

neural, sendo o ideal a administração diária de 400 microgramas de ácido fólico através de suplemento vitamínico. Terminam os autores conclamando a classe médica americana, a intensificar a pressão junto às autoridades competentes, para assegurar que pelo menos 50% das pacientes na faixa de risco, possam receber o suplemento vitamínico, o que teria um impacto financeiro em relação ao risco/benefício, altamente positivo.

Duas revisões na base de dados Cochrane foram realizadas sobre suplementação de ácido fólico e gestação. A realizada por Mahomed K abordava o período gravídico e demonstrou que um maior aporte de ácido fólico durante a gestação aumentava os níveis de hemoglobina e folatos (7). Já a revisão realizada por Lumley e cols. (8), abordava a suplementação no período periconceptual e concluiu haver um forte efeito protetivo contra distúrbios do tubo neural. Concluem os autores, que maiores informações sobre esse tipo de suplementação devem ser disponibilizadas a todos que fazem parte dos sistemas de saúde.

- 1.CZEIZEL AE. Periconceptual folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998; 78 (2): 151 – 61.
- 2.AMERICAN Academy of *Pediatrics*: Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics.* 1999; 104 (2): 325-7.
- 3.KURTZWEL P. How folate can help prevent birth defects. Em: <http://vm.cfsan.fda.gov> [01/09/2004].
- 4.BERRY RJ et al. Prevention of neural tube defects with folic acid in China. *The New England Journal of Medicine.* Massachusetts. 1999; 341 (20): 1485-90.
- 5.STEVENSON RE et al. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. *Pediatrics* 106 (4): 677- 83.
- 6.AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: The unnecessary epidemic of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Pediatrics* 106 (4): 825- 27.
- 7.MAHOMED K. Folate supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 3 ed, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 8.LUMLEY J, WATSON L, WATSON M, BOWER C. Periconceptual supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 3 ed, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Indicações: *DTN-FOL*® está especificamente indicado para a prevenção de distúrbios do tubo neural relacionados à deficiência de ácido fólico, em mulheres que estejam em idade fértil, especialmente as que desejam engravidar. As mulheres que faziam uso de anticoncepcionais e interromperam o tratamento para programar uma gestação, têm uma indicação absoluta.

Contra-indicações: *DTN-FOL*® é contra-indicado a pacientes com história prévia de sensibilidade ao ácido fólico ou aos componentes da fórmula. A vitamina E, quando utilizada dentro da IDR, não apresenta contra-indicações. O ácido fólico é contra-indicado no tratamento da anemia perniciosa e também da anemia megaloblástica.

Modo de Usar e Cuidados de Conservação Depois de Aberto: Ingerir a cápsula inteira com água. Evitar o contato da cápsula com a umidade. Após abertura do frasco, mantê-lo sempre fechado com a tampa.

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

DTN-FOL® tem especial indicação para aquelas pacientes que interromperam o uso de anticoncepcionais para programar a gestação,

aquelas que estão programando a gestação e aquelas que fazem tratamento para engravidar.

Para uma melhor ação, a ingestão diária de *DTN-FOL*® deve ser iniciada com mínimo de 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 gestação.

Advertências: Gerais – o ácido fólico não é a terapia apropriada para anemia perniciosa e anemias megaloblásticas, causadas por deficiência de vitamina B12.

As cápsulas devem ser administradas somente por via oral.

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. Gravidez e lactação – vide item “Grupos de risco”.

Grupos de risco: Gravidez – O ácido fólico quando administrado a gestantes em doses inferiores a 0,8 mg/dia é considerado seguro. A vitamina E pouco atravessa a barreira placentária, sendo a concentração no plasma fetal um quinto do plasma materno.

O emprego da vitamina E dentro da IDR é seguro durante a gravidez. Dentro destas posologias, ambos são classificados como categoria A de risco na gravidez, ou seja, absolutamente seguros. Este medicamento pode ser usado durante a gravidez, desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação – O ácido fólico é excretado no leite materno, porém não apresenta risco para o neonato. Ao contrário, supre as necessidades do mesmo. Com relação ao leite materno, a excreção de vitamina E é segura para o lactente.

Interações medicamentosas: colestipol, anticonvulsivantes (como a fenitoína), pancreatina e sulfasalazina podem diminuir a absorção do ácido fólico. Colestiramina, colestipol e orlistat podem diminuir a absorção da vitamina E. Os anticoncepcionais podem diminuir a absorção do ácido fólico e as reservas de vitamina E.

Fenitoína: o uso concomitante com anticonvulsivantes, como a fenitoína, interfere na absorção e armazenamento do ácido fólico. Por outro lado, também ocorre um decréscimo na concentração do anticonvulsivante.

Pancreatina: enzimas pancreáticas podem interferir na absorção de folatos. Sendo assim, pacientes fazendo uso de pancreatina podem necessitar uma suplementação de folatos.

Pirimetamina: o uso concomitante de pirimetamina e ácido fólico pode aumentar o risco de supressão da medula óssea.

Sulfasalazina: a administração concomitante de sulfasalazina com ácido fólico pode causar diminuição na absorção dos folatos.

Colestiramina: a administração conjunta diminui a absorção da vitamina E.

Colestipol: pequena diminuição de absorção da vitamina E.

Dicumarínicos e Varfarina: a administração conjunta com vitamina E de doses acima de 300 mg/dia pode prolongar o tempo de protrombina, aumentando o risco de sangramento.

Orlistate: pode inibir a absorção da vitamina E em cerca de 60%. Pacientes que fazem uso de Orlistat devem ser orientados para uma suplementação vitamínica.

Reações adversas: *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.*

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: a 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. Outros sintomas, apesar de raros, podem acontecer como: visão turva, cefaléia, aumento da glândula mamária, fraqueza e sangramento em pacientes que já tenham diminuição de vitamina K.

Superdose: Procedimentos como lavagem gástrica e tratamento geral de suporte devem ser utilizados para controlar a sintomatologia.

Armazenagem: Mantenha *DTN-FOL*® em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz e da umidade.

Registro MS – 1.0974.0202
Farm. Resp.: Dr. Dante Alarino Junior
CRF-SP n° 5143

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade:
vide cartucho/rótulo.

Produzido por:
Relthy Laboratórios Ltda.
Av. José Vieira, 446
CEP 13347-360 - Indaiatuba - SP

BIOLAB BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.
Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra - SP
CEP 06767-220 SAC 0800 724 6522
CNPJ 49.475.833/0001-06
Indústria Brasileira

EE 021090 A

Faca: 300x180mm

DTN-fol®

ácido fólico 400 mcg

acetato de dextroalfatocoferol 10 mg



IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Forma farmacêutica e apresentação:
Cápsula gelatinosa mole: frasco contendo 90 cápsulas.

Uso adulto.

Composição:
Cápsula gelatinosa mole
Cada cápsula contém:
ácido fólico400 mcg
acetato de dextroalfatocoferol (vitamina E)..... 10 mg

Excipientes: óleo de soja, gordura vegetal, cera de abelha, lecitina de soja, butilhidroxitolueno, corante amarelo crepúsculo, corante vermelho ponceau, dióxido de titânio, gelatina, glicerina, metilparabeno, propilparabeno e água.



INFORMAÇÕES À PACIENTE

DTN-FOL® está especificamente indicado para a prevenção de distúrbios do tubo neural, relacionados a deficiência de ácido fólico, e suplementação de vitamina E (dextroalfatocoferol) em pacientes em idade fértil.

Indicações do medicamento: *DTN-FOL*® está especificamente indicado para a prevenção de distúrbios do tubo neural, em mulheres que estejam em idade fértil, especialmente as que desejam engravidar. As mulheres que faziam uso de anticoncepcionais e interromperam o tratamento para programar a gravidez, têm indicação absoluta.

Riscos do medicamento:
Contra-indicações: *DTN-FOL*® é contra-indicado a pacientes com história prévia de sensibilidade ao ácido fólico ou aos componentes da fórmula. O ácido fólico é contra-indicado no tratamento da anemia perniciosa e também da anemia megaloblástica.

Advertências e precauções:
As cápsulas devem ser administradas somente por via oral. 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.

Principais interações medicamentosas e/ou alimentos:
Alimentos gordurosos aumentam a absorção da vitamina E. (vide item interações medicamentosas – informações técnicas)

Principais interações com testes laboratoriais:
Restrições a grupos de risco:
Gravidez – Dentro da posologia, o uso tanto do ácido fólico como da vitamina E é considerado seguro durante a gravidez.

Lactação – O ácido fólico é excretado no leite materno, porém não apresenta risco para o recém-nascido, ao contrário, supre as necessidades do mesmo. Com relação ao leite materno, a excreção de vitamina E é segura para a criança em amamentação.

Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada para evitar riscos desnecessários.

• Este medicamento pode ser usado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista. Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

• Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

• Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

• **Modo de uso:** Características do medicamento: cápsula oval de cor laranja claro opaco.

Modo de usar e Posologia: recomenda-se a ingestão diária de uma cápsula de **DTN-FOL**®, contendo 400 microgramas de ácido fólico e 10 miligramas de vitamina E, a todas as mulheres em idade fértil e que tenham vida sexual ativa.

DTN-FOL®tem especial indicação para aquelas pacientes que interromperam o uso de anticoncepcionais para programar a gestação, aquelas que estão programando a gestação e aquelas que fazem tratamento para engravidar.

Para uma melhor ação, a ingestão diária de **DTN-FOL**® deve ser iniciada com o mínimo de 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 gestação.

• Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica ou de seu cirurgião-dentista.

• Embora este medicamento reduza a incidência de distúrbios do tubo neural quando ingerido no período pré-gravídico, podem ocorrer distúrbios do tubo neural relacionados a outras causas que não sejam os baixos níveis de ácido fólico.

• **Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

• **Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

• **Reações adversas: 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.**

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: a 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. Outros sintomas, apesar

de raras, podem acontecer como: visão turva, cefaléia, aumento da glândula mamária, fraqueza e sangramento em pacientes que já tenham diminuição de vitamina K.

• **Conduta em caso de superdose:** Procedimentos como lavagem gástrica e tratamento geral de suporte devem ser utilizados para controlar a sintomatologia.

• **Cuidados de conservação e uso:** Após a abertura do frasco, manter as cápsulas em frasco fechado.

• Mantenha **DTN-FOL**®em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz e da umidade.

• **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**



INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

• **Características Farmacológicas: Ácido fólico** - O ácido fólico é um componente essencial na dieta diária. A deficiência desta vitamina resulta no prejuízo da síntese de DNA em qualquer célula onde esteja ocorrendo replicação e divisão cromossômica. Uma vez que os tecidos com maior renovação celular sofrem as maiores alterações, o sistema hematopoiético é especialmente sensível à deficiência desta vitamina. O sinal precoce desta deficiência é a anemia megaloblástica. Em adultos normais, a ingestão diária recomendada é de 400 microgramas, enquanto as gestantes e nutrízes apresentam uma necessidade acima de 600 microgramas. Para a prevenção de distúrbios do tubo neural, a ingestão diária de 400 microgramas é recomendada, iniciando-se com no mínimo três meses antes da gravidez e continuando pelo menos até o final do primeiro trimestre.

Após a absorção, o ácido fólico é reduzido em ácido tetrahidrofólico, que atua como um receptor de unidades de carbono. Essa ligação pode ocorrer em várias posições, formando as seis principais formas que apresentam, cada uma, papéis específicos no metabolismo intracelular. As coenzimas formadas a partir do ácido fólico atuam nas seguintes etapas do metabolismo intracelular: conversão da homocisteína em metionina, conversão de serina em glicina, síntese de timidilato, metabolismo da histidina e síntese de purinas.

O tetrahidrofolato auxilia na conversão da serina em glicina, recebendo um radical metileno da serina. O produto resultante, 5,10-metilenotetrahidrofolato, é uma coenzima essencial para a síntese de timidilato. Nessa reação, um grupamento metil é doado ao ácido desoxiuridílico para formar o ácido timidilílico. Esta é uma importante etapa na síntese de DNA. As alterações megaloblásticas provocadas pela deficiência de ácido fólico são secundárias à diminuição da síntese de timidilato. O tetrahidrofolato também atua como um receptor de um grupamento formimino da histidina, para formar o ácido tetrahidrofólico formimino e ácido glutâmico.

Duas etapas na síntese de purinas também necessitam de derivados do ácido fólico. São eles o 5,10-meteniltetrahidrofolato e o 10-formiltetrahidrofolato.

A absorção oral é boa, com uma biodisponibilidade de 76% a 93%.

O ácido fólico é absorvido por um processo ativo, primariamente na parte proximal do intestino delgado. Há uma pequena absorção no jejuno e praticamente nenhuma no íleo distal. A absorção é prejudicada em portadores de doença celíaca e não sofre alterações na gravidez. Após a absorção, os folatos são rapidamente transportados aos tecidos na forma de CH₃H₄PteGlu, apresentando grande afinidade

por proteínas plasmáticas. Essa afinidade ocorre também com os análogos não metilados.

O fígado recebe cerca de 50% dos folatos absorvidos e a concentração nos eritrócitos varia de 0,175 a 0,316 mcg/ml.

Ametabolização é predominantemente hepática. Após a administração oral, a droga é convertida na forma ativa, 5-metilteetrahidrofolato. Essa conversão ocorre principalmente no fígado e não durante a absorção pela mucosa intestinal.

A excreção renal é de cerca de 30%, ocorrendo também uma importante excreção biliar.

Vitamina E - a vitamina E, uma vitamina lipossolúvel, é essencial para a manutenção funcional e estrutural de diversos órgãos e sistemas. A existência da vitamina E foi primeiramente demonstrada em 1922, por Evans e Bishop, que detectaram que as ratas fêmeas necessitavam na dieta de uma substância ainda não reconhecida, para manter uma gestação normal, sendo chamada por um período como a “vitamina antiesterilidade”. Vários estudos, posteriormente, revelaram vários efeitos de sua deficiência. Atuando como potente antioxidante, tem uma IDR de 15 mg/dia para o sexo masculino e de 10 mg/dia para o sexo feminino.

A ação antioxidante da vitamina E repara os danos causados pelos radicais livres nas membranas celulares. A vitamina E protege os ácidos graxos poliinsaturados, atuando na membrana fosfolipídica e nas lipoproteínas circulantes.

Os radicais livres peróxil reagem rapidamente com a vitamina E, formando o correspondente hidroperóxido orgânico e o radical tocoferoxil. O radical tocoferoxil, por sua vez, interage com outros compostos antioxidantes, como o ácido ascórbico, que restauram o tocoferol.

A vitamina E é largamente metabolizada no fígado, e sendo assim, mulheres que fazem uso de anticoncepcionais com metabolização hepática, têm um prejuízo no aproveitamento da vitamina E. Portanto, mulheres que fazem uso de anticoncepcionais e desejam interromper o tratamento para engravidar são beneficiadas com uma suplementação de vitamina E, dentro da IDR, quer pelas propriedades antioxidativas, como pela ação benéfica na gestação.

A biodisponibilidade quando administrada por via oral é variável. A presença da bile é necessária, para que a vitamina E seja absorvida pelo trato intestinal. A absorção da vitamina E por via oral é variável em recém nascidos de baixo peso e aparentemente depende da idade gestacional, idade pós natal, absorção relativa de gorduras e do grau de hidrólise intestinal da forma acetato.

Alimentos gordurosos aumentam a absorção da vitamina E, sendo o tecido adiposo o principal local de armazenamento.

A concentração no líquido céfalo-raquidiano praticamente não aumenta com a suplementação. Já na retina, a concentração é maior que na membrana coróide e no humor vítreo e pode ser aumentada com a suplementação.

A vitamina E pouco atravessa a placenta, sendo a concentração no plasma fetal um quinto do plasma materno.

O principal local de metabolização é o fígado, com cerca de 70 a 80%. Os principais metabólitos são os glicuronídeos do ácido tocoferônico.

A excreção principal se dá pela bile, com cerca de 70 a 80%. A excreção renal é baixa.

Com relação ao leite materno, a excreção é segura para o lactente.

• **Resultados de Eficácia:**

Czeizel A.E. realizou um estudo duplo cego, placebo controlado e randomizado, para avaliar a suplementação periconcepcional com ácido fólico, vitaminas e elementos traço em mulheres Húngaras (1). Dentre os resultados, o maior achado foi uma significante prevenção de defeitos do tubo neural, defeitos do trato urinário e cardiovascu-

lares. A fertilidade foi ligeiramente superior no grupo que recebeu a suplementação, bem como a ocorrência de náuseas e vômitos. Conclui o autor que o consumo de alimentos ricos em folatos não é a melhor maneira de prevenir distúrbios do tubo neural, e sim a administração periconcepcional de vitaminas.

Em 1999, a Academia Americana de Pediatria (2), através do comitê de genética, endossou a recomendação do Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos, na qual todas as mulheres capazes de engravidar deveriam consumir 400 microgramas de ácido fólico diariamente, para prevenir distúrbios do tubo neural. Os estudos demonstram que esta suplementação reduz em mais de 50% a ocorrência de distúrbios do tubo neural. Aquelas mulheres que já tiveram filhos com distúrbios do tubo neural devem receber dose de 4 mg. Finalizam recomendando a implementação dessa medida, essencial para a redução de distúrbios do tubo neural em mulheres em idade fértil.

Paula Kurtzweil, pertencente ao quadro do FDA para consumidores, faz um relato sobre a importância pré gestacional de uma boa suplementação de ácido fólico (3). Refere os principais alimentos ricos em folatos e conclui que o uso de complementos vitamínicos contendo 400 microgramas de ácido fólico é a maneira mais efetiva de assegurar o aporte necessário às mulheres que desejam engravidar.

Robert Berry e cols. (4) realizaram um grande estudo na China, para avaliar a eficácia da suplementação com ácido fólico na prevenção de distúrbios do tubo neural. O estudo foi realizado no período de 1993 a 1995, em duas áreas do país. No norte, onde a incidência de distúrbios do tubo neural era elevada e no sul, onde tinham os menores índices de distúrbios do tubo neural. O grupo tratado passou a receber 400 microgramas diários de ácido fólico desde o exame pré-nupcial até o fim do primeiro trimestre de gestação. O grupo controle fez apenas o uso da dieta normal, sem o suplemento. No grupo tratado, foram examinados 130.142 recém-nascidos e no grupo controle 117.689. Os índices de distúrbios do tubo neural foram bastante distintos, sendo 102 casos e 173 casos, respectivamente. Entre as pacientes que não receberam a suplementação, os índices de distúrbios do tubo neural foram de 4,8 : 1000 na região norte e de 1,0 : 1000 na região sul. Entre as que receberam a suplementação pré gestacional, os índices foram de 1,0 : 1000 na região norte e de 0,6 : 1000 na região sul. A redução na região de maior incidência foi de 80% e na de menor incidência foi de 41%.

Concluem os autores que a administração de 400 microgramas de ácido fólico ao dia, para mulheres que podem ou querem engravidar, reduz acentuadamente a ocorrência de distúrbios do tubo neural, tanto em áreas de alta incidência, como naquelas de baixa.

Stevenson e cols. (5) realizaram um estudo para avaliar o declínio da prevalência de distúrbios do tubo neural, numa região dos Estados Unidos de alto risco, após a suplementação com ácido fólico. A região escolhida foi o estado da Carolina do Sul, no período de outubro de 1992 a setembro de 1998. Neste período, as mulheres foram incentivadas a ingestão diária de ácido fólico. Após 6 anos, avaliados 278.122 nascimentos, o índice de distúrbios do tubo neural foi reduzido de 1,89 casos para 0,98 : 1000 nascimentos. Apenas parte das mulheres que engravidaram haviam tomado o suplemento e este número cresceu de 8% a 35% durante os 6 anos do projeto. Concluem os autores que a suplementação com ácido fólico, para todas as mulheres em idade fértil, é um método altamente eficaz na prevenção de distúrbios do tubo neural. Sobre este mesmo artigo, Brent R., Oakley G. e Mattison D. (6) fazem um balanço sobre o que eles chamam de “epidemia desnecessária de distúrbios do tubo neural, que seria perfeitamente prevenida com a suplementação de ácido fólico. Alertam também que as taxas de ácido fólico utilizadas no enriquecimento de cereais e seus derivados, não são suficientes para a prevenção de distúrbios do tubo