a iniencefalia e as encefaloceles. A anencefalia resulta da ausência do fechamento do tubo neural em nível craniano, com falha no desenvolvimento do revestimento do crânio, exposição do tecido neural ao líquido amniótico e destruição progressiva com perda de funcionalidade. A craniorraquisquise se refere ao defeito congênito no qual todo o tubo neural permanece aberto, inclusive a parte craniana, causando aborto espontâneo e natimortos. As encefaloceles ou crânios bífidos são protrusões de elementos cranianos através de defeitos de formação do crânio, que podem ser epitelizadas ou não, e conter meninges, líquido cefalorraquidiano e encéfalo em proporções variadas (SALOMÃO, POUSA, BELLAS, 2014). As encefaloceles podem também fazer parte de síndromes como as de Meckel-Gruber e de Joubert (SALIH; MURSHID; SEIDAHMED, 2014)

Os disrafismos espinhais (CID-10 Q05) constituem um grupo heterogêneo de desordens congênitas da espinha e da medula espinhal devidas à má formação de estruturas mesenquimais, ósseas e neurais. Os disrafismos espinhais abertos abrangem defeitos congênitos nos quais o neuroepitélio e estruturas do tecido nervoso estão expostas, sem cobertura de pele. Podem ser classificados em mielomeningocele e mieloccele, que representam 95% desses defeitos, além de hemi mieloccele e hemi mielomeningocele. As regiões anatômicas de maior ocorrência são a lombar e toracolombar, enquanto as cervicais e torácicas ocorrem em menor frequência (SALIH; MURSHID; SEIDAHMED, 2014).

Os disrafismos espinhais fechados são subclassificados naqueles associados ou não a massas subcutâneas. Os primeiros compreendem os lipomas com defeitos da camada dural, lipomielomeningocele e lipomieloccele, meningocele e mielocistocele. Aqueles não associados a



massas subcutâneas abrangem estados disrâficos simples e complexos, que por sua vez ainda são subclassificados em outras deformidades (SALIH; MURSHID; SEIDAHMED, 2014).

As características clínicas associadas a essas deformidades variam bastante, principalmente com relação à severidade. Lesões abertas que afetam o cérebro (anencefalia, craniorraquisque) são invariavelmente letais antes, no momento ou pouco tempo após o nascimento. Cerca de um terço dos fetos com anencefalia também apresenta malformações em outros órgãos, com predominância de malformações do sistema cardiovascular. A iniencefalia costuma se associar à anencefalia, resultando em natimortos. As encefalocelos também podem ser letais a depender da extensão do dano cerebral relacionado à protrusão (herniação). Casos de espinha bífida aberta são compatíveis com a sobrevivência após o nascimento, entretanto o comprometimento neurológico resultante do local afetado pode traduzir-se em perda sensorial, incapacidade de andar e incontinência. Uma condição clínica que geralmente está associada a casos de espinha bífida aberta é a hidrocefalia, em até 80% dos casos. Outras comorbidades comuns são as deformidades vertebrais e as desordens gastrointestinais e geniturinárias. Os casos de lesões espinhais fechadas são menos severos e podem ser assintomáticos, entretanto em alguns casos pode haver comprometimento sensorial e motor dos membros inferiores, além de outros problemas como bexiga neurogênica (COPP; STANIER, GREENE, 2014).

Acredita-se atualmente que os defeitos do tubo neural tenham etiologia multifatorial, com contribuições de fatores genéticos e ambientais. A maioria dos defeitos do tubo neural é esporádica e até 70% das variações na prevalência da doença no mundo são causadas por fatores genéticos. Mulheres com duas ou mais gestações afetadas tem maior risco de outra ocorrência. A prevalência também é maior entre gêmeos do mesmo sexo se comparada à prevalência entre gêmeos de sexos opostos. Aceita-se um padrão multifatorial de herança poligênica ou oligogênica e, nesse contexto, a importância dos fatores ambientais, não genéticos. De fato, nos vertebrados o fechamento do tubo neural é um processo complexo que requer a coordenação de muitos eventos celulares e moleculares e é regulado por mais de 300 genes em mamíferos (COPP; STANIER, GREENE, 2014) (COPP *et al.*, 2017).

A prevalência dos DTN varia bastante no mundo entre os países da América Latina abrangendo valores entre 0,3 a 199,4 casos por 10.000 nascidos vivos no mundo e 0,2 a 9,6 casos por cada 1.000 nascidos vivos na América Latina. No Brasil, dados de registros hospitalares regionais revelaram prevalências para todos os defeitos do tubo neural de 4,51 e 3,80 por 1.000 nascimentos nos períodos de 2003 a 2005 e 2005 a 2007, respectivamente. Entretanto, as prevalências regionais variam amplamente (ROSENTHAL *et al.*, 2014). Em outro estudo a prevalência de todos os defeitos do tubo neural no período de 2005 a 2007 foi de 24,3 por 10.000 nascimentos. Nesse estudo, em avaliação de informações provenientes de 15 dos 35 países do continente americano relatou-se uma prevalência média de 11,5 por 10.000 nascimentos para o continente americano (ZAGANJOR *et al.*, 2017).



2.2. Tratamento recomendado

O diagnóstico de doenças do tubo neural pode ser estabelecido por ultrassonografia gestacional de rotina a partir do primeiro trimestre de gestação. O tratamento principal para as encefalocelos e para os disrafismos espinhais abertos é o cirúrgico, quando possível. O momento ideal para o tratamento cirúrgico, se intrauterino ou após o nascimento, é definido pelas características da lesão, que devem ser corrigidas precocemente quando houver presença de hemorragia, fístula líquórica e exposição do tecido neural. Os principais objetivos são a reparação das barreiras anatômicas e preservação funcional. Nesses casos, são geralmente necessárias múltiplas intervenções cirúrgicas subsequentes para liberação da medula ancorada, para tratar a hidrocefalia e corrigir problemas ortopédicos e urológicos, sendo comum a persistência das comorbidades ao longo da vida dos indivíduos. Os disrafismos espinhais totalmente fechados sem risco de rompimento são tratados de acordo com a apresentação do caso clínico por meio de procedimento cirúrgico tardio, após o nascimento.

Uma importante intervenção médica é a prevenção de defeitos do tubo neural por meio da suplementação periconcepcional com ácido fólico. Atualmente acredita-se que a manutenção de níveis sanguíneos subótimos de folato seja um fator de risco, em mulheres geneticamente suscetíveis, para o desenvolvimento de defeitos do tubo neural. Por esse motivo recomenda-se a suplementação com ácido fólico no período periconcepcional como a principal medida preventiva para evitar o desenvolvimento dessas malformações congênitas.

O Ministério da Saúde por meio do Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) e da Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN) (Portaria nº 1.977, de 12 de setembro de 2014) recomenda em Manual de Condutas Gerais do Programa Nacional de Suplementação de Ferro que se faça a suplementação de ferro e ácido fólico durante a gestação como parte do cuidado no pré-natal para reduzir o risco de baixo peso ao nascer da criança, anemia e deficiência de ferro na gestante. Recomenda também que a suplementação com ácido fólico deve ser iniciada pelo menos 30 dias antes da data em que se planeja engravidar para a prevenção da ocorrência de defeitos do tubo neural e deve ser mantida durante toda a gestação para a prevenção da anemia. Determina que os suplementos de ferro e ácido fólico deverão estar gratuitamente disponíveis nas farmácias das Unidades Básicas de Saúde, em todos os municípios brasileiros. O esquema de administração da suplementação profilática de sulfato ferroso encontra-se no quadro abaixo.



Quadro 1 – Condutas recomendadas pelo Ministério da Saúde para prevenção de defeitos do tubo neural

Público	Conduta*	Periodicidade
Crianças de seis a 24 meses	1 mg de ferro elementar/kg	Diariamente até completar 24 meses
Gestantes	40 mg de ferro elementar e 400 µg de ácido fólico	Diariamente até o final da gestação
Mulheres no pós-parto e pós-aborto	40 mg de ferro elementar	Diariamente até o terceiro mês pós-parto e até o terceiro mês pós-aborto

Fonte: Ministério da Saúde, 2013.

Fonte: Ministério da Saúde, 2013. *Essas condutas estão de acordo com as recomendações oficiais da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2001; 2012); da Sociedade Brasileira de Pediatria (2013), para prevenção e controle da deficiência de ferro, e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (2012), para prevenção da ocorrência de defeitos do tubo neural.



3. A TECNOLOGIA

Tipo: medicamento

Nome dos princípios ativos: Ácido fólico 400 mcg em associação a acetato de dextroalfatocoferol (vitamina E) 10 mg

Nome comercial: DTN-FOL[®]

Forma farmacêutica e apresentação: Cápsula gelatinosa mole em frascos ou blister de alumínio contendo 20, 30, 60 ou 90 cápsulas.

Excipientes: óleo de soja, óleo vegetal hidrogenado, cera branca de abelha, lecitina de soja, butilhidroxitolueno, amarelo crepúsculo, vermelho de ponceau, dióxido de titânio, gelatina, glicerol, metilparabeno, propilparabeno e água purificada.

Via de administração: Oral

Fabricante: Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.[®]

Data da demanda: 21/09/17

Registro na ANVISA: SIM (109740200). VALIDADE: 26/09/2021

Indicação aprovada na ANVISA: indicado para a prevenção de distúrbios do tubo neural relacionados a deficiência de ácido fólico, em mulheres que estejam em idade fértil, especialmente as que desejam engravidar. As mulheres que fazem uso de anticoncepcionais e pararam para programar a gravidez, têm indicação absoluta¹.

Posologia: Recomenda-se a ingestão diária de uma cápsula, contendo 400 microgramas de ácido fólico e 10 miligramas de vitamina E, a todas as mulheres em idade fértil, que tenham vida sexual ativa e que desejam engravidar¹.

Tempo de tratamento: Para uma melhor ação, a ingestão diária deve ser iniciada com 3 meses de antecedência da fecundação. Na prevenção de distúrbios do tubo neural, o consenso mundial recomenda que se administre no mínimo 400 microgramas de ácido fólico diariamente durante todo o período fértil da mulher sexualmente ativa. A medicação deve ser prolongada pelo menos durante o primeiro trimestre da gestação¹.

Contraindicações e precauções: É contraindicado a pacientes com história prévia de sensibilidade ao ácido fólico ou aos componentes da fórmula. A vitamina E, quando utilizada dentro da ingestão diária recomendada (IDR), não apresenta contraindicações. Este medicamento é recomendado para mulheres em idade fértil, nas doses indicadas. Para administração em outras faixas etárias e pacientes idosos, recomenda-se procurar orientação médica. **Este medicamento pode ser usado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista¹.**

¹ Informações constantes na bula do produto submetida pelo fabricante



Eventos adversos: As reações adversas são raras e estão relacionadas a doses mais elevadas. Para o ácido fólico, estão relacionadas a doses acima de 5 mg/dia. Para a vitamina E as reações adversas podem aparecer com doses superiores a 800 UI, o equivalente a 80 vezes a IDR.

Reações comuns (> 1% e < 10%): *Vitamina E*: quando empregada dentro da IDR é bastante segura. Algumas reações adversas podem aparecer, porém com doses superiores a 800 UI, o equivalente a 80 vezes a IDR. Esses sintomas são: náuseas, flatulências, cólicas e diarreia.

Reações raras (> 0,01% e < 0,1%): *Ácido fólico*: as reações adversas são raras e estão relacionadas a doses mais elevadas. Existem relatos na literatura que doses acima de 15 mg/dia podem causar alterações no SNC, ocasionando distúrbios do sono, excitabilidade e irritabilidade. Do mesmo modo, doses acima de 5 mg/dia estão relacionadas com alguns distúrbios gastrointestinais, como náuseas, distensão abdominal e flatulência. Também são descritos alguns casos de reações dermatológicas, como eritema e prurido. Doses elevadas também podem comprometer a absorção intestinal do zinco. ***Vitamina E*:** quando empregada dentro da IDR é bastante segura. Algumas reações adversas podem aparecer, porém com doses superiores a 800 UI, o equivalente a 80 vezes a IDR. Esses sintomas são: visão turva, cefaleia, aumento da glândula mamária, fraqueza e sangramento em pacientes que já tenham diminuição de vitamina K¹.

Quadro 2 – Proposta de preço submetida pelo demandante

APRESENTAÇÕES	Preço proposto para a incorporação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%) (14/03/18)
Ácido fólico 400 mcg e acetato de dextroalfatocoferol 10 mg CAP GEL MOLE CT FR PLAS X 90 ou CAP MOLE CT BL AL PLAS OPC X 90	R\$ 47,74*	R\$ 38,54

* O proponente submeteu proposta de incorporação considerando o preço fábrica (ICMS 18%) do medicamento, maior que o PMVG 18%. O PMVG é o teto de preço para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP (Comunicado nº 6, de 5 de setembro de 2013) ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. O Preço Fábrica é o teto de preço para compra de qualquer medicamento por entes da Administração Pública, quando não aplicável o CAP, como no caso em análise.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandantes: Biolab Sanus Farmacêutica®

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa Biolab Sanus Farmacêutica® sobre eficácia e segurança e outros aspectos relacionados à associação entre ácido fólico na concentração de 400 mcg e acetato de dextroalfatocoferol (vitamina E) 10 mg (DTN-FOL®) para prevenção de defeitos do tubo neural (DTN) associados à deficiência de ácido fólico em mulheres que estejam em idade fértil ou que desejem engravidar visando a subsidiar uma recomendação sobre sua incorporação ao Sistema Único de Saúde.

A empresa apresentou as evidências científicas na forma de parecer técnico-científico (PTC) elaborado segundo orientação metodológica constante em manual do Ministério da Saúde. Utilizou-se a estratégia PICO para definir os elementos que comporiam a pergunta de pesquisa (**Tabela 1**). Dessa forma, formulou-se a seguinte pergunta para orientar uma busca estruturada: *“O DTN-Fol® é uma opção eficaz, segura e econômica para a prevenção de defeitos do tubo neural (DTN) associados à deficiência de ácido fólico em mulheres que estejam em idade fértil ou que desejem engravidar em comparação com as opções disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde?”*. Indicou assim o problema de saúde ao qual se aplica, população de interesse, a tecnologia em avaliação e os comparadores.

Tabela 1 – Descrição dos parâmetros utilizados pelo demandante para construção da pergunta de pesquisa

P – População	Mulheres em idade fértil e/ou mulheres que desejam engravidar (faixa etária de 15 a 39 anos)
I – Intervenção	Ácido fólico 400 mcg + vitamina E 10 mg (DNT-Fol®)
C – Controle	Não intervenção / Ácido fólico 5 mg / Ácido fólico 0,2 mg/mL
O – Outcome (Desfecho)	Distúrbios do tubo neural / incidência de efeitos deletérios associadas à suplementação excessiva

Fonte: processo MS 25000.438017/2017-13

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: *Medline (via Pubmed)*, *Centre for Reviews and Dissemination*, *The Cochrane Library* e *EMBASE*. Segundo o demandante, foram



também conduzidas buscas nos sítios eletrônicos de agências de avaliação de tecnologias e, de forma complementar, buscas manuais em no Google® por referências e resumos de publicações.

Foram elaboradas 11 estratégias de busca (**Quadros 3 e 4**). Não se relata quais estratégias foram utilizadas para cada base de dados consultada. Enquanto que a primeira estratégia (**Quadro 3**) parece mais adequada à pergunta de pesquisa elaborada, é pouco sensível. As outras estratégias elaboradas não estão de acordo com a pergunta de pesquisa, na segunda do quadro 2 inclui-se o termo “*Oligonucleotide Array Sequence Analysis*”, uma técnica utilizada para o sequenciamento ou mapeamento de genes, nas terceira, quarta, quinta e sexta buscas se incluem os termos “*osteoporosis*” e “*osteoarthritis*”; “*autistic disorder*” e “*autism spectrum disorders*”; “*child development disorders*”, “*pervasive/epidemiology*” e “*neoplasms/etiology*”, “*adenoma/epidemiology*”, “*adenocarcinoma/epidemiology**”, “*barrett esophagus/epidemiology**” associados aos termos ácido fólico, metilação de DNA ou epigenômica nutricional. Pela pergunta elaborada se deseja investigar o efeito da associação entre ácido fólico e vitamina E na prevenção de defeitos do tubo neural e não em outras doenças como as citadas ou mesmo sobre a metilação de DNA. Da mesma forma estão em desacordo com a pergunta de pesquisa as estratégias apresentadas no quadro 4. O período de busca foi de 1990 a 2017, não se limitando o idioma.

Quadro 3 – Estratégias de busca utilizadas pelo demandante e número de artigos recuperados

Termos utilizados	Número de artigos encontrados
"Folic acid" AND "birth defects" AND "neural tube defects" OR oral "folate" AND "birth defects" AND "neural tube defects" Filtros: Humans	154 resultados
((Maternal-Fetal Exchange AND Oligonucleotide Array Sequence Analysis AND Folic Acid/administration & dosage* AND Feeding Behavior) OR (DNA (Cytosine-5-)-Methyltransferase/analysis AND Folic Acid/administration & dosage)	3 resultados
((DNA methylation AND maternal folic acid AND genetic/epigenetic susceptibility) OR (DNA methylation AND osteoporosis and osteoarthritis))	10 resultados
((Autistic Disorder/etiology* AND Folic Acid/administration & dosage* AND Risk Factors)) OR (Autism spectrum disorders AND Nutritional risk factors AND Mandated folic acid fortification)	2 resultados
((Child Development Disorders, Pervasive/epidemiology* AND Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders AND Medical Records/statistics & numerical data) OR (Epigenomics* AND Heredity* AND DNA Methylation))	7 resultados
((Neoplasms/etiology AND Folic Acid/adverse effects AND Adenoma/epidemiology)) OR (Adenocarcinoma/epidemiology* AND Barrett Esophagus/epidemiology* AND Esophageal	4 resultados

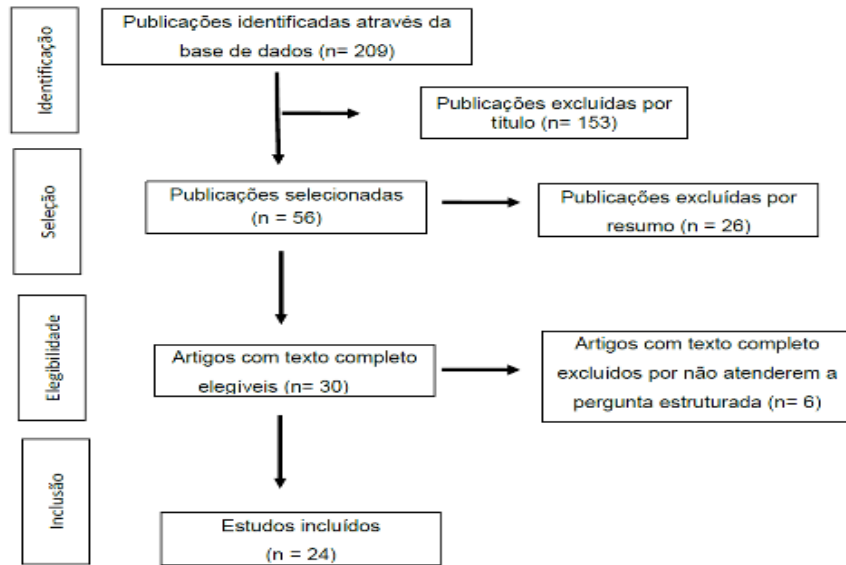
Quadro 4 – Estratégias de busca utilizadas pelo demandante e número de artigos recuperados



((Prenatal Exposure Delayed Effects/genetics* AND Prenatal Nutritional Physiological Phenomena/genetics* AND Nutritional Status*)) OR (Micronutrients/metabolism* AND Maternal-Fetal Relations AND Epigenomics*)	3 resultados
((Colorectal Neoplasms/chemically induced* AND Dietary Supplements*/adverse effects AND Neural Tube Defects/prevention & control*)) OR (Colorectal Neoplasms/epidemiology* AND Neural Tube Defects/prevention & control AND Nationwide fortification)	4 resultados
((Epigenesis, Genetic/physiology AND Glycine/physiology* AND Serine/physiology*)) OR (DNA Methylation/genetics AND Epigenesis, Genetic* AND CpG island shores)) OR (DNA Methylation/drug effects* AND Epigenesis, Genetic/drug effects AND Folic Acid/metabolism)	12 resultados
((Embryonic Development/drug effects* AND Heart Ventricles/drug effects AND Folic Acid/toxicity*)) OR (Congenital Abnormalities/etiology* AND Folic Acid/pharmacology AND methylenetetrahydrofolate reductase)	3 resultados
((Analysis of Variance AND Methylation AND Pregnancy/metabolism*)) OR (Methylenetetrahydrofolate Reductase (NADPH2) AND Neural Tube Defects/enzymology* AND Prevalence)	7 resultados

Foram declarados os seguintes **critérios de inclusão** utilizados na seleção dos estudos incluídos no PTC: *“revisões sistemáticas na literatura relacionadas à tecnologia ou economia, substituindo-as na sua ausência, ou complementando-as, sempre com estudos com robustez metodológica: prospectivos, randomizados, duplo-cego, com rigor amostral e análise estatística adequada. Uma publicação disponível em base de dados interna também foi incluída por atender os critérios estabelecidos para compor o presente documento”*. O **critério de exclusão** utilizado foi a incompatibilidade entre o estudo recuperado e a pergunta estruturada para o presente documento.

O processo de seleção de estudos foi registrado na forma de fluxograma (**Figura 1**). Após a busca nas bases de dados foram recuperados 209 estudos dos quais 30 foram selecionados para leitura integral e, por fim, 24 foram selecionados para inclusão no PTC. Os estudos foram avaliados em relação à qualidade e rigor metodológico segundo metodologia constante nas Diretrizes Metodológicas para a Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde.



Fonte: processo MS

25000.438017/2017-13

Figura 1 – Fluxograma de seleção de estudos elaborado pelo demandante



O demandante incluiu para análise 3 revisões sistemáticas nas quais se avaliaram os efeitos da utilização de ácido fólico de forma isolada ou em associação a outros compostos na prevenção de defeitos do tubo neural (Viswanathan *et al.*, 2017; De-Regil *et al.*, 2015; Wilson *et al.*, 2015). Não foram apresentadas informações sobre a qualidade dessas revisões. Os outros estudos incluídos no PTC, estudos com animais, revisões descritivas, estudos em bioquímica, entre outros, foram apresentados de forma descritiva em uma dissertação teórica sobre possíveis efeitos de ácido fólico e da concentração desse composto em processos de metilação e modificação de material genético.

Uma vez que o objetivo desse parecer é avaliar o efeito de suplementação com ácido fólico e vitamina E na prevenção de defeitos do tubo neural, restringe-se a descrever a seguir somente as revisões sistemáticas de estudos controlados randomizados, que são os instrumentos mais apropriados para avaliar o efeito de medicamentos em doenças ou condições de saúde. Paralelamente avaliou-se a qualidade dessas revisões sistemáticas de acordo com o instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR²)* (Anexo 1).

Viswanathan e colaboradores (2017), em revisão de qualidade metodológica moderada³, incluíram 20 publicações para análise, que se basearam em 8 fontes de informação, a saber, um estudo controlado randomizado húngaro; estudo observacional húngaro; o estudo de *New England*; estudo nacional para a prevenção de defeitos congênitos; o estudo *Slone* sobre defeitos congênitos; estudo de defeitos do tubo neural do Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano (*NICHD*); o programa de monitoramento de defeitos do tubo neural do estado da Califórnia e o projeto de defeitos do tubo neural do Departamento de Saúde do estado do Texas. Assim como já comentado há um estudo clínico controlado randomizado realizado na Hungria entre os anos de 1984 e 1993, além de dois estudos observacionais (observacional húngaro e o estudo de *New England*) e cinco estudos de caso-controle. Em todos os casos foram incluídas mulheres que pretendiam engravidar pela primeira vez ou que tiveram gravidez anterior com fetos saudáveis, excluindo-se os estudos em que se tratava de suplementação para evitar recorrência.

Os autores relatam os resultados dos estudos de forma descritiva e separadamente, por tipo de evidência, relatando primeiro o efeito protetor da suplementação preconcepcional de ácido fólico em relação ao uso de suplementação com minerais quando avaliado em dois grupos obtidos de forma aleatória e que compreendiam um total de 4.704 mulheres em idade fértil na Hungria. No grupo em que se utilizou suplemento com ácido fólico não foram observados nascimentos com defeitos do tubo neural, enquanto naquele que recebeu suplementação com minerais se registraram seis casos (0% vs 0,25%; 25 menos casos por 10.000 [IC 95%, 3 a 47 a menos]; $P = 0,01$; exato de Fischer; Peto Odds Ratio [OR], 0,13 [IC 95% 0,03 a 0,65]). Outro desfecho avaliado nesse estudo clínico foi o efeito de suplementação com ácido fólico no aumento de gestações múltiplas. A utilização do suplemento com ácido fólico não foi diferente

² Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

³ Identificaram-se na revisão sistemática mais de um ponto falho, mas não falhas críticas. É possível que essa revisão seja uma síntese correta, exata dos resultados dos estudos disponíveis e que foram incluídos.



da utilização de suplementos minerais quando se avaliou o número de gestações múltiplas registradas em cada grupo (OR 1,40 (0,89-2,21)).

Foram conduzidos dois estudos observacionais, no primeiro, prospectivo e também conduzido na Hungria, avaliou-se o efeito da suplementação preconcepcional com ácido fólico em 6.112 mulheres em idade fértil para se observar um efeito protetor em relação a defeitos do tubo neural da ordem de 29 casos a menos por cada 10.000 mulheres (IC 95% 9 a 50 a menos; 0% vs.0,91%) (OR 0,11; IC 95% 0,01-0,91).

O segundo estudo observacional foi conduzido na Inglaterra de forma retrospectiva durante o rastreamento para alfa-fetoproteína ou exames de amniocentese em 23.491 mulheres no período gestacional entre a 15ª e 20ª semanas de gravidez. Considerou-se que a mulher foi exposta ao fator protetor caso declarasse a utilização de suplemento contendo ácido fólico pelo menos uma vez por semana, entre a 1ª e 6ª semana após a concepção. O uso de ácido fólico foi relacionado a uma menor chance de gravidez afetada por defeitos do tubo neural (OR 0,27 (IC 95% 0,11 a 0,63; 0,09% vs 0,35%), 26 casos a menos por 10.000 (IC 95% de 4 a 47 casos a menos)).

Em relação aos estudos caso-controle, observaram-se resultados diferentes entre os estudos incluídos na revisão sistemática. A partir do estudo nacional para a prevenção de defeitos congênitos, que se iniciou em 1997, originaram-se duas publicações e em ambas não se demonstrou associação entre a suplementação com ácido fólico e benefícios em relação a nascimentos com defeitos no tubo neural.

O estudo *Slone* sobre defeitos congênitos gerou três publicações, nos anos de 1993, 2001 e 2011. Nas duas primeiras publicações se demonstrou efeito protetor de suplementação diária com ácido fólico na prevenção de defeitos do tubo neural, enquanto que na publicação mais recente o efeito protetor para nascimentos com espinha bífida não foi observado, independentemente da frequência ou concentração da suplementação.

Em duas outras publicações que partiram dos estudos de defeitos do tubo neural do Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano (*NICHD*) e do programa de monitoramento de defeitos do tubo neural do estado da Califórnia foi obtido efeito de proteção quando se avaliou somente as informações do estudo californiano, mas nenhum efeito quando se avaliaram em conjunto informações provenientes de ambos os estudos.

A partir do projeto de defeitos do tubo neural do Departamento de Saúde do estado do Texas nos Estados Unidos publicou-se trabalho no qual não se demonstrou efeito protetor de suplementação com multivitamínicos contendo ácido fólico por períodos de até 3 meses antes da concepção.

Informações sobre possíveis efeitos de diferentes concentrações de ácido fólico, da existência de períodos mais benéficos para que se faça a suplementação em relação ao início da gravidez e o tempo em que deve se manter a suplementação não são conclusivas e provenientes de um estudo observacional e seis estudos de caso controle. Observou-se em um dos estudos um maior efeito protetor associado ao uso diário de ácido fólico em relação à utilização menos frequente.

Dessa forma, nos estudos mais antigos (ECR, estudos observacionais e alguns dos estudos de caso controle) demonstra-se um claro benefício da suplementação de ácido fólico



na proteção contra defeitos do tubo neural. Após a demonstração do efeito protetor de ácido fólico, por questões éticas, não se conduziram mais estudos controlados randomizados a esse respeito e iniciaram-se programas governamentais de suplementação alimentar desse elemento, principalmente em alimentos que contêm farinhas de grãos. Essas características e, de forma mais contundente, o alto risco de viés associado aos estudos de caso controle (viés de lembrança e de averiguação), a raridade do desfecho e, portanto, a dificuldade de se delinear estudos com força estatística adequada, são apontadas como importantes fatores que poderiam influenciar esses resultados.

Na revisão sistemática do grupo de De-Regil publicada em 2015, de alta qualidade metodológica⁴, procura-se esclarecer outras questões, como as relacionadas ao efeito da suplementação de ácido fólico em outros defeitos congênitos, além daqueles do tubo neural, à segurança da suplementação para as mulheres, ao melhor esquema de administração, diário ou semanal e à dose e à forma (5-metiltetrahidrofolato⁵ ou ácido fólico) que melhor atendem aos objetivos da suplementação. Foram incluídos nessa revisão cinco estudos controlados randomizados (n=7.391), dos quais um foi também incluído na revisão de Viswanathan e colaboradores (2017), descrita anteriormente, o estudo conduzido na Hungria (n=4.704). Três dos outros estudos não foram incluídos porque tratavam de prevenção de recorrência e um porque foi conduzido na Índia (n=2.033).

A suplementação diária com ácido fólico (ou folato), isoladamente ou em combinação com outras vitaminas e minerais, que se inicia antes da gravidez e segue até o primeiro trimestre reduz a prevalência de defeitos do tubo neural em comparação com nenhuma intervenção, placebo ou múltiplos micronutrientes sem ácido fólico/folato (RR 0,31, IC 95% 0,17 a 0,58). Quando se avalia apenas os estudos em que se incluíram mulheres com histórico de gravidez anterior com defeitos do tubo neural, matem-se o efeito sumário protetor da suplementação com ácido fólico isoladamente ou em associação com outras vitaminas e minerais (RR 0,34, IC 95% 0,18 a 0,64; n = 1846). Mantém-se também, como avaliado anteriormente, o efeito protetor no estudo no qual foram incluídas apenas mulheres sem histórico de gravidez afetada por defeitos do tubo neural.

Em apenas um estudo a dose de ácido fólico foi inferior a 400 mcg/dia e nesse estudo a suplementação com essa concentração de ácido fólico foi benéfica para o desfecho defeitos do tubo neural, **embora não se tenha obtido significância estatística (RR 0,17, IC 95% 0,01 a 4,21)**. Nos outros estudos em que foram utilizadas doses maiores que 400 mcg o efeito sumário foi protetor (RR 0,32, IC 95% 0,17 a 0,60 n = 6447 nascimentos)⁶.

Quando se avaliou o efeito da suplementação com ácido fólico no risco de nascimentos com lábio leporino, fenda de palato, anomalias cardíacas congênitas e outros defeitos congênitos, não se observou diferenças entre os grupos. Observou-se um efeito benéfico da

⁴ O estudo é uma síntese exata, detalhada e abrangente dos resultados dos estudos disponíveis nos quais a questão de interesse é abordada.

⁵ A maior parte do folato e ácido fólico ingerida na dieta é metabolizada a 5-metiltetrahidrofolato na mucosa intestinal.

⁶ Foram utilizadas doses de 800 mcg em um estudo no qual foram incluídas mulheres sem histórico de gravidez com doença do tubo neural; 2 mg em um estudo e de 4 mg em dois estudos nos quais se incluíram mulheres com histórico de gravidez com doença do tubo neural.



suplementação com ácido fólico em relação à diminuição de abortos espontâneos, embora não estatisticamente significativo (5 estudos; RR 1,10, IC 95% 0,94 a 1,28; n = 7391 nascimentos).

Esse efeito protetor do **ácido fólico ou folato** se mantém para todos os desfechos analisados quando se compararam suplementações com **ácido fólico ou folato** em associação com micronutrientes e suplementações somente com micronutrientes.

Os autores concluem que a suplementação com ácido fólico isoladamente ou em associação a outros micronutrientes previne a incidência e a recorrência de defeitos do tubo neural. De maneira geral, a resposta mantém-se protetora quando se avaliam diferentes doses utilizadas em suplementação contanto que sejam acima de 400 mcg/dia. Mantém-se também a proteção independentemente da associação com micronutrientes. Parece não haver efeito protetor ou negativo da suplementação com ácido fólico de forma isolada ou em associação com outros micronutrientes em relação à incidência de outros defeitos congênitos como lábio leporino, fenda de palato e anormalidade cardíacas. Todos esses estudos foram conduzidos antes do início dos programas de fortificação alimentar com ácido fólico e, portanto, em mulheres que não recebiam suplementação por meio da alimentação.

A revisão do grupo de Wilson (2015), desenvolvida para a Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia do Canadá, parte dos mesmos estudos primários avaliados nas duas revisões descritas acima. O objetivo dessa revisão foi gerar recomendações sobre o uso de ácido fólico (folato) de forma isolada ou com micronutrientes para a prevenção de defeitos do tubo neural e outras anomalias congênitas. Partindo-se da premissa de que a associação entre ácido fólico, micronutrientes e outras vitaminas exercem um efeito protetor na prevenção de defeitos do tubo neural e outras anomalias congênitas, recomenda que se faça a suplementação com 400 mcg diárias de ácido fólico em associação a outros micronutrientes e vitaminas além de dieta rica em ácido fólico/folato em mulheres com baixo risco de gravidez com defeitos congênitos pelo menos 2 a 3 meses antes da concepção, durante a gravidez e até 6 semanas após o parto. Para mulheres consideradas com risco moderado e alto, recomendam-se doses de 1 e 5 mg, respectivamente, até as doze primeiras semanas de gestação e depois a critério médico.

A Secretaria Executiva da CONITEC realizou nova busca com o intuito de atualizar a busca apresentada. Essa nova busca e os resultados provenientes serão apresentados a seguir.

5. BUSCA COMPLEMENTAR REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC

A Secretaria Executiva da CONITEC realizou busca complementar com o objetivo de identificar outros artigos possivelmente relevantes que pudessem contribuir para a avaliação da tecnologia em análise. Nessa busca complementar foram incluídos novos termos para aumentar a sensibilidade e maximizar a possibilidade de se recuperarem mais estudos. Foi elaborada nova estratégia de busca a partir da mesma questão de pesquisa sugerida pelo demandante (**Tabela**



1). Partiu-se, dessa forma, da questão de pesquisa: *“O DTN-Fol® é uma opção eficaz, segura e econômica para a prevenção de defeitos do tubo neural (DTN) associados à deficiência de ácido fólico em mulheres que estejam em idade fértil ou que desejam engravidar em comparação com as opções disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde?”*

Considerando a pergunta de pesquisa, para a elaboração das estratégias de busca foram consultados o tesouro Mesh e revisões sistemáticas para recuperar os descritores mais adequados. As estratégias de busca, as bases nas quais foram utilizadas, as datas nas quais foram conduzidas as buscas e os documentos recuperados são apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Bases e parâmetros utilizados nas buscas conduzidas pelo DGITS

Base	Estratégia de busca	Data da pesquisa e filtros	Documentos recuperados
Pubmed	("Pregnancy"[Mesh] OR "Pregnancy, High-Risk"[Mesh] OR "Pregnancy in Diabetics"[Mesh] OR "Pregnant Women"[Mesh] OR "Female"[Mesh] OR "Folic Acid Deficiency"[Mesh] OR pregnan* OR "pregnant women" OR female* OR wom* OR matern* OR gestation* OR prepregnancy OR pre-pregnancy OR preconcept* OR pre-concept* OR periconcept* OR peri-concept*) AND ("folic acid" OR "vitamin b9" OR "vitamin m" OR "Pteroylglutamic Acid" OR "folvite" OR "folacin" OR "folate" OR "folic acid" OR "5-Me-THF" OR "5-methyltetrahydrofolate" OR "5-methyltetrahydropteroylpentaglutamate" OR "5-methyltetrahydrofolate triglutamate" OR "Prenatal Nutritional Physiological Phenomena"[Mesh] OR "Preconception Care"[Mesh] OR "Folic Acid"[Mesh] OR "Vitamin E"[Mesh] OR "Tocopherols"[Mesh] OR "prenatal vitamin" OR "vitamin supplement" OR Dietary Supplements) AND ("Pregnancy complications" OR "neural tube defects" OR "spina bifida" OR "neural tube damage" OR "neural tube defect*" OR "neural tube disorders" OR Craniorachischisis OR Diastematomyelia OR "Tethered Cord Syndrome" OR "Tethered Cord Syndromes" OR "Tethered Spinal Cord Syndrome" OR "Occult Spinal Dysraphism" OR "Occult Spinal Dysraphisms" OR Iniencephaly OR Iniencephalies OR "Neurenteric Cyst" OR "Neurenteric Cysts" OR Acrania* OR Exencephaly OR Exencephalies OR "Embryonic and Fetal Development"[Mesh] OR "Neural Tube Defects"[Mesh] OR "Neural tube defect, folate-sensitive" [Supplementary Concept] OR "Spina Bifida Cystica"[Mesh] OR "Spina Bifida Occulta"[Mesh] OR "Spinal Dysraphism"[Mesh] OR "Spina Bifida, Folate-Sensitive" [Supplementary Concept] OR "Anencephaly"[Mesh]) AND 2015:2018 [edat] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])	04/2018 / Filtro para data 2015:2018 [edat]/ Filtro para humanos NOT (animals [mh] NOT humans [mh])	7144 sem filtro e 766 com <u>filtros de data e humanos</u>
Embase	('pregnancy'/exp OR 'pregnant woman'/exp OR 'female'/exp OR 'maternity'/exp OR 'prepregnancy'/exp OR 'preconception'/exp OR 'folic acid deficiency'/exp) AND ('folic acid'/exp OR 'vitamin b9'/exp OR 'folic acid derivative'/exp OR '5 methyltetrahydrofolic acid'/exp OR 'alpha tocopherol'/exp OR 'vitamin e therapeutic use'/exp OR 'tocopherol'/exp OR 'prepregnancy care'/exp OR 'vitamin supplementation'/exp) AND ('pregnancy disorder'/exp OR 'pregnancy complication'/exp OR 'neural tube defect'/exp OR 'neural tube closure'/exp OR 'craniorachischisis'/exp OR 'diastematomyelia'/exp OR 'tethered cord syndrome'/exp OR 'occult spinal dysraphism'/exp OR 'iniencephaly'/exp OR 'neurenteric cyst'/exp OR 'acrania'/exp OR 'exencephaly'/exp OR 'prenatal development'/exp OR 'prenatal disorder'/exp OR 'spinal cord disease'/exp OR 'spinal dysraphism'/exp OR 'anencephalus'/exp) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [short survey]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2015-2018]/py	04/2018 / Filtro para data 2015 a 2018 / filtro para humanos / filtro para artigos científicos / filtro para língua português, inglês e espanhol.	957
Cochrane	"neural tube defect" or "neural tube disorder"	Busca em todo o texto	56

Foram recuperados 1779 documentos em busca até abril de 2018.



Os critérios utilizados para a seleção dos estudos foram: (1) estudo clínico; (2) revisão sistemática; (3) estudos observacionais (4) estudos de caso-controle (5) consensos nacionais e internacionais (6) protocolos clínicos. Os documentos foram selecionados de acordo com esses critérios e o processo foi registrado em fluxograma de seleção (**Figura 2**).

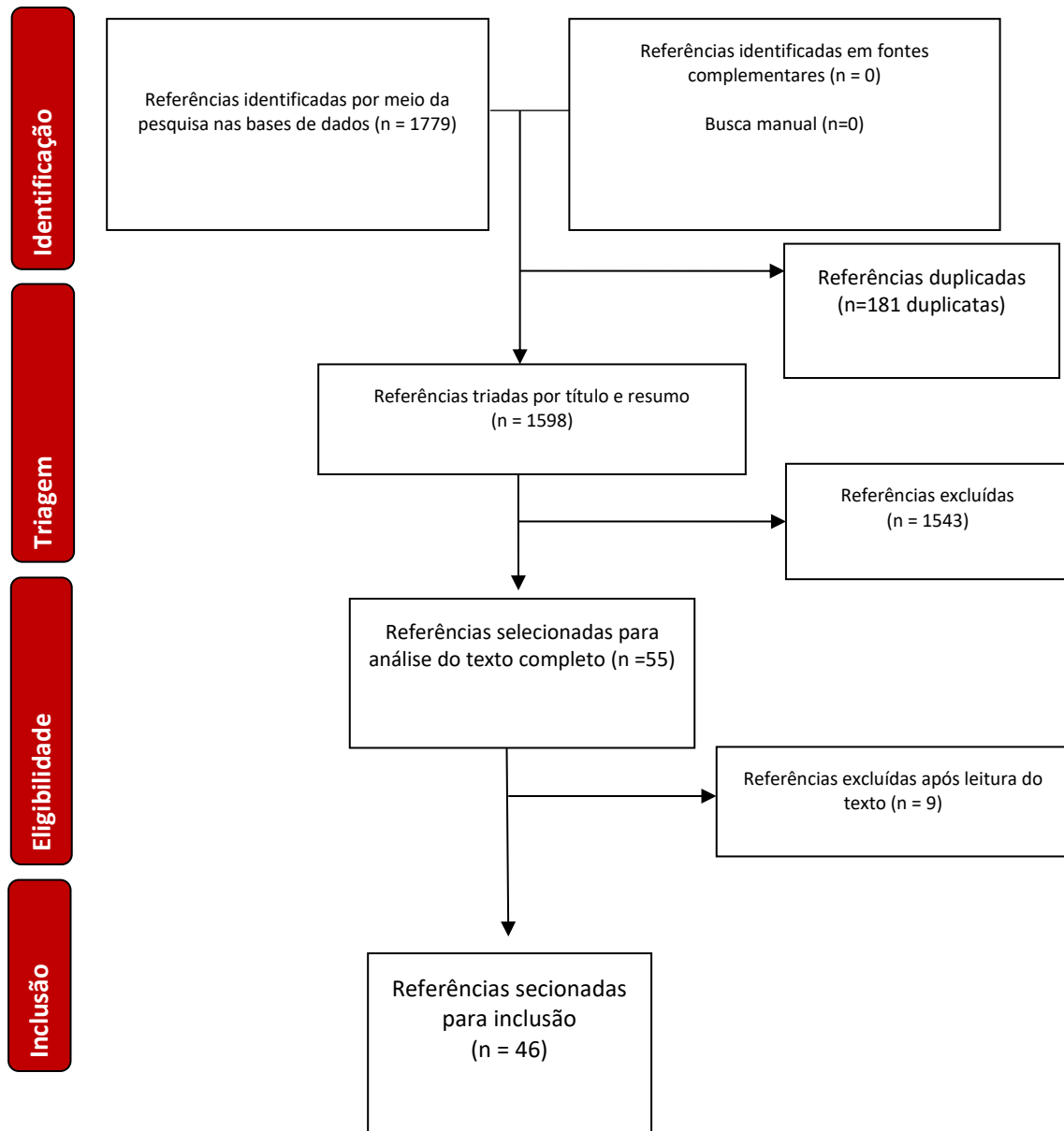


Figura 2 – Fluxograma de seleção de estudos



Entre os estudos avaliados foram selecionados 46 artigos para inclusão na análise, os quais foram sistematizados, quando possível, por desfecho e apresentados a seguir.

A. DESFECHOS DE EFICÁCIA

A.1 Efeito da suplementação periconcepcional com a associação entre ácido fólico 400 mcg e vitamina E 10 mg na incidência de defeitos do tubo neural

Não foram identificados estudos nos quais se avaliassem os efeitos da suplementação periconcepcional ou preconcepcional com a associação entre ácido fólico e vitamina E de forma isolada na incidência de defeitos do tubo neural.

A.2 Efeito da suplementação periconcepcional com ácido fólico na incidência de defeitos do tubo neural

O efeito da suplementação periconcepcional com ácido fólico foi avaliado por meio de revisão sistemática, estudos observacionais, alguns deles estudos em que se avaliam os efeitos de programas governamentais de fortificação alimentar ou de incentivo governamental à suplementação periconcepcional na prevalência de defeitos do tubo neural, e de estudos de caso-controle.

Em revisão sistemática e metanálise em que foram incluídos 179 estudos e metanalisados 123 identificou-se que, quando se avaliaram somente os nascidos vivos, as prevalências de espinha bífida foram menores em áreas geográficas nas quais a fortificação da alimentação com ácido fólico é obrigatória (33,86 por 100.000 nascidos vivos) em relação àquelas em que a suplementação é voluntária (48,35 por 100.000 nascidos vivos). Quando se avaliaram apenas os estudos com nascidos vivos e abortamentos, manteve-se uma menor frequência no número de casos em regiões nas quais há fortificação mandatória (35,22 vs. 52,29 por 100.000 casos) (ATTA *et al.*, 2016).

Observou-se uma diminuição de 28% na prevalência de espinha bífida e anencefalia quando se compararam as prevalências calculadas nos períodos pré-fortificação alimentar mandatória (1995-1996) e pós-fortificação (1999-2011) nos Estados Unidos. Observou-se que a redução foi mais acentuada em regiões nas quais as mulheres participaram de programas pré-natais (35%) e mais baixa onde não havia esses programas (21%) (WILLIAMS *et al.*, 2015). Já em estudo realizado a partir da base de registro de nascimentos EUROCAT e informações provenientes de 18 países europeus (12,5 milhões de nascimentos) nos quais não há fortificação alimentar mandatória identificaram-se as prevalências de defeitos do tubo neural não originários de defeitos cromossômicos no período de 1991 a 2011. A prevalência total para o período foi de



9,1 por 10.000 nascimentos (IC 95% 8,9 a 9,3), variando entre um máximo de 10,1 por 10.000 no período de 1999 a 2003 e um mínimo de 8,5 por 10.000 no período de 2003 a 2007. De maneira geral considerou-se que a prevalência calculada para o ano de 2011 pode ser equiparada à de 1991. Estimou-se que a prevalência aumentou em 4% por ano entre os anos de 1995 e 1999 e decresceu a uma taxa de 3% ao ano entre 1999 e 2003, mantendo-se estável no período posterior (KHOSHNOOD *et al.*, 2015).

Outros estudos observacionais retrospectivos conduzidos principalmente por meio da análise de banco de dados de nascimento com defeitos congênitos identificou-se, em todos os estudos avaliados, diminuição da prevalência de defeitos do tubo neural associada a um efeito protetor do ácido fólico quando se compararam períodos anteriores e posteriores à programas de suplementação alimentar (SARGIOTTO *et al.*, 2015 – n=703.325 nascimentos; YANG, CARMICHAEL, SHAW⁷, 2016 – n=1.366.369 nascimentos; BARBOZA-ARGÜELLO *et al.*, 2015 – n = 1.082; WU *et al.*, 2017; REN *et al.*, 2016 – n=234.225 nascimentos; GROISMAN *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2015), de políticas governamentais de incentivo à suplementação periconcepcional com ácido fólico ou grupos em que houve suplementação com grupos em que não houve (GILDESTAD *et al.*, 2016). Nesse último caso, no estudo de Bergman, Otten e Verheij (2015) identificou-se, além da menor frequência de casos de defeitos do tubo neural, uma menor proporção de casos de espinha bífida cervical e torácica em mulheres que receberam a suplementação adequada. Da mesma forma, identificou-se uma diminuição mais pronunciada de casos de espinha bífida torácica em um estado Norte-Americano quando se compararam as prevalências desses defeitos congênitos em períodos pré e pós fortificação (n=145) (RICE *et al.*, 2018). O nível das lesões tem um impacto na qualidade de vida, de forma que as lesões torácicas causam dificuldade de ambulação e restrição de movimento dos joelhos e tornozelos.

Observou-se também efeito protetor do ácido fólico também em estudo observacional prospectivo conduzido na China no qual grupos de mulheres que recebiam suplementação de ácido fólico por meio de alimento fortificado (farinha) foram acompanhados e comparados com grupos que não recebiam alimento fortificado (China, n=16.648 no grupo intervenção e n=7.037 no grupo controle; OR = 0,283 a 0,337 (ZHENG *et al.*, 2016).

Foram incluídos 05 estudos de caso-controle desenvolvidos em vários países, nos quais, de forma unânime, se demonstrou uma associação entre a suplementação ou concentração plasmática de ácido fólico no período periconcepcional e a frequência de nascimentos com defeitos do tubo neural, de forma que o efeito dessa intervenção foi considerado protetor em todos os casos (Tunísia – n=150 – OR 4,08 – para mulheres com concentração plasmática mais baixa em relação àquelas com concentração mais alta de ácido fólico (NASRI *et al.*, 2015); Japão – n= 2.693 – OR 0,48 a 0,53; (KONDO *et al.*, 2015); China – n=459 – OR 0,17 a 0,43 (GONG *et al.*, 2016); Egito – n=197 – OR 11,71 (MAGED *et al.*, 2015); Bangladesh – n=106 - (uOR = 0,42 IC 95% 0,18 a 0,96).(KANCHERLA *et al.*, 2017);

⁷ Nesse estudo, apesar da prevalência ser menor no período pós-fortificação, identificou-se que houve uma desaceleração na diminuição de casos com DTN. Os autores explicam parcialmente esse resultado atribuindo a desaceleração da diminuição de casos no período pós-fortificação ao aumento da obesidade na população da Califórnia.



Em outros estudos de caso controle não se demonstrou associação entre a concentração plasmática de ácido fólico e a frequência de nascimentos com defeitos do tubo neural, atribuindo-se, em alguns deles a incidência desses defeitos congênitos a outros fatores tais como polimorfismo de genes envolvidos na metabolização de folato (AYDIN *et al.*, 2016; Turquia – n=194 - RR 1,098 IC 95% 0,565 a 2,132 (DEMIR *et al.*, 2015).

Nessa esteira, Bupp e colaboradores (2015) avaliaram em estudo observacional retrospectivo, partindo de base de dados governamental de nascimentos (1992 a 2006), os casos em que, mesmo havendo suplementação adequada com ácido fólico, registram-se nascimentos com defeitos do tubo neural. Um quantitativo de 26,8% dos casos de defeitos do tubo neural foi considerado como falha à suplementação adequada com ácido fólico. Não foram identificadas diferenças entre os defeitos do tubo neural em nascimentos de mães que fizeram suplementação com aquelas que não a fizeram de forma adequada. Os autores identificaram uma alta frequência de nascimentos com aberrações cromossômicas entre aqueles com DTN de mães que fizeram adequada suplementação, observando também que as mães nesse grupo eram mais velhas durante a gravidez. É possível que outros fatores além da adequada suplementação com ácido fólico interfiram de maneira definitiva na incidência de nascimentos com DTN e não sejam preveníveis por meio da ingestão de ácido fólico.

A.3. Efeito da suplementação periconcepcional com vitamina E em desfechos relevantes para a maternidade e defeitos do tubo neural

Em revisão sistemática e metanálise de 2014 de boa qualidade metodológica foram avaliados 21 estudos (22.129 mulheres) sobre os efeitos da suplementação com vitamina E em diferentes desfechos relacionados à maternidade (RUMBOLD *et al.*, 2015). Quando foram analisados os efeitos de suplementação com vitamina E em combinação com outros suplementos (no máximo mais 1, mas não ácido fólico) em relação à placebo ou nenhum controle não foram identificados benefícios em relação ao risco de abortamento (RR 1,17 IC 95% 0,88 a 1,56, nove estudos, 19.023 participantes); morte neonatal (RR 0,81, IC 95% 0,58 a 1,13, nove estudos, 18.617 participantes); mortalidade infantil (RR 3,02, IC 95% 0,12 a 74,12, um estudo, 2.694 participantes); hiperbilirrubinemia neonatal (RR 0,78, IC 95% 0,59 a 1,04, um estudo, 725 participantes); nascimento pré-termo (RR 0,98, IC 95% 0,88 a 1,09, 11 estudos, 20.565 participantes); pré-eclâmpsia (RR 0,91, IC 95% 0,79 a 1,06, 14 estudos, 20.878 participantes); crescimento intrauterino restrito (RR 0,98, IC 95% 0,91 a 1,06, 11 estudos, 20.202 participantes); peso ao nascimento (diferença de médias (MD) 22,17, IC 95% 23,01 a 67,36, 10 estudos, 16.888 participantes). Identificou-se um efeito protetor em relação à descolamento prematuro da placenta (RR 0,64, IC 95% 0,44 a 0,93, sete estudos, 14.922 participantes), mas não em relação à hemorragia anteparto (RR 1,25, IC 95% 0,85 a 1,82, dois estudos, 12.256 participantes) ou à rotura prematura de membranas pré-termo (RR 1,27, IC 95% 0,93 a 1,75, cinco estudos, 1999 participantes). De forma inversa, a suplementação com vitamina E em relação ao placebo ou



não intervenção foi associada a um risco aumentado de rotura prematura de membranas pré-termo (RR 1,77, IC 95% 1,37 a 2,28, dois estudos, 2504 participantes).

No que diz respeito aos desfechos relacionados aos recém-nascidos não foram identificados benefícios da suplementação com vitamina E em relação à placebo ou nenhuma intervenção na idade gestacional (MD 0,15, IC 95% 0,12 a 0,43, sete estudos, 13.783 participantes, $I^2 = 81\%$), risco de sepsis ao nascimento (RR 1,10, IC 95% 0,73 a 1,67, cinco estudos, 13.324 participantes; $I^2 = 40\%$), enterocolite necrosante (RR 0,74, IC 95% 0,36 a 1,55, sete estudos, 18.514 participantes; $I^2 = 45\%$), doença pulmonar crônica ou displasia broncopulmonar (RR 0,69, IC 95% 0,10 a 4,69, três estudos, 3.262 participantes; $I^2 = 57\%$); mal formações congênicas (RR 1,16, IC 95% 0,83 a 1,63, quatro estudos, 5.511 participantes), asfixia (índice de Apgar) (RR 0,73, IC 95% 0,42 a 1,27, três estudos, 3.531 participantes); síndrome do desconforto respiratório (RR 0,98, IC 95% 0,89 a 1,08, oito estudos, 18.574 participantes), hemorragia ou leucomalácia periventricular (RR 0,91, IC 95% 0,58 a 1,42, seis estudos, 17.787 participantes) e retinopatia da prematuridade (RR 1,18, IC 95% 0,72 a 1,93, seis estudos, 18.270 participantes).

Da mesma forma, quando se avaliaram estudos nos quais foram utilizadas suplementações com vitamina E de forma isolada, não foram identificados benefícios relacionados aos desfechos descritos anteriormente. Não foram identificados nessa revisão sistemática estudos nos quais se avaliassem os efeitos da suplementação com vitamina E na incidência de defeitos do tubo neural.

B. AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA

Estudo observacional, prospectivo, em que se avaliou o efeito da concentração plasmática de ácido fólico isoladamente ou em associação a outros micronutrientes e vitaminas na circunferência e crescimento da cabeça em 5866 crianças na Holanda. Os fetos de mulheres que iniciaram a suplementação com ácido fólico antes da concepção, independentemente da associação com outras vitaminas ou nutrientes, apresentaram circunferências de crânio maiores em 20 semanas de gestação que os de mulheres que não fizeram a suplementação ou que a iniciaram durante a gravidez. Além disso, os fetos expostos a concentrações mais altas de folato (até 400 mcg/dia) demonstraram maior crescimento da circunferência do crânio entre o segundo e terceiro trimestres de gravidez (até a 20ª semana), mas não após o nascimento.

Em revisão sistemática em que se incluíram 31 estudos envolvendo 17.771 mulheres identificou-se efeito benéfico da suplementação com ácido fólico periconcepcional no peso de recém-nascidos (diferença de médias 135,75, IC 95% 47,85 a 223,68). Entretanto, não se identificaram efeitos no risco de nascimento antes do tempo (RR 1,01, IC 95% 0,73 a 1,38), aborto ou morte neonatal (RR 1,33, IC 95% 0,96 a 1,85), anemia materna (RR 0,62, IC 95% 0,35 a 1,10) e nos níveis de hemoglobina materna (diferença de médias de -0,03, IC 95% -0,25 a 0,19) (LASSI *et al.*, 2013). Em estudo conduzido no Brasil não se identificou efeito significativo de suplementação com ácido fólico na mortalidade pós alta hospitalar em recém-nascidos com mielomeningocele. No estudo compararam-se as taxas de mortalidade antes e após a obrigatoriedade de suplementação alimentar com ácido fólico no Brasil (SALOMÃO *et al.*, 2016).



Em estudos observacionais publicados posteriormente identificou-se nenhum efeito até a dose de 5 mg por dia (VIOQUE *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2015) ou efeito benéfico (400 mcg dia) no peso dos recém-nascidos (LI *et al.*, 2017 - RR 0,85 IC 95% 0,80 a 0,90).

Em estudo de acompanhamento de participantes de ensaio clínico randomizado conduzido com 2.928 mulheres nas décadas de 60 e 70 no Reino Unido envolvendo o consumo diário de 0,2 a 5 mg dia de ácido fólico, avaliaram-se, por meio de busca em registro governamental, informações registradas entre 1980 e 2013 sobre o estado vital e a mortalidade das participantes. Não foram identificadas associações entre mortalidade por todas as causas, mortalidade por doença cardiovascular, por todos os tipos de câncer ou por câncer de mama com a suplementação de ácido fólico para ambas as concentrações (TAYLOR *et al.*, 2015).

A utilização de ácido fólico periconcepcional, com início antes ou após a gravidez em comparação com a não utilização dessa vitamina não está associada ao aumento de risco de hipertensão gestacional ou de pré-eclâmpsia. Observaram-se efeitos de diminuição de risco, principalmente de pré-eclâmpsia severa, ou nenhum efeito em estudos observacionais ou inquéritos conduzidos em vários países (OCAMPO *et al.*, 2017 – n=2.697; WANG *et al.*, 2015 - n=10.542; MARTINUSSEN *et al.*, 2015 – n=3.647; WEN *et al.*, 2016 – n=7,669 “OaK Birth Cohort”). Em metanálise em que foram avaliados 26 estudos não se identificou efeito de suplementação com ácido fólico em nenhum período antes ou durante a gravidez na incidência de asma infantil (RR=1,04 IC 95% 0,94 a 1,16), de chiado (RR=1,05 IC 95% 0,95 a 1,15) ou de outras doenças alérgicas (RR=1,15 IC 95% 0,91 a 1,45) (WANG *et al.*, 2015).

Avaliou-se também em dois estudos, um de caso controle e outro observacional retrospectivo os efeitos da suplementação com ácido fólico na incidência de asma infantil. No estudo de caso controle não foi possível identificar relação entre a suplementação periconcepcional com ácido fólico nas doses preconizadas e a incidência de asma (YANG *et al.*, 2015, n=362; OR = 0,72, IC 95% 0,37 a 1,39), mas no estudo observacional identificou-se uma chance pouco maior de crianças nascidas de mães que fizeram suplementação com ácido fólico de desenvolverem asma (VEERANKI *et al.*, 2015, n=104.428 registros, OR 1,2 IC 95% 1,1 a 1,3).

Em revisão sistemática na qual foram avaliados 22 estudos entre ensaios controlados randomizados, estudos observacionais e de caso controle foi identificado efeito protetor da suplementação com ácido fólico em 15 deles quando se avaliaram as incidências de autismo e deficiências no desenvolvimento neurológico. Em outros 6 estudos não se identificaram resultados com significância estatística em relação a um possível efeito de ácido fólico em desfechos como a incidência de espectro autista, autismo, deficiência no desenvolvimento, cognição, desenvolvimento neurológico, problemas emocionais e de comportamento (GAO *et al.*, 2016).

RECOMENDAÇÕES CONSTANTES EM PROTOCOLOS E CONSENSOS INTERNACIONAIS

Cawley e colaboradores (2016) avaliaram 35 protocolos provenientes de 20 países europeus em que se trata da suplementação periconcepcional com ácido fólico. Na maioria dos protocolos



não há recomendações explícitas sobre o melhor período para se iniciar a suplementação ou mesmo o tempo em que a suplementação deve ser mantida. Na maioria dos protocolos recomenda-se que a suplementação seja realizada no período periconcepcional ou quando se planeja uma gravidez. Em cinco deles há recomendação para que se inicie a suplementação pelo menos quatro semanas antes da concepção. Em poucos deles recomenda-se que a suplementação dure pelo menos 12 semanas após a gravidez. Na maioria há recomendações para que todas as mulheres que planejam uma gravidez façam a suplementação, enquanto em três deles recomenda-se o suplemento para todas as mulheres em idade fértil. Preconiza-se a suplementação com doses maiores que 400 mcg (4 a 5 mg) para mulheres com gravidez anterior afetada por defeitos do tubo neural em 15 dos 20 países, enquanto, para a maioria dos países, não há necessidade de doses maiores nos casos de obesidade, diabetes mellitus ou epilepsia. Em todos os protocolos preconiza-se que a dose utilizada na população em geral seja de 400 mcg dia, citando-se que, em estudo finalizado após a publicação da maioria desses protocolos, identificou-se que a faixa de concentração de folato nas hemácias associada à proteção é de 906 a 1000 nmol/L, o que se atinge com suplementação por pelo menos 12 semanas com 400 mcg.

Recomendação do governo Norte-Americano (*US Preventive Services Task Force* e do *Center for Disease Control* (CDC)) é pela suplementação para todas as mulheres em idade fértil de 15 a 49 anos com doses diárias de 400 mcg a 800 mcg. Recomenda-se que se ofereça esse serviço à população porque há uma alta confiança de que o resultado é favorável (MMWR, 2017; BIBBINS-DOMINGO *et al.*, 2017; CAMPOS-OUTCALT, 2017). Na mesma linha o Colégio Norte-Americano de Ginecologia e Obstetrícia recomenda que todas as mulheres em idade fértil façam a suplementação com 400 mcg de ácido fólico diariamente, que deve começar pelo menos um mês antes da concepção e durar pelas primeiras doze semanas de gravidez. Recomendam ainda que mulheres consideradas de alto risco devem receber doses mais altas do suplemento (4 mg/dia) por tempo mais prolongado (3 meses antes da concepção) (ACOG, 2017).

No Canadá preconiza-se a suplementação com 400 mcg diários de ácido fólico para todas as mulheres em idade fértil com início pelo menos 3 meses antes da gravidez e com 1 a 4 mg para mulheres que pertençam a categorias de risco moderado ou severo para gravidez com defeitos do tubo neural. Não há recomendações específicas para suplementação com vitamina E no período periconcepcional (O'CONNOR *et al.*, 2016).

Gomes, Lopes e Pinto (2015) sintetizaram as recomendações de órgãos oficiais de saúde de 36 países, inclusive do Brasil, e também da Organização Mundial de Saúde (OMS) a respeito da suplementação com ácido fólico no período periconcepcional. Órgãos oficiais de saúde de todos os países e a OMS preconizam a suplementação com ácido fólico no período periconcepcional, dos quais cerca de 80% recomendam que seja feita, em mulheres com baixo risco, na dose de 400 mcg por dia. A maioria recomenda doses mais altas (4 a 5 mg/dia) para mulheres com risco moderado ou alto para nascimentos com DTN. Não há recomendações sobre suplementação ou fortificação de alimentos com vitamina E.

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA



6.1 ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização, partindo da premissa de que não há diferença entre a eficácia e segurança de ácido fólico isolado ou em associação com vitamina E. Nesse sentido é necessário considerar que em nenhum país do mundo se recomenda a associação entre ácido fólico e vitamina E para suplementação periconcepcional. Em revisão sistemática de boa qualidade descrita nesse parecer não se demonstra nenhum efeito da suplementação periconcepcional com vitamina E em importantes desfechos relacionados à maternidade, tanto relacionados às mulheres quanto aos fetos e recém-nascidos. Dessa forma, não há motivos para que se recomende como política pública que atingirá grande número de mulheres a suplementação com vitamina E, considerando, nessa possibilidade, a associação medicamentosa idêntica ao ácido fólico isolado. Além disso, o demandante utilizou o preço fábrica com ICMS de 18% (R\$ 8,44) como valor de aquisição da solução oral de ácido fólico (0,2 mg/mL – frasco com 30 mL) considerada como comparador já incorporado ao SUS. Entretanto, por se tratar de análise na perspectiva do SUS o preço deveria ser aquele praticado nesse sistema de saúde, recuperado em bases de registro de preços (Bando de Preços em Saúde e SIASG). Em consulta a essas bases observa-se que a média ponderada dos registros de preços de compras para o frasco de 30 mL (solução oral 0,2 mg/mL) de ácido fólico na base SIASG é de R\$ 5,15. Não foram encontrados registros de compras para a associação entre ácido fólico e acetato de dextroalfatocoferol nesses bancos de dados.

Utilizando o preço recuperado no SIASG (R\$ 5,15 pelo frasco com 30 mL) e considerando uma utilização de ácido fólico para cada mulher por 120 dias, obtem-se um valor final de R\$ 41,20 por mulher (consumo de 8 frascos). Para a suplementação com a combinação entre ácido fólico e dextroalfatocoferol (vitamina E) serão gastos, pela proposta do demandante R\$ 63,65, o que gera um custo maior para cada mulher de R\$ 22,45, diferentemente da análise apresentada pelo demandante (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Análise de custos apresentada pelo demandante.

CENÁRIO	APRESENTAÇÃO	PREÇO CMED PF ICMS 18%	CUSTO TRATAMENTO (120 DIAS)
DTN-FOL®	90 cápsulas	47,74	R\$63,65
ÁCIDO FÓLICO 200 MCG/ML	30 ml	8,44	R\$67,52

A análise de custos apresentou uma economia de R\$3,87 por paciente com a aquisição da nova tecnologia DTN-Fol® em relação à opção disponível no SUS.



Dessa forma, feitas as correções necessárias conclui-se que se pagaria mais para a aquisição de um produto que não oferece nenhum benefício **adicional** para prevenção de defeitos do tubo neural, ou outros benefícios relacionados a importantes desfechos da gravidez, parto e saúde do feto ou neonatal.

6.2. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário com horizonte temporal de 3 anos, projetando uma incorporação gradual de DTN-foI® em substituição de ácido fólico. Pela projeção, no ano de 2018 50% da população elegível utilizaria DTN-foI® e 50% utilizaria ácido fólico e nos anos subsequentes haveria acréscimos de 25% no consumo de DTN-foI® para se atingir 100% de consumo no ano de 2020. A população elegível foi calculada a partir de informação do Sistema de Informação de Atenção Básica (SIAB), utilizado para consultar o número de pacientes do sexo feminino que fizeram acompanhamento da gravidez no SUS em 2015. A projeção de crescimento da população elegível foi extraída da projeção de crescimento populacional do IBGE (período de 2015 a 2020) (**Quadro 5**).

Quadro 5 – Projeção da população elegível para receber o medicamento no período de 2015 a 2020.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
% de Cresc. População	–	0,36%	0,23%	0,09%	-0,06%	-0,21%
Projeção SIAB	603.638	605.796	607.178	607.730	607.385	606.128

Os cálculos dos gastos com a prevenção por mulher partiram das mesmas premissas de tempo de utilização, posologia recomendada e preços apresentados na análise de custo-minimização (**item 6.1**). Dessa forma foram calculados os valores por mulher por dia de R\$ 0,56 para o ácido fólico isolado e de R\$ 0,53 para a associação (**Tabela 4**).



Tabela 4 – Cálculo do custo para prevenção por mulher por dia

Medicamento	Cenário	
	Referência	Alternativo
Ácido Fólico	Ácido Fólico	DTN-Fol®
Apresentação	Frasco de 30 ml	90 Cápsulas
Concentração	0,2 mg/ ml	0,4 mg
Posologia	2 ml ao dia	1 cápsula ao dia
Preço Apresentação*	R\$ 8,44	R\$ 47,74
Preço Tratamento Diário	R\$ 0,56	R\$ 0,53
Planejada (120 dias)	R\$ 67,52	R\$ 63,65

*Fonte: CMED, 2017.

Aqui mais uma vez reitera-se que o preço do ácido fólico deve ser aquele praticado no SUS, que segundo consulta na base SIASG, é de R\$ 5,15 (média ponderada) para frasco de 30 mL. Considerando esse valor, o preço da prevenção diário seria de R\$ 0,34 para suplementação com 400 mcg de ácido fólico isolado.

Com a população elegível definida e os custos das intervenções, o demandante apresenta a projeção de impacto orçamentário para os anos de 2018 a 2020 derivado de uma possível incorporação de DTN-foi® ao SUS (**Tabela 5**). Pelo cálculo do demandante a incorporação geraria uma economia de R\$ 1.174.944 no primeiro ano e de R\$ 5.411.509 nos três primeiros anos de incorporação.

Tabela 5 – Projeção de impacto orçamentário para uma possível incorporação de DTN-foi® ao SUS no período de 2018 a 2020.

Ano	DTN-Fol®		Cenário Referência		Total (R\$)	Economia* (R\$)	%
	Market share	R\$	Market share	R\$			
2018	50%	19.342.011	50%	20.516.955	39.858.966	-1.174.944	-2,9%
2019	75%	28.996.553	25%	10.252.656	39.249.210	-1.784.700	-4,3%
2020	100%	38.582.045	0%	-	38.582.045	-2.451.864	-5,7%
Total	-	86.920.609	-	30.769.611	117.690.221	-5.411.509	-4,3%

*Fórmula para cálculo da economia (DTN-Fol® X Market Share – Cenário Referência X Market) – Cenário Referência 100%.

Considerando o mesmo raciocínio, mas substituindo o valor da prevenção diária com ácido fólico por R\$ 0,34, teremos um aumento de gasto incremental de **R\$ 6.928.122,00** no primeiro ano e um gasto acumulado incremental nos três anos de **R\$ 68.254.800,30**.



Em análise de sensibilidade univariada o demandante considerou o custo de aquisição das tecnologias como uma variável que poderia ter efeito sobre o resultado da análise de impacto orçamentário. Considerou-se uma faixa de valores para o ácido fólico entre R\$ 5,91 e R\$ 10,13, entretanto, segundo os autores, essa variação não alterou os resultados da análise, mantendo-se a economia pela aquisição do DTN-foI® em qualquer cenário.

7. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis®, a fim de localizar medicamentos potenciais para a prevenção de distúrbios do tubo neural relacionados à deficiência de ácido fólico em mulheres em idade fértil, especialmente as que desejam engravidar. Utilizaram-se os termos “spina bifida”; “spina bífida aberta”, “spina bifida; thoracolumbar”; “spina bifida OR “neural tube defect”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Assim, as pesquisas apontaram não haver medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com a tecnologia avaliada no relatório, bem como os de medicamentos já incorporados no SUS para a prevenção de distúrbios neurais.

Assim, as pesquisas apontaram não haver medicamentos no horizonte tecnológico considerado nesta análise para a prevenção de distúrbios do tubo neural relacionados à deficiência de ácido fólico em mulheres.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente não há estudos nos quais se comparem de forma direta os efeitos da suplementação preconcepcional com ácido fólico isoladamente com os da suplementação com ácido fólico em associação com vitamina E na prevenção de defeitos do tubo neural ou em outros importantes desfechos relacionados à gestação e maternidade. Em revisão sistemática de estudos controlados e randomizados de boa qualidade apontou-se efeito benéfico da utilização preconcepcional de ácido fólico na prevenção de defeitos do tubo neural independentemente da associação desse composto a outras vitaminas e sais minerais. Após a publicação dos estudos controlados randomizados nos quais se demonstra efeito protetor da suplementação com ácido fólico, foram conduzidos vários estudos observacionais e de caso-controle, nos quais, em sua maioria, obtém-se resultados que corroboram os estudos clínicos, observando-se o efeito protetor do ácido fólico tanto proveniente de programas de fortificação alimentar quanto da



suplementação direta. Em revisão sistemática de boa qualidade metodológica não se identificou efeito benéfico da suplementação periconcepcional com vitamina E em importantes desfechos relacionados à gestação, à maternidade e à saúde do feto. Em função da comprovação do efeito protetor do ácido fólico grande quantidade de países, por meio de seus órgãos sanitários, recomendam a suplementação periconcepcional com esse composto. Em nenhum país recomenda-se a suplementação com vitamina E de forma específica. Uma possível incorporação da associação entre ácido fólico e vitamina E causaria um aumento de gasto incremental de **R\$ 6.928.122,00** no primeiro ano e um gasto acumulado incremental nos três anos de **R\$ 68.254.800,30**.

9. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

A recomendação inicial da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, na 66ª reunião ordinária no dia 10 de maio de 2018, foi por unanimidade não incorporar a associação entre ácido fólico (400 mcg) e vitamina E (10 mg) (DTN-FOL®), entendendo que apesar de ser forte a recomendação da utilização adequada de ácido fólico periconcepcional para a prevenção de defeitos do tubo neural, não há evidências sobre o efeito da utilização periconcepcional da associação entre ácido fólico e vitamina E ou de vitamina E isolada em desfechos relacionados a defeitos do tubo neural. Além disso, uma possível incorporação da referida associação estaria relacionada a um aumento de gastos para o SUS.



10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOG. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 187: Neural Tube Defects. **Obstet. Gynecol.** Volume 130, Número 6, páginas e279-e290, dezembro de 2017.

ATTA, C. A. ; FIEST, K. M. ; FROLKIS, A. D. ; JETTE, N. ; PRINGSHEIM, T. ; ST GERMAINE-SMITH, C. ; RAJAPAKSE, T. ; KAPLAN, G. G. ; METCALFE, A. Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Am. J. Public Health.** Volume 106, número 1, páginas e24-34, janeiro, 2016.

AYDIN, H. ; ARISOY, R. ; KARAMAN, A. ; ERDOĞDU, E. ; ÇETINKAYA, A. ; B GEÇKINLI, B. ; ŞİMŞEK, H. ; DEMIRCI, O. Evaluation of maternal serum folate, vitamin b12, and homocysteine levels and factor V leiden, factor II g.20210G>A, and MTHFR variations in prenatally diagnosed neural tube defects. **Turk. J. Med. Sci.** Volume 46, número 2, páginas 489-94, fevereiro, 2016.

BARBOZA-ARGÜELLO, M. DE L. ; UMAÑA-SOLÍS, L. M. ; AZOFEIFA, A. ; VALENCIA, D. ; FLORES, A. L. ; RODRÍGUEZ-AGUILAR, S. ; ALFARO-CALVO, T. ; MULINARE, J. Neural tube defects in Costa Rica, 1987-2012: origins and development of birth defect surveillance and folic acid fortification. **Matern. Child Health J.** Volume 19, número 3, páginas 583-90, março, 2015.

BERGMAN, J. E. ; OTTEN, E. ; VERHEIJ, J. B. ; DE WALLE, H. E. Folic acid supplementation influences the distribution of neural tube defect subtypes: A registry-based study. **Reprod. Toxicol.** Volume 59, páginas 96-100, janeiro, 2016.

BIBBINS-DOMINGO, K. ; GROSSMAN, D. C. ; CURRY, S. J. ; DAVIDSON, K. W. ; EPLING, J. W. JR ; GARCÍA, F. A. ; KEMPER, A. R. ; KRIST, A. H. ; KURTH, A. E. ; LANDEFELD, C. S. ; MANGIONE, C. M. ; PHILLIPS, W. R. ; PHIPPS, M. G. ; PIGNONE, M. P. ; SILVERSTEIN, M. ; TSENG, C. W. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **JAMA.** Volume 317, número 2, páginas 183-189, janeiro, 2017.

BUPP, C. P. ; SARASUA, S. M. ; DEAN, J. H. ; STEVENSON, R. E. When folic acid fails: Insights from 20 years of neural tube defect surveillance in South Carolina. **Am. J. Med. Genet. A.** Volume 167A, número 10, páginas 2244-50, outubro, 2015.

CAMPOS-OUTCALT, D. USPSTF recommendations: A 2017 roundup. **J. Fam. Pract.** Volume 66, número 5, páginas 310-314, maio, 2017.

CAWLEY, S. ; MULLANEY, L. ; MCKEATING, A. ; FARREN, M. ; MCCARTNEY, D. ; TURNER, M. J. A review of European guidelines on periconceptional folic acid supplementation. **Eur. J. Clin. Nutr.** Volume 70, Número 2, fevereiro, páginas 143-54, 2016.

CHEN, L. W. ; LIM, A. L. ; COLEGA, M. ; TINT, M. T. ; ARIS, I. M. ; TAN, C. S. ; CHONG, Y. S. ; GLUCKMAN, P. D. ; GODFREY, K. M. ; KWEK, K. ; SAW, S. M. ; YAP, F. ; LEE, Y. S. ; CHONG, M. F. ; VAN DAM, R. M. Maternal folate status, but not that of vitamins B-12 or B-6, is associated with



gestational age and preterm birth risk in a multiethnic Asian population. **J. Nutr.** Volume 145, número 1, páginas 113-20, janeiro, 2015.

COPP, A. J. ; NIKOLOPOULOU, E. ; GALEA, G. L. ; ROLO, A. ; GREENE, N. D. Neural tube closure: cellular, molecular and biomechanical mechanisms. **Development.** Volume 144, número 4, páginas 552-566, fevereiro, 2017.

COPP, A. J. ; STANIER, P. ; GREENE, N. D. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. **Lancet Neurol.** Volume 12, número 8, páginas 799-810, agosto, 2013.

DE OCAMPO, M. P. G. ; ARANETA, M. R. G. ; MACERA, C. A. ; ALCARAZ, J. E. ; MOORE, T. R. ; CHAMBERS, C. D. Folic acid supplement use and the risk of gestational hypertension and preeclampsia. **Women Birth.** Volume 31, número 2, páginas e77-e83, abril, 2018.

DEMIR, N. ; PEKER, E. ; TUNCER, O. , USTYOL, L. , BALAHOROGLU, R. , KABA, S. , KARAMAN, K. The levels of vitamin B12, folate and homocysteine in mothers and their babies with neural tube defects. **J. Matern. Fetal Neonatal Med.** Volume 29, número 18, páginas 2944-8, setembro, 2016.

DE-REGIL, L. M. ; FERNÁNDEZ-GAXIOLA, A. C. ; DOWSWELL, T. ; PEÑA-ROSAS, J. P. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. **Cochrane Database Syst. Rev.** 14 de dezembro de 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub3

GAO, Y. ; SHENG, C. ; XIE, R. H. ; SUN, W. ; ASZTALOS, E. ; MODDEMANN, D. ; ZWAIGENBAUM, L. ; WALKER, M. ; WEN, S. W. New perspective on impact of folic acid supplementation during pregnancy on neurodevelopment/autism in the offspring children - A systematic review. **PLoS One.** Volume 11, número 11, e0165626, novembro, 2016.

GILDESTAD, T. ; ØYEN, N. ; KLUNGSØYR, K. ; NILSEN, R. M. ; DALTVEIT, A. K. ; VOLLSET, S. E. Maternal use of folic acid supplements and infant risk of neural tube defects in Norway 1999-2013. **Scand. J. Public Health.** Volume 44, número 6, páginas 619-26, agosto, 2016.

GOMES, S. ; LOPES, C. ; PINTO, E. Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. **Public. Health Nutr.** Volume 19, número 1, páginas 176-89, janeiro, 2016.

GONG, R. ; WANG, Z. P. ; WANG, M. ; GAO, L. J. ; ZHAO, Z. T. Effects of folic acid supplementation during different pregnancy periods and relationship with the other primary prevention measures to neural tube defects. **J. Matern. Fetal Neonatal. Med.** Volume 29, Número 23, páginas 3894-901, dezembro, 2016.

GONG, T. T. ; BA, G. ; WU, Q. J. ; CHEN, Y. L. ; HUANG, Y. H. Prevalence and time trends of spina bifida in fourteen cities located in the Liaoning province of northeast China, 2006-2015. **Oncotarget.** Volume 8, número 12, páginas 18943-18948, março, 2017.



GREENE, N. D. ; COPP, A. J. Neural tube defects. **Annu. Ver. Neurosci.** Volume 37, páginas 221-42, 2014.

GROISMAN, B. ; BIDONDO, M. P. ; LIASCOVICH, R. ; BARBERO, P. Prevalence of neural tube defects and estimation of cases averted in the post-fortification period in Argentina. **Arch. Argent. Pediatr.** Volume 113, número 6, páginas 498-501, dezembro, 2015.

KANCHERLA, V. ; IBNE HASAN, M. O. S. ; HAMID, R. ; PAUL, L. ; SELHUB, J. ; OAKLEY, G. ; QUAMRUZZAMAN, Q. ; MAZUMDAR, M. Prenatal folic acid use associated with decreased risk of myelomeningocele: A case-control study offers further support for folic acid fortification in Bangladesh. **PLoS One.** Volume 12, número 11, e0188726, novembro, 2017.

KHOSHNOOD, B. E COLABORADORES. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. **BMJ.** 24 de novembro, volume 351:h5949, 2015.

KONDO, A. ; MOROTA, N. ; DATE, H. ; YOSHIFUJI, K. ; MORISHIMA, T. ; MIYAZATO, M. ; SHIRANE, R. ; SAKAI, H. ; POOH, K. H. ; WATANABE, T. Awareness of folic acid use increases its consumption, and reduces the risk of spina bifida. **British Journal of Nutrition.** Volume 114, Número 1, páginas 84-90, julho, 2015.

LASSI, Z. S. ; SALAM, R. A. ; HAIDER, B. A. ; BHUTTA, Z. A. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. **Cochrane Database Syst. Rev.** Volume 3, 28 de março de 2013. doi: 10.1002/14651858.CD006896.pub2.

LI, N. ; LI, Z. ; YE, R. ; LIU, J. ; REN, A. Impact of Periconceptional Folic Acid Supplementation on Low Birth Weight and Small-for-Gestational-Age Infants in China: A Large Prospective Cohort Study. **J. Pediatr.** Volume 187, páginas 105-110, agosto de 2017.

MAGED, A. ; ELSHERBINI, M. ; RAMADAN, W. ; ELKOMY, R. ; HELAL, O. ; HATEM, D. ; FOUAD, M. ; GAAFAR, H. Periconceptional risk factors of spina bifida among Egyptian population: a case-control study. **J. Matern. Fetal Neonatal Med.** Volume 29, número 14, páginas 2264-7, 2016.

MARTINUSSEN, M. P. ; BRACKEN, M. B. ; TRICHE, E. W. ; JACOBSEN, G. W. ; RISNES, K. R. Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of preeclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.** Volume 195, páginas 94-9, dezembro, 2015.

MMWR. Announcement: National Birth Defects Prevention Month and Folic Acid Awareness Week - January 2017. **MMWR Morb. Mortal. Wkly.** Rep. 65:1495, Janeiro 6, 2017.

NASRI, K. ; BEN FRADJ, M.K. ; TOUATI, A. ; ALOUI, M. ; BEN JEMAA, N. ; MASMOUDI, A. ; ELMAY, M. V. ; OMAR, S. ; FEKI, M. ; KAABECHI, N. ; MARRAKCHI, R. ; GAIGI, S. S. Association of maternal homocysteine and vitamins status with the risk of neural tube defects in Tunisia: A case-control



study. **Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.** Volume 103, Número 12, páginas 1011-20, dezembro, 2015.

O'CONNOR, D. L. ; BLAKE, J. ; BELL, R. ; BOWEN, A. ; CALLUM, J. ; FENTON, S. ; GRAY-DONALD, K. ; ROSSITER, M. ; ADAMO, K. ; BRETT, K. ; KHATRI, N. ; ROBINSON, N. ; TUMBACK, L. ; CHEUNG, A. Canadian Consensus on Female Nutrition: Adolescence, Reproduction, Menopause, and Beyond. **J. Obstet. Gynaecol. Can.** Volume 38, Número 6, páginas 508-554 (e18), junho, 2016.

REN, A. ; LIU, J. ; ZHANG, L. ; LI, Z. ; JIN, L. ; ZHANG, Y. ; YE, R. ; LIU, J. Prevalence and trend of neural tube defects in five counties in Shanxi province of Northern China, 2000 to 2014. **Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.** Volume 106, número 4, páginas 267-74, abril, 2016.

RICE, S. ; ELDRIDGE, C. ; BANDLAMURI, S. ; ANDREWS, J. G. ; GALINDO, M. K. ; CONTRERAS, D. ; FLOOD, T. J. Postfolate spina bifida lesion level change. **Birth Defects Res.** 25 de Março de 2018. doi: 10.1002/bdr2.1221.

ROSENTHAL, J. ; CASAS, J. ; TAREN, D. ; ALVERSON, C. J. ; FLORES, A. ; FRIAS, J. Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review. **Public Health Nutr.** Volume 17, número 3, páginas 537-50, março, 2017.

RUMBOLD, A. ; OTA, E. ; HORI, H. ; MIYAZAKI, C. ; CROWTHER, C. A. Vitamin E supplementation in pregnancy. **Cochrane Database Syst. Rev.** Volume 9, setembro, 2015. CD004069. doi: 10.1002/14651858.CD004069.pub3.

SALIH, M. A. ; MURSHID, W. R. ; SEIDAHMED, M. Z. Classification, clinical features, and genetics of neural tube defects. **Saudi Med. J.** Volume 35 Supl. 1:S5-S14, dezembro, 2014.

SALOMÃO, F. M. S. ; POUSA, M. ; BELLAS, A. R. Disrafismos cranianos e espinhais. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria.** Volume 18, número 2, páginas 97-109, maio/agosto, 2014.

SALOMÃO, R. M. ; CERVANTE, T. P. ; SALOMÃO, J. F. ; LEON, S. V. The mortality rate after hospital discharge in patients with myelomeningocele decreased after implementation of mandatory flour fortification with folic acid. **Arq. Neuropsiquiatr.** Volume 75, número 1, páginas 20-24, janeiro, 2017.

SANTOS, L. M. ; LECCA, R. C. ; CORTEZ-ESCALANTE, J. J. ; SANCHEZ, M. N. ; RODRIGUES, H. G. Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. **Bull. World Health Organ.** Volume 94, número 1, páginas 22-9, janeiro, 2016.

SARGIOTTO, C. ; BIDONDO, M. P. ; LIASCOVICH, R. ; BARBERO, P. ; GROISMAN, B. Descriptive study on neural tube defects in Argentina. **Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.** Volume 103, Número 6, páginas 509-16, junho, 2015.

STEENWEG-DE GRAAFF, J. ; ROZA, S. J. ; WALSTRA, A. N. ; EL MARROUN, H. ; STEEGERS, E. A. P. ; JADDOE, V. W. V. ; HOFMAN, A. ; VERHULST, F. C. ; TIEMEIER, H. ; WHITE, T. Associations of maternal folic acid supplementation and folate concentrations during pregnancy with foetal and



child head growth: the Generation R Study. **Eur. J. Nutr.** Volume 56, número 1, páginas 65-75, fevereiro, 2017.

TAYLOR, C. M. ; ATKINSON, C. ; PENFOLD, C. ; BHATTACHARYA, S. ; CAMPBELL, D. ; DAVEY SMITH, G. ; LEARY, S. ; NESS, A. Folic acid in pregnancy and mortality from cancer and cardiovascular disease: further follow-up of the Aberdeen folic acid supplementation trial. **J. Epidemiol. Community Health.** Volume 69, número 8, páginas 789-94, agosto, 2015.

VEERANKI, S. P. ; GEBRETSADIK, T. ; MITCHEL, E. F. ; TYLAVSKY, F. A. ; HARTERT, T. V. ; COOPER, W. O. ; DUPONT, W. D. ; DORRIS, S. L. ; HARTMAN, T. J. ; CARROLL, K. N. Maternal Folic Acid Supplementation During Pregnancy and Early Childhood Asthma. **Epidemiology.** Volume 26, Número 6, páginas 934-41, novembro, 2015.

VIOQUE, J. ; NAVARRETE-MUÑOZ, E. M. ; VALERA-GRAN, D. ; GARCIA-DE-LA-HERA, M. ; GONZALEZ-PALACIOS, S. ; RIAÑO, I. ; MURCIA, M. ; LERTXUNDI, A. ; GUXENS, M. ; TARDÓN, A. ; AMIANO, P. ; VRIJHEID, M. ; REBAGLIATO, M. High doses of folic acid in the periconceptual period and risk of low weight for gestational age at birth in a population based cohort study. **Eur. J. Nutr.** 27 de novembro de 2017, doi: 10.1007/s00394-017-1588-7

VISWANATHAN, M. ; TREIMAN, K. A. ; KISH-DOTO, J. ; MIDDLETON, J. C. ; COKER-SCHWIMMER, E. J. ; NICHOLSON, W. K. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: An Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA.** Volume 317, número 2, páginas 190-203, janeiro, 2017.

WANG, S. ; GE, X. ; ZHU, B. ; XUAN, Y. ; HUANG, K. ; RUTAYISIRE, E. ; MAO, L. ; HUANG, S. ; YAN, S. ; TAO, F. Maternal continuing folic acid supplementation after the first trimester of pregnancy increased the risk of large-for-gestational-age birth: A population-based birth cohort study. **Nutrients.** Volume 15, Número 8, agosto, 2016.

WANG, T. ; ZHANG, H. P. ; ZHANG, X. ; LIANG, Z. A. ; JI, Y. L. ; WANG, G. Is folate status a risk factor for asthma or other allergic diseases? **Allergy Asthma Immunol. Res.** Volume 7, número 6, páginas 538-46, novembro, 2015.

WANG, Y ; ZHAO, N. ; LIU, Q. ZHANG, Y. E COLABORADORES. Folic acid supplementation and dietary folate intake, and risk of preeclampsia. **Eur. J. Clin. Nutr.** Volume 69, número 10, páginas 1145-1150, outubro, 2015.

WEN, S. W. ; GUO, Y. ; RODGER, M. ; WHITE, R. R. ; YANG, Q. ; SMITH, G. N. ; PERKINS, S. L. ; WALKER, M. C. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia-A cohort study. **PLoS One.** Volume 11, número 2, e0149818, fevereiro, 2016.

WILLIAMS, J. ; MAI, C. T. ; MULINARE, J. ; ISENBURG, J. ; FLOOD, T. J. ; ETHEN, M. ; FROHNERT, B. ; KIRBY, R. S. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic acid fortification - United States, 1995-2011. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.** Volume 64, número 1, páginas 1-5, janeiro, 2015.



WILSON, R. D. ; GENETICS COMMITTEE E COLABORADORES. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. **J. Obstet. Gynaecol. Can.** Volume 37, número 6, páginas 534-52, junho, 2015.

YANG, L. ; JIANG, L. ; BI, M. ; JIA, X. ; WANG, Y. ; HE, C. ; YAO, Y. ; WANG, J. ; WANG, Z. High dose of maternal folic acid supplementation is associated to infant asthma. **Food Chem. Toxicol.** Volume 75, páginas 88-93, janeiro, 2015.

YANG, W. ; CARMICHAEL, S. L. ; SHAW, G. M. Folic acid fortification and prevalences of neural tube defects, orofacial clefts, and gastroschisis in California, 1989 to 2010. **Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.** Volume 106, número 12, páginas 1032-1041, dezembro, 2016.

ZAGANJOR, I. ; SEKKARIE, A. ; TSANG, B. L. ; WILLIAMS, J. ; RAZZAGHI, H. ; MULINARE, J. ; SNIEZEK, J. E. ; CANNON, M. J. ; ROSENTHAL, J. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. **PLoS One.** Volume 11, número 4, e0151586, abril, 2016.

ZHENG, X. ; WANG, H. ; DE STEUR, H. ; CHEN, G. ; ZHANG, X. ; PEI, L. ; GELLYNCK, X. Effectiveness of folic acid fortified flour for prevention of neural tube defects in a high risk region. **Nutrients.** Volume 8, número 3, página 152, março, 2016.



ANEXO 1

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS

Viswanathan *et al.*, 2017

<p>1. Foi fornecido um projeto a priori?</p> <p>Os critérios de inclusão e exclusão devem ser estabelecidos antes da realização da pesquisa.</p> <p>[Nota: É necessário haver referência a um protocolo, aprovação ética ou objetivos da pesquisa pré-determinados / publicados a priori para marcar um "sim".]</p>	<p>Sim</p> <p>Não</p> <p>X Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?</p> <p>A extração de dados deve ser realizada por pelo menos 2 pessoas de forma independente e deve ser definido um procedimento para resolver discordâncias.</p> <p>[Nota: É necessário que pelo menos 2 pessoas tenham feito seleção de estudos, 2 pessoas tenham feito extração de dados, e divergências resolvidas por consenso ou uma pessoa verificou o trabalho da outra.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?</p> <p>Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relatório deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MeSH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.</p> <p>[Nota: Se foram utilizadas pelo menos 2 fontes + 1 estratégia suplementar, responda "sim" (Cochrane register / Central conta como 2 fontes; pesquisa em literatura cinzenta conta como literatura suplementar).]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?</p> <p>Os autores devem declarar que procuraram por estudos independentemente de sua situação de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer estudos (da revisão sistemática), com base em sua situação de publicação, idioma etc.</p> <p>[Nota: Se a revisão indica que houve uma busca por literatura cinzenta ou literatura não publicada, responder "sim". Banco de dados único, teses, anais de congressos e registros de estudos são considerados literatura cinzenta. Se a busca foi de uma fonte que contém literatura cinzenta e não cinzenta, deve-se especificar que eles estavam procurando literatura inédita.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?</p> <p>Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.</p> <p>[Nota: É aceitável que a lista dos estudos excluídos esteja apenas referenciada. Se houver um link eletrônico para acesso à lista, mas o link não está ativo, responda "não".]</p>	<p>Sim</p> <p>X Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>



<p>6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?</p> <p>Devem ser fornecidos de forma agregada (como uma tabela), dados sobre os participantes, as intervenções e os resultados dos estudos originais. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estágio da doença, duração, gravidade ou comorbidades.</p> <p>[Nota: É aceitável se não foi apresentado no formato de tabela, desde que contemple as informações acima descritas.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?</p> <p>Devem ser fornecidos a priori os métodos de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso os autores optem por incluir apenas ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, ou alocação sigilosa como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.</p> <p>[Nota: Pode incluir o uso de uma ferramenta de avaliação de qualidade ou checklist (por exemplo, escala de Jadad, risco de viés, análise de sensibilidade, etc.), ou uma descrição de itens de qualidade, com algum tipo de resultado para cada estudo (é adequado informar escore "baixo" ou "alto", desde que claramente descritos os estudos que receberam esses escores. Não é aceitável um escore / intervalo resumo para todos os estudos em conjunto).]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?</p> <p>O rigor metodológico e a qualidade científica dos estudos deverão ser considerados na análise e conclusões da revisão e explicitamente informados na formulação de</p> <p>Recomendações.</p> <p>[Nota: Se foi dito algo como "os resultados devem ser interpretados com cautela, devido à má qualidade dos estudos incluídos", não é possível responder "sim" para esta pergunta, se respondeu "não" para a pergunta 7.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?</p> <p>Para os resultados agrupados deve ser feito um teste para garantir que os estudos podiam ser agrupados e para avaliar a sua homogeneidade (teste de qui-quadrado para homogeneidade, I^2). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou a adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?).</p> <p>[Nota: Responda "sim" se houve menção ou descreveu a heterogeneidade, ou seja, se os autores explicaram que os resultados não puderam ser agrupados por causa de heterogeneidade / variabilidade entre as intervenções.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?</p> <p>Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros testes disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger, Hedges-Olken).</p> <p>[Nota: Se nenhum valor de teste ou gráfico de funil foi incluído, responda "não". Se houve menção que viés de publicação não pôde ser avaliado porque havia menos de 10 estudos, responda "sim".]</p>	<p>Sim</p> <p>X Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>11. O conflito de interesses foi informado?</p> <p>Possíveis fontes de apoio devem ser claramente informadas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.</p> <p>[Nota: Para obter um "sim", deve indicar fonte de financiamento ou apoio à revisão sistemática e para cada um dos estudos incluídos.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>PONTUAÇÃO FINAL</p>	<p>8/11</p>



De-Regil et al., 2015

<p>1. Foi fornecido um projeto a priori?</p> <p>Os critérios de inclusão e exclusão devem ser estabelecidos antes da realização da pesquisa.</p> <p>[Nota: É necessário haver referência a um protocolo, aprovação ética ou objetivos da pesquisa pré-determinados / publicados a priori para marcar um "sim".]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?</p> <p>A extração de dados deve ser realizada por pelo menos 2 pessoas de forma independente e deve ser definido um procedimento para resolver discordâncias.</p> <p>[Nota: É necessário que pelo menos 2 pessoas tenham feito seleção de estudos, 2 pessoas tenham feito extração de dados, e divergências resolvidas por consenso ou uma pessoa verificou o trabalho da outra.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?</p> <p>Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relatório deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MeSH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.</p> <p>[Nota: Se foram utilizadas pelo menos 2 fontes + 1 estratégia suplementar, responda "sim" (Cochrane register / Central conta como 2 fontes; pesquisa em literatura cinzenta conta como literatura suplementar).]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?</p> <p>Os autores devem declarar que procuraram por estudos independentemente de sua situação de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer estudos (da revisão sistemática), com base em sua situação de publicação, idioma etc.</p> <p>[Nota: Se a revisão indica que houve uma busca por literatura cinzenta ou literatura não publicada, responder "sim". Banco de dados único, teses, anais de congressos e registros de estudos são considerados literatura cinzenta. Se a busca foi de uma fonte que contém literatura cinzenta e não cinzenta, deve-se especificar que eles estavam procurando literatura inédita.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?</p> <p>Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.</p> <p>[Nota: É aceitável que a lista dos estudos excluídos esteja apenas referenciada. Se houver um link eletrônico para acesso à lista, mas o link não está ativo, responda "não".]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>



<p>6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?</p> <p>Devem ser fornecidos de forma agregada (como uma tabela), dados sobre os participantes, as intervenções e os resultados dos estudos originais. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estágio da doença, duração, gravidade ou comorbidades.</p> <p>[Nota: É aceitável se não foi apresentado no formato de tabela, desde que contemple as informações acima descritas.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?</p> <p>Devem ser fornecidos a priori os métodos de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso os autores optem por incluir apenas ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, ou alocação sigilosa como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.</p> <p>[Nota: Pode incluir o uso de uma ferramenta de avaliação de qualidade ou checklist (por exemplo, escala de Jadad, risco de viés, análise de sensibilidade, etc.), ou uma descrição de itens de qualidade, com algum tipo de resultado para cada estudo (é adequado informar escore "baixo" ou "alto", desde que claramente descritos os estudos que receberam esses escores. Não é aceitável um escore / intervalo resumo para todos os estudos em conjunto).]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?</p> <p>O rigor metodológico e a qualidade científica dos estudos deverão ser considerados na análise e conclusões da revisão e explicitamente informados na formulação de</p> <p>Recomendações.</p> <p>[Nota: Se foi dito algo como "os resultados devem ser interpretados com cautela, devido à má qualidade dos estudos incluídos", não é possível responder "sim" para esta pergunta, se respondeu "não" para a pergunta 7.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?</p> <p>Para os resultados agrupados deve ser feito um teste para garantir que os estudos podiam ser agrupados e para avaliar a sua homogeneidade (teste de qui-quadrado para homogeneidade, I^2). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou a adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?).</p> <p>[Nota: Responda "sim" se houve menção ou descreveu a heterogeneidade, ou seja, se os autores explicaram que os resultados não puderam ser agrupados por causa de heterogeneidade / variabilidade entre as intervenções.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?</p> <p>Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros testes disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger, Hedges-Olken).</p> <p>[Nota: Se nenhum valor de teste ou gráfico de funil foi incluído, responda "não". Se houve menção que viés de publicação não pôde ser avaliado porque havia menos de 10 estudos, responda "sim".]</p>	<p>Sim</p> <p>X Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>11. O conflito de interesses foi informado?</p> <p>Possíveis fontes de apoio devem ser claramente informadas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.</p> <p>[Nota: Para obter um "sim", deve indicar fonte de financiamento ou apoio à revisão sistemática e para cada um dos estudos incluídos.]</p>	<p>X Sim</p> <p>Não</p> <p>Não é possível responder</p> <p>Não se aplica</p>
<p>PONTUAÇÃO FINAL</p>	<p>10/11</p>

