Rev Saúde Pública 2013;47(5):952-7

DOI:10.1590/S0034-8910.2013047004769

Quenia dos Santos[I]

Rosely Sichieri[II]

Dirce Maria Lobo Marchioni[III]

Eliseu Verly Jr[IV]

Avaliação da segurança de diferentes doses de suplementos de ácido fólico em mulheres do Brasil

Evaluation of the safety of different doses of folic acid supplements in women in Brazil

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a distribuição da ingestão de ácido fólico e a segurança de diferentes doses de suplementos em mulheres em idade reprodutiva.

MÉTODOS: Foram utilizados dados de consumo a partir de dois dias não consecutivos de registro alimentar de 6.837 mulheres em idade reprodutiva (19 a 40 anos) participantes do Inquérito Nacional de Alimentação, módulo da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Médias e percentis de consumo habitual de folato natural e ácido fólico foram estimados utilizando o método do *National Cancer Institute*. Cinco cenários foram simulados somando-se diferentes doses diárias de fortificação (400 mcg, 500 mcg, 600 mcg, 700 mcg e 800 mcg) ao ácido fólico oriundo dos alimentos consumidos pelas mulheres. Comparou-se o total de ácido fólico (dieta + suplemento) com o nível máximo de ingestão tolerável (UL = 1.000 mcg) para definir a dose segura de suplementação.

RESULTADOS: Mulheres com ingestão habitual de ácido fólico acima do nível máximo de ingestão tolerável foram observadas para doses de suplemento de 800 mcg (7,0% das mulheres). Abaixo desse valor, qualquer dose de suplementação mostrou-se segura.

CONCLUSÕES: O uso de suplementos de até 700 mcg de ácido fólico mostrou-se seguro.

DESCRITORES: Mulheres. Ácido Fólico, administração & dosagem. Suplementos Dietéticos, utilização. Inquéritos Nutricionais, utilização.

[I] Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Departamento de Epidemiologia. Instituto de Medicina Social. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

[II] Departamento de Epidemiologia. Instituto de Medicina Social. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

[III] Departamento de Nutrição. Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

[IV] Departamento de Epidemiologia. Instituto de Medicina Social. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Correspondência | Correspondence:
Eliseu Verly Jr
Rua São Francisco Xavier, 524 7º andar sala 7013D Maracanã
20550-900 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: eliseujunior@gmail.com

Recebido: 7/2/2013
Aprovado: 1/7/2013

Artigo disponível em português e inglês em: www.scielo.br/rsp

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the distribution of folic acid intake and the safety of different doses of supplements in women of childbearing age.

METHODS: Data were used from two non-consecutive days of food records of 6,837 women of childbearing age (19-40 years old) participants of the National Food Survey, a module of the Household Budget Survey 2008-2009. Means and percentiles of usual consumption of natural folate and folic acid were estimated using the National Cancer Institute method. Five scenarios were simulated by adding different daily doses of fortification (400 mcg, 500 mcg, 600 mcg, 700 mcg and 800 mcg) to folic acid derived from food consumed by the women. To define a safe dose of the supplement, the total folate (dietary + supplement) was compared with the tolerable upper intake level (UL = 1,000 mcg).

RESULTS: Women with usual intake of folic acid above the tolerable upper intake levels were observed only for doses of supplement of 800 mcg (7.0% of women). Below this value, any dose of the supplement was safe.

CONCLUSIONS: The use of supplements of up to 700 mcg of folic acid was shown to be safe.

DESCRIPTORS: Women. Folic Acid, administration & dosage. Dietary Supplements, utilization. Nutrition Surveys, utilization.

INTRODUÇÃO

As mulheres em idade reprodutiva e capazes de engravidar deveriam consumir 400 mcg de ácido fólico por dia, por meio de alimentos fortificados ou suplementos, ou ambos, além do folato obtido em uma dieta habitual.[16,17] Em vista da aderência limitada à suplementação pelas mulheres em idade reprodutiva (de 30% a 47% das mulheres americanas e de 0,5% a 52% nas mulheres em todo mundo),[5,19] a fortificação de alimentos foi proposta com o intuito de prevenir defeitos de fechamento do tubo neural.[1] Cerca de 53 países têm leis para a fortificação obrigatória das farinhas de trigo com ácido fólico.[6] O governo brasileiro introduziu a fortificação obrigatória das farinhas de trigo e milho com 150 µg de ácido fólico/100 g em junho de 2004.[a]

Revisão de 13 estudos mostrou que a ingestão de suplemento de ácido fólico na concentração de 400 mcg/dia reduziria o risco de DTN em cerca de 36%, ao passo que a ingestão de 1 mg/dia diminuiria o risco em 57% e um comprimido de 5 mg, diariamente, reduziria o risco em 85%, apesar de essa última concentração estar além do nível máximo de ingestão tolerável para o ácido fólico (UL) (1.000 mcg/dia).[24] A UL é o mais alto nível de ingestão diária de um nutriente a partir do qual há riscos de efeitos adversos para a saúde. Ela é definida como o valor absoluto do consumo usual de ácido fólico proveniente de alimentos enriquecidos e de suplementos e é expresso em mcg de ácido fólico/dia. A ingestão de alimentos, fonte de folato natural, não é contabilizado no cálculo da UL.[11]

Nas duas últimas décadas, tem aumentado a preocupação com a possibilidade de ingestão do ácido fólico em quantidades além do nível máximo de ingestão tolerável.[12] O consumo excessivo de ácido fólico parece acelerar a progressão de lesões pré-cancerosas existentes e não diagnosticadas, além da possibilidade de mascaramento do diagnóstico da anemia por deficiência de B12.[7,22]

O presente estudo teve por objetivo avaliar a distribuição da ingestão de ácido fólico e a segurança de diferentes doses de suplementos em mulheres em idade reprodutiva. A simulação de diferentes cenários visou determinar as doses seguras de ingestão desses suplementos, sem ultrapassar o nível máximo de ingestão tolerável.

MÉTODOS

Foram utilizados os dados do Inquérito Nacional de Alimentação (INA) incluído como um módulo na Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009 desenvolvida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).[b]

[a] Brasil. Resolução RDC no 344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o regulamento técnico para fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. *Diario Oficial da Uniao*. 18 dez 2002;Seção 1:58.
[b] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares, 2008-2009. Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil. Rio de Janeiro; 2011.

Foi adotado um plano de amostragem por conglomerado em dois estágios para a POF 2008-2009.[b] Foram selecionados setores censitários estratificados geograficamente e segundo a renda média dos chefes dos domicílios no primeiro estágio. Esses setores foram selecionados por amostragem com probabilidade proporcional ao número de domicílios existentes em cada setor correspondente aos setores da base geográfica do Censo Demográfico 2000. As unidades amostradas no segundo estágio de seleção foram os domicílios particulares permanentes selecionados por amostragem aleatória simples sem reposição, dentro de cada um dos setores. A coleta foi realizada ao longo dos 12 meses e em todos os estratos geográficos da pesquisa.

Foram selecionados 68.373 domicílios para a POF 2008-2009. A subamostra do INA foi inicialmente calculada em 25% dos domicílios amostrados para a POF 2008-2009 (16.764 domicílios). Responderam à pesquisa 13.569 domicílios, correspondendo a 33.004 indivíduos > 10 anos. A taxa de não resposta para as mulheres da faixa etária neste estudo foi de 4,75%, considerada baixa. Detalhes sobre a amostragem e coleta de dados estão disponíveis em IBGE.[b]

A presente análise incluiu dados do consumo alimentar de 6.837 mulheres de idade reprodutiva do Brasil, na faixa etária de 19 a 40 anos.

O consumo alimentar foi coletado por dois dias de registros alimentares não consecutivos, no qual o indivíduo registrava todos os alimentos e bebidas consumidos durante um dia pré-determinado, incluindo descrições de horário, quantidades consumidas em unidades de medidas caseiras e forma de preparação.

Foram utilizadas tabelas de composição nutricional e de medidas caseiras, compiladas especificamente para análise dos alimentos e preparações citados na POF 2008-2009[b] para o cálculo do valor nutricional de cada alimento consumido. Na análise do consumo de folato, utilizou-se a base de dados *Nutrition Data System for Research* da Universidade de Minnesota (NDSR, 2003),[c] corrigindo-se o valor da fortificação de 140 mcg de ácido fólico/100 g de farinhas de trigo e milho (valor adotado nos Estados Unidos) para 150 mcg/100 g de farinhas de trigo e milho, como ocorre no Brasil.

Foram realizadas análises parciais durante a coleta dos dados para o controle de qualidade com verificação da frequência de resposta, média de itens consumidos no primeiro e no segundo dias de registro alimentar, codificação de itens não cadastrados, análise de itens incluídos inadequadamente, entre outros.

Detalhes sobre o pré-teste, treinamento, validação do instrumento de coleta de dados e digitação dos dados foram apresentados em IBGE.[b]

A distribuição do consumo foi avaliada utilizando o método do *National Cancer Institute*,[21] que corrige o efeito da variação intrapessoal e estima percentis de consumo usual.

Médias de consumo, percentis de distribuição da ingestão usual de ácido fólico e folato natural e prevalência de inadequação da ingestão de folato foram calculadas para as mulheres em idade reprodutiva. O método da EAR (necessidade média estimada)[11] como ponto de corte foi utilizado para o cálculo da prevalência de inadequação da ingestão de folato. Os intervalos de confiança de 95% para as médias foram calculados a partir de erros-padrão estimados pela técnica de replicação *Balanced Repeated Replication* com a modificação de Barbosa.[3]

Foram realizadas simulações de cinco cenários em que suplementos de diferentes concentrações de ácido fólico foram adicionados ao ácido fólico oriundo dos alimentos consumidos pelas mulheres. Os cinco cenários foram os seguintes: 1) 400 mcg de ácido fólico por dia, conforme preconizado pelo *Institute of Medicine*;[11] 2) 500 mcg/dia; 3) 600 mcg/dia; 4) 700 mcg/dia; e 5) 800 mcg/dia. Definiu-se como suplementação segura aquela em que nenhuma mulher ultrapasse o valor de 1.000 mcg/dia referente à UL.

Foram listados os alimentos consumidos pelas mulheres na POF com maior densidade de folato natural para documentar a dificuldade em se atingir a recomendação de ácido fólico nesse ciclo de vida somente via alimentação. Um cenário à parte foi simulado usando esses alimentos relatados.

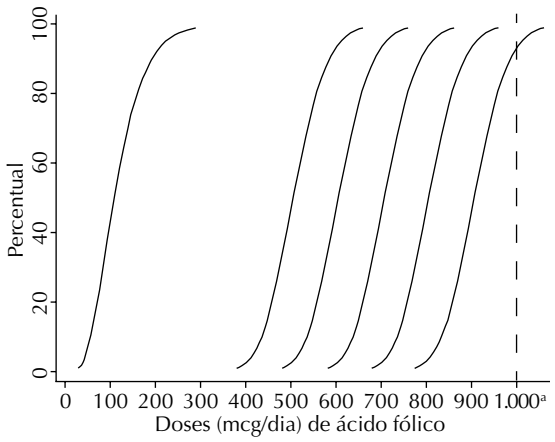
As análises foram realizadas utilizando o programa SAS (*Statistical Analysis System*), versão 9.1, considerando a expansão da amostra e o desenho complexo de amostragem.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Instituto de Medicina Social (CAAE – Processo nº 0011.0.259.000-11), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

RESULTADOS

As médias de ingestão, os percentis da distribuição da ingestão usual de folato natural e ácido fólico consumido pelas mulheres em idade reprodutiva encontram-se na Tabela. A prevalência de inadequação de ingestão de folato foi de 40% (cerca de 2.735 mulheres não conseguiram atingir a recomendação do EAR).

[c] University of Minnesota. Nutrition Coordinating Center. Nutrition data system for research-NDSR. Minneapolis; 2003 [citado 2012 dez 01]. Disponível em: http://www.ncc.umn.edu/products/ndsr.html8



[a] nível máximo de ingestão tolerável

Figura. Simulação da distribuição da ingestão de acido fólico usando diferentes doses de suplementação (em mcg/dia) em mulheres em idade reprodutiva. Brasil, 2008 a 2009.

O suplemento de 800 mcg, nos percentis superiores ao percentil 90, ultrapassa o nível máximo de ingestão tolerável. Os demais suplementos mostram-se seguros e não ultrapassaram a UL (Figura).

Para que as mulheres em idade reprodutiva pudessem atingir a recomendação de ingestão adicional de 400 mcg de folato via alimentos, seria necessário incluir em sua alimentação ao longo do dia, por exemplo, três colheres de sopa de brócolis + três colheres de sopa de espinafre + ½ mamão papaya + um copo (250 ml) de suco de laranja + uma goiaba grande + três colheres de sopa de almeirão cozido + três colheres de sopa de beterraba crua + três colheres de sopa de couve crua + dois kiwis pequenos + duas colheres de sopa de lentilha. Esses alimentos totalizariam cerca de 900 mcg de folato natural.

DISCUSSÃO

As simulações de cenários mostraram que o consumo de suplementos até a concentração de 700 mcg não ultrapassaria a UL.

A suplementação é fundamental como meio de prevenção dos defeitos do tubo neural DTN. É quase impossível para as mulheres em idade reprodutiva atingir a recomendação de ingestão adicional de folato utilizando 100% de alimentos-fonte de folato natural, pois essas mulheres teriam que aumentar exageradamente a ingestão de frutas, verduras, legumes e leguminosas em suas dietas. A absorção do folato natural não é tão eficiente quanto a do ácido fólico.[11] Mesmo considerando a ingestão de alimentos fortificados, a recomendação não é atingida no Brasil.

Não existe consenso em relação à dose diária adequada de ácido fólico para prevenir os DTN.[4] A recomendação atual do Instituto de Medicina dos Estados Unidos de 400 mcg de ácido fólico por dia, adotada em vários países, parece ser suficiente para atingir ótima concentração de folato celular com pelo menos de oito a 12 semanas de ingestão diária.[15] Em contrapartida, com suplementação de 800 mcg de ácido fólico por dia, a concentração ótima de folato celular é alcançada em média quatro semanas após o início da suplementação.[d]

Muito é discutido sobre o papel do ácido fólico na incidência de cânceres. Quatro de cinco metanálises recentes de ensaios clínicos randomizados[9,18,23,25] mostraram que não houve efeito significativo da suplementação de ácido fólico sobre a incidência de qualquer tipo de câncer de três a cinco anos de tratamento (as doses variaram de 0,5 mg a 40 mg de ácido fólico/dia). Foram analisadas as incidências de câncer em seis ensaios clínicos randomizados em outra metanálise e observou-se que as incidências de câncer foram maiores nos grupos suplementados do que nos grupos não suplementados.[2] O ácido fólico participa de uma série de reações no organismo, entre elas a síntese de DNA e processos de divisão celular.[11] O consumo elevado de ácido fólico pode estimular o crescimento e divisão de todas as células, células sadias ou não. A suplementação de ácido fólico pode intensificar a progressão e crescimento de células pré-neoplásicas e cânceres subclínicos, que são comuns na população.[14]

Embora a dose de 700 mcg possa promover a concentração ótima de folato celular em um tempo menor sem ultrapassar a UL, não há informações suficientes sobre efeitos prejudiciais a longo prazo. Recomendação cautelosa seria o uso de suplementos com dose de 700 mcg nos casos de gestação planejada (início da suplementação quatro semanas antes da concepção). Mantém-se a recomendação de 400 mcg por dia para as demais mulheres em idade reprodutiva.

Nem todos os casos de DTN são evitáveis aumentando o consumo de folato. Os DTN representam um grupo heterogêneo de malformações congênitas do ponto de vista etiológio e patogênico e é provável que haja casos não evitáveis até mesmo por grandes doses de ácido fólico.[11] A diminuição relativa depende da quantidade inicial de DTN, com maior redução nos grupos populacionais com maior prevalência na linha de base. Em revisão sistemática que avaliou os efeitos benéficos de diferentes níveis de ácido fólico na prevalência de DTN, concluiu-se que, independentemente da quantidade de casos anteriores à suplementação, todos os grupos de estudo apresentaram prevalência residual de cerca de cinco casos de DTN por 10.000 nascimentos.[16] Os dados do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS)[e] indicam que, entre 2004

[d] Pietrzik K, Prinz-Langenohl R, Lamers Y, Wintergerst ES, Bramswig S. Randomized, placebo-controlled, doubleblind study evaluating the effectiveness of a folic acid containing multivitamin supplement in increasing erythrocyte folate levels in young women of child-bearing age. In: Poster at the 18th International Nutrition Congress, Durban, South Africa; 2005.

[e] Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Brasília (DF); 2011 [citado 2013 jan 10]. Disponível em: http://www.datasus.gov.br

Tabela. Média, intervalo de confiança de 95% e percentis da distribuição da ingestão usual de folato natural e ácido fólico em mulheres em idade reprodutiva. Brasil, 2008 a 2009.

Variável	Percentis da ingestão usual							
	Média (mcg/dia)	5	10	25	50	75	90	95
Folato natural	195,0 190,5;199,5	86,1	102,6	135,3	181,3	239,4	305,0	351,3
Ácido fólico	115,7 110,2;121,2	43,9	54,3	75,7	106,3	145,5	189,0	218,8

(início da fortificação das farinhas alimentares) e 2006 (pós-fortificação), houve redução de cerca de 23,5% na prevalência de DTN e de 39% na prevalência de espinha bífida especificamente. Porém, houve ligeiro aumento na prevalência dos DTN após 2006 até 2009, mantendo-se relativamente estável em 2010, com média de 8,8 casos de DTN por 10.000 nascimentos. Isso mostra que a fortificação mandatória das farinhas ocasionou ligeira diminuição dos DTN, porém não foi suficiente para que o Brasil atingisse o chamado "efeito chão", de cinco casos de DTN por 10.000 nascimentos.[10] É necessário buscar ações para diminuir a prevalência de tais anomalias congênitas no País.

Uma alternativa para tentar baixar os casos de DTN no Brasil seria a criação de um programa específico de suplementação de ácido fólico para mulheres em idade reprodutiva. O que existe atualmente é o Programa Nacional de Suplementação de Ferro[f] do Ministério da Saúde, que promove a suplementação medicamentosa de ferro (60 mg) e ácido fólico (5 mg) para gestantes, para controlar e reduzir a anemia no País. Tal Programa não contempla a redução dos DTN por incluir gestantes a partir da 20ª semana da gestação, época em que o fechamento do tubo neural já ocorreu, perdendo o possível efeito protetor do ácido fólico naquela ocasião. A concentração de ácido fólico fornecido às gestantes (5 mg) é elevada (cinco vezes superior à UL). Assim, as gestantes brasileiras beneficiárias desse Programa estariam em risco de exposição à concentração excessiva de ácido fólico por período relativamente longo (da 20ª semana da gestação ao 3º mês pós-parto).

Estratégias adicionais para reduzir a prevalência dessas anomalias incluem o planejamento familiar. A inclusão de campanhas de planejamento familiar na rotina dos serviços de saúde pública poderia evitar o alto número de casos de gravidez em que a mãe não tem conhecimento da concepção, o que permitiria o início da suplementação antes da gravidez e durante a maternidade. Essa medida preveniria a deficiência de ácido fólico durante o período mais crítico da embriogênese.

As limitações deste estudo são as mesmas de todo estudo que se baseia em dados de consumo referidos, em especial, a subnotificação da ingestão. Não há, entretanto, biomarcadores da ingestão de folato capazes de estimar quanto seria essa subnotificação na população. Mesmo para um percentual elevado de sub-relato, a quantidade em valor absoluto seria inexpressiva para a conclusão do estudo, dado o baixo consumo de folato dietético na população.

O uso de suplementos de até 700 mcg de ácido fólico no Brasil, aliado à ingestão de ácido fólico e folato natural via alimentação, mostrou-se seguro no período periconcepcional. O uso de suplementos com essa dose deveria ficar restrito a esse período para prevenir possíveis efeitos adversos do uso prolongado

[f] Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Brasília (DF); 2011 [citado 2013 jan 10]. Disponível em: http://www.datasus.gov.br

REFERÊNCIAS

1. Almeida LC, Cardoso MA. Recommendations for folate intake in women: implications for public health strategies. *Cad Saude Publica*. 2010;26(11):2011-26. DOI:10.1590/S0102-311X2010001100003
2. Baggott JE, Oster RA, Tamura T. Meta-analysis of cancer risk in folic acid supplementation trials. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(1):78-81. DOI:10.1016/j.canep.2011.05.003
3. Barbosa FS, Brito FSB, Junger W, Sichieri R. Assessing usual dietary intake in complex sample design surveys. *Rev Saude Publica*. 2013;47 Suppl 1:171-6. DOI:10.1590/S0034-89102013000700003
4. Berti C, Biesalski HK, Gärtner R, Lapillone A, Pietrzik K, Poston L, et al. Micronutrients in pregnancy: current knowledge and unresolved questions. *Clin Nutr*. 2011;30(6):689-701. DOI:10.1016/j.clnu.2011.08.004
5. Centers for Disease Control and Prevention. Use of supplements containing folic acid among women of childbearing age - United States, 2007. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(1):5-8.
6. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Grand Rounds: additional opportunities to prevent neural tube defects with folic acid fortification. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(31):980-4.
7. Cornel MC, de Smit DJ, de Jong-van den Berg LT. Folic acid--the scientific debate as a base for public health policy. *Reprod Toxicol*. 2005;20(3):411-5. DOI:10.1016/j.reprotox.2005.03.015
8. Dary O. Nutritional interpretation of folic acid interventions. *Nutr Rev*. 2009;67(4):235-44. DOI:10.1111/j.1753-4887.2009.00193.x
9. Fife J, Raniga S, Hider PN, Frizelle FA. Folic acid supplementation and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2011;13(2):132-7. DOI:10.1111/j.1463-1318.2009.02089.x
10. Heseker HB, Mason JB, Selhub J, Rosenberg IH, Jacques PF. Not all cases of neural-tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid. *Br J Nutr*. 2009;102(2):173-80. DOI:10.1017/S0007114508149200
11. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington (DC): The National Academies Press; 1998.
12. Jägerstad M. Folic acid fortification prevents neural tube defects and may also reduce cancer risks. *Acta Paediatr*. 2012;101(10):1007-12. DOI:10.1111/j.1651-2227.2012.02781.x
13. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006. p. 704-5.
14. Kim Y-I. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr*. 2004;80(5):1123-8.
15. Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Bramswig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):156-61.
16. National Research Council. Maternal nutrition and the course of pregnancy. Washington (DC): National Academy of Sciences; 1970.
17. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington (DC): The National Academies Press; 2006.
18. Qin X, Cui Y, Shen L, Sun N, Zhang Y, Li J, et al. Folic acid supplementation and cancer risk: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2013;133(5):1033-41. DOI:10.1002/ijc.28038
19. Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *BJOG*. 2004;111(5):399-408. DOI:10.1111/j.1471-0528.2004.00115.x
20. Talaulikar VS, Arulkumaran S. Folic acid in obstetric practice: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(4):240-7. DOI:10.1097/OGX.0b013e318223614c
21. Tooze JA, Midthune D, Dodd KW, Freedman LS, Krebs-Smith SM, Subar AF, et al. A new statistical method for estimating the usual intake of episodically consumed foods with application to their distribution. *J Am Diet Assoc*. 2006;106(10):1575-87. DOI:10.1016/j.jada.2006.07.003
22. Ulrich CM, Potter JD. Folate supplementation: too much of a good thing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(2):189-93. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0054.
23. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, Ebbing M, Halsey J, Lonn E, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50000 individuals. *Lancet*. 2013;381(9871):1029-36. DOI:10.1016/S0140-6736(12)62001-7
24. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet*. 2001;358(9298):2069-73. DOI:10.1016/S0140-6736(01)07104-5
25. Wien TN, Pike E, Wisloff T, Staff A, Smeland S, Klemp M. Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000653. DOI:10.1136/bmjopen-2011-000653

Os autores declaram não haver conflito de interesses.