

# SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO FÓLICO EM CADELAS PRENHES: REVISÃO DE LITERATURA

## RESUMO

A suplementação de ácido fólico durante a gestação das cadelas é um assunto de extrema importância e que ainda gera dúvidas aos médicos veterinários e criadores, visto que, existem poucos estudos na espécie em comparação aos seres humanos. E assim como em bebês, as alterações anatômicas causadas pela falta de suplementação de ácido fólico, podem causar sintomas clínicos importantes nos filhotes, mas que podem ser evitados com a suplementação adequada desde o início da gestação das cadelas. Observa-se que raças braquiocefálicas apresentam uma maior predisposição para patologias acometidas por essa deficiência, como fenda palatina, fissura labial e mesmo a espinha bífida, que apesar de sua etiologia desconhecida, a mesma também apresenta menor incidência com o uso do ácido fólico. Atualmente, pesquisas demonstram que a utilização de uma dose correta da suplementação desta vitamina associada à uma dieta balanceada em cadelas prenhes, é um método simples, porém que não evita o desenvolvimento de tais alterações, mas que consegue diminuir a incidência das mesmas. Sendo assim, essa revisão de literatura tem como objetivo elucidar as principais alterações e possíveis prevenções com a suplementação de ácido fólico durante o período gestacional em cadelas.

**Palavras-chave:** ácido fólico, gestantes, cadelas, espinha bífida, fenda palatina, fissura labial, braquiocefálicos.

## INTRODUÇÃO

O ácido fólico é uma vitamina do grupo B, também denominada como vitamina B9, solúvel em água e essencial na multiplicação celular. Pertence ao grupo de folatos, que são utilizados como cofatores, doadores e receptores de moléculas de carbono, em uma variedade de reações que vão envolver o metabolismo de aminoácidos e nucleotídeos. Participa da síntese dos componentes que formam o DNA e fica armazenada em pequenas reservas dentro do fígado, na forma de poliglutamato, precisando então de uma reposição diária (PLANTHORMONES, 2018).

As melhores fontes alimentares para conseguir obter o ácido fólico vem das vísceras, vegetais com folhas verdes como espinafre, aspargo e brócolis. Outros exemplos de alimentos ricos em ácido fólico são: abacate, abóbora, batata, carne de vaca, carne de porco, cenoura, couve, fígado, maçã, milho e ovo. A folacina, também conhecida como ácido fólico, não é estável ao calor e por isso o processamento desses alimentos em temperaturas elevadas resulta em perdas consideráveis do mesmo, a cocção desses alimentos diminui em 50% a concentração da vitamina B9 (SANTOS, L; PEREIRA, M. 2007).

A suplementação com o mesmo, utilizado para mulheres e cadelas durante o período da gestação, reduz a incidência de defeitos no tubo neural, além de diminuir a incidência de baixo peso ao nascimento e de casos de aborto espontâneo por placentação inadequada (FELICIANO, M. 2007; SAAD, F. 2007; NACIONALRESEARCHCOUNCIL, 2006).

Essa vitamina foi introduzida na dieta de cadelas gestantes, em razão de que, o uso do ácido fólico consegue diminuir a incidência de fenda palatina e fissura labial nas ninhadas (ENGLAND, G et al. 2012). Isso acontece porque o ácido fólico apresenta um papel imprescindível na multiplicação celular, o folato interfere diretamente no crescimento do feto. Além disso, participa da síntese de ácido nucleico DNA e RNA e é vital para a divisão celular e síntese proteica, logo, sua deficiência na fase de gestação pode acarretar em alterações na síntese do DNA e em alterações cromossômicas (SANTOS, L; PEREIRA, M. 2007).

A suplementação com ácido fólico tem se mostrado extremamente eficaz na redução da ocorrência de defeitos do tubo neural e outras anormalidades congênitas em humanos, sugerindo que o ácido fólico pode modular os principais mecanismos de crescimento e diferenciação no sistema nervoso central (SNC) (ISKANDAR, B. J. et al. 2004).

Através de estudos, descobriu-se a importância do ácido fólico no desenvolvimento dos fetos e na vida reprodutiva das cadelas, visto que manifestam uma importante participação na formação dos tecidos que fazem parte do sistema nervoso (LINHARES, A; ALMEIDA, J. 2017). Por consequência, a falta da vitamina B9, acarreta em diversas alterações, como espinha bífida, uma alteração mais rara, e as mais comuns, conhecidas como fenda palatina e fissura labial (ARIAS, M. 2008).

### **Alterações congênitas**

Os lábios superiores são formados pela fusão das proeminências maxilares laterais com o processo nasal durante o desenvolvimento embrionário, sendo que

falhas nessas associações podem resultar em fissura labial, mais conhecida como lábio leporino, que é uma alteração que apesar de esteticamente evidente, não causa alterações clínicas funcionais nos animais (DIAS, F. 2013). Podendo estar associado ou não a anormalidades no palato secundário (palato duro e mole) que ocorrem como a fenda palatina (WIGGS; LOBPRISE, 1997; HOSKINS, 2001; GIOSSO, 2003; ROZA, 2004).

A fenda palatina é classificada como um defeito de caráter congênito, acomete os cães e resultam em um desenvolvimento craniofacial anormal, causada por uma desordem anatômica, onde existe uma fissura que promove a comunicação da cavidade oral com a cavidade nasal. Pode ser classificada como fenda de palato primário ou secundário, onde o primário ocorre quando envolve o lábio e o alvéolo, enquanto o secundário envolve somente o palato secundário, podendo abranger o palato mole ou não. (ŁOBODZINSKA, A et al. 2014).

Cães braquiocefálicos, como Boston Terrier, Bulldog Inglês, Pequinês e Shih-tzu são mais propensos a fenda palatina primária e secundária. Além das raças braquiocefálicas, outras como o Dachshund, Cocker Spaniel, Beagle, Labrador Retriever, Pointer Inglês, Schnauzer, Pit Bull e os Pastores Alemães também são predispostos a apresentarem esse tipo de anomalia oral (DUTRA, 2008).

Estudos têm explicado o aparecimento de fenda palatina e fissura labial por mutações genéticas da enzima MTHFR (metilenotetrahidrofolato redutase). A MTHFR desempenha um papel central no ciclo do ácido fólico, onde permite a redução do ácido fólico para sua forma ativa (GUILLOTEAU, A. 2006). Em cães, as transformações controladas por essa enzima, ocorrem na primeira metade da

gestação, durante a organogênese – que se completa até 35º dia de gestação, eventuais alterações nesse processo podem resultar em muitos distúrbios vistos após o parto, como essas anomalias craniofaciais (DOMOSŁAWSKA, A. et al. 2013).

Outra doença mais grave e também mais rara, é a espinha bífida, uma malformação óssea congênita com o fechamento incompleto dos arcos vertebrais dorsais (LEMPEK, M et al. 2016), descrita com maior incidência em Bulldog Inglês, SRD e Cocker Spaniel, é uma doença de etiologia desconhecida e de caráter congênito, mas já é descrito que a suplementação correta de ácido fólico durante toda a gestação, tem a capacidade de diminuir as chances da mesma se desenvolver (ARIAS, M et al. 2008). Podem ocorrer defeitos primários e secundários em um mesmo indivíduo, envolvendo diferentes períodos e processos de desenvolvimento embrionário (PETERSON; KUTZLER, 2011).

O tratamento para espinha bífida já é algo que vem sendo executado antes do nascimento em seres humanos, afim de evitar qualquer lesão adicional após o nascimento, além dos sinais neurológicos que ficam permanentemente afetados. Apesar de em Medicina Humana o tratamento estar descrito, em Medicina Veterinária não é habitualmente efetuado, pois as apresentações costumam se dar já com um prognóstico reservado e, por não apresentar um plano de correção cirúrgica (LEMPEK, M et al. 2016).

### **Importância da suplementação**

As gestantes são propensas a desenvolver deficiência de folato devido ao aumento da demanda desse nutriente para o crescimento fetal e tecidos maternos.

Outros fatores que contribuem para deficiência de folato são a dieta inadequada, hemodiluição fisiológica gestacional e influências hormonais (SANTOS, L; PEREIRA, M, 2007).

Para que a queda na incidência dessas alterações congênitas mais comuns observadas em Medicina Veterinária como fenda palatina e fissura labial aconteça, é necessário que ocorra a suplementação na dieta tradicional da cadela prenhe com o uso de ácido fólico (GUILLOTEAU, 2006; PLANTHORMONES, 2018).

Estudos foram realizados com a suplementação do ácido fólico durante a gestação de cadelas de diferentes raças, braquiocefálicas ou não, e notaram uma diminuição significativa no número de casos com fenda palatina e fissura labial em neonatos. Entre eles, Domosławska, et al. (2013) analisaram 17 cadelas da raça Pug e 20 Chihuahuas, todas alimentadas com ração comercial contendo 0,6 mg/kg de ácido fólico. O grupo após a suplementação com ácido fólico do início do cio até 40 dias de gestação (Pug 5mg/dia e Chihuahua 2,5mg/dia), apresentou uma diminuição na incidência de casos de fenda palatina e lábio leporino nos neonatos, de 10,86% para 4,76% e de 15,78% para 4,87%, respectivamente. E também uma diminuição no número de cesáreas, de 8 antes de suplementar para 3 pós suplementação.

Guilloteau et al. (2006), também observaram resultados semelhantes após avaliarem 66 ninhadas de Bulldog Francês (140 filhotes), sendo as fêmeas alimentadas com ração comercial contendo 0,9 mg/kg de ácido fólico e suplementadas com 5mg/ dia, desde 15 dias antes do acasalamento até o final da gestação. Notaram que o aparecimento de fenda palatina e lábio leporino diminuíram de 8,57% para 4,41%.

Assim como, Elwood e Colquhoun (1997) que através de um estudo retrospectivo com cadelas da raça Boston Terrier, notaram que em 7 anos (1974 a 1981), antes da suplementação com 5 mg/dia de ácido fólico (da data do acasalamento até a 3ª semana pós parto), de 14 ninhadas com 51 filhotes, 9 filhotes (17,6%) apresentaram fenda palatina. Sendo que a deformidade ocorreu em 7 das 14 ninhadas. Após a introdução da suplementação com ácido fólico, num período de 15 anos (1982 a 1997), de 49 ninhadas com 191 filhotes, desses 8 filhotes (4,2%) em 8 ninhadas separadas, tiveram fenda palatina e apenas 1 acompanhado de fissura labial. Isso indicou um risco relativo de 0,24, equivalente a uma redução de 76% na frequência do aparecimento dessas alterações (risco relativo é a razão da prevalência em nascimento dos defeitos no período posterior à prevalência no período anterior).

A alimentação de cadelas prenhes precisa seguir as normas oferecidas pela Associação de Autoridades Americana de Controle de Alimentos (AAFCO), é necessário que seja ofertado em média de 22% de proteína, 8% de gordura, 1% de Ca e 0,8% P. (ENGLAND, G et al. 2012).

A dose indicada para suplementação de ácido fólico na dieta tradicional para todas as classes de cães recomendada pela AAFCO, é de 180µg/kg. A dose recomendada nessa pesquisa foi de 400µg em raças de porte grande, 200µg em raças de porte médio e 50µg em raças de pequeno porte (CVETELINA, I; PLAMEN, G. 2018).

Contudo, não se pode afirmar com convicção que a suplementação com o ácido fólico consegue impedir todos os casos de fenda palatina e fissura labial, no entanto, contesta uma drástica diminuição da prevalência das mesmas (COILE, D.

2009). Sabe-se que o fator nutricional não é a única causa, existe também o fator genético (DOMOSŁAWSKA, et al. 2013).

Richtsmeier (1993) sugere baseado na análise de pedigree, que essas alterações são herdadas por um gene autossômico recessivo. O que também foi descrito por Weber (1995), que diagnosticou fenda palatina, fissuras nasais e labiais em 11 de 26 filhotes de um pai portador de fissura nasal. Assim como, no estudo de Domosławska, et al. (2013), onde o mesmo casal de Pug tiveram 2 de 5 filhotes com fenda palatina, em duas ninhadas consecutivas e esse distúrbio desapareceu ao acasalar a cadela com outro macho. Tais opiniões sugerem a possibilidade do macho ser o carreador, porém ainda não se sabe com exatidão a origem genética (gene ou grupo de genes). (DOMOSŁAWSKA, et al. 2013).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Pode-se concluir que o uso da suplementação diária de ácido fólico em cadelas gestantes durante todo o período de gestação, na dose de 5mg/dia, é um método preventivo, simples e eficaz para a diminuição da incidência de patologias congênitas, como fenda palatina e fissura labial, principalmente em raças predispostas, como no caso das braquiocefálicas, após a observação em diversos estudos e pesquisas apresentados ao longo dessa revisão de literatura.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ARIAS, M et al. *Spina Bifida in three dogs*. Universidade Estadual de Londrina, 2008.



COILE, D. *Are Cleft Palates a Death Sentence?* Dog World, 18–19, 2009.

CVETELINA, I; PLAMEN, G. *Pregnancy in the bitch – A Physiological Condition Requiring Specific Care – Review*. Trakia University, 2018.

DIAS, F. Labios leoporinos em pequenos animais – Revisão de literatura. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, 2013.

DMS. Folic Acid. Disponível em: [https://www.dsm.com/markets/anh/en\\_US/Compendium/companion\\_animals/folic\\_acid.html](https://www.dsm.com/markets/anh/en_US/Compendium/companion_animals/folic_acid.html)>. Acessado em: 16 fev. 2019.

DUTRA, A. *Defeitos palatinos congênitos*. Tese de Conclusão de Curso (Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais) – Universidade Castelo Branco, 2008.

ELWOOD, J. M; COLQUHOUN, T.A. (1997) *Observations on the prevention of cleft palate in dogs by folic acid and potential relevance to humans*. New Zealand Veterinary Journal, 45:6, 254-256, DOI: [10.1080/00480169.1997.36041](https://doi.org/10.1080/00480169.1997.36041)

ENGLAND, G et al. *7th International Symposium on Canine and Feline Reproduction*. European Veterinary Society for Small Animal Reproduction, 2012.

FELICIANO, M; SAAD, F. *Nutrição de cadelas gestantes e lactação*. Trabalhos Vencedores do 2º Programa de Incentivo à Pesquisa em Nutrição de Cães e Gatos, 2007.

GUILLOTEAU, A et al. *Folic acid and cleft palate in brachycephalic dogs*. Waltham Focus 16 (2), 30–33, 2006.

ISKANDAR, B. J., NELSON, A. , RESNICK, D. , PATE SKENE, J. H., GAO, P. , JOHNSON, C. , COOK, T. D. AND HARIHARAN, N. (2004), *Folic acid*

*supplementation enhances repair of the adult central nervous system.* Ann Neurol., 56: 221-227. doi:10.1002/ana.20174

JANOWSKI, T et al. *Oral folic acid supplementation decreases palate and/or lip cleft occurrence in Pug and Chihuahua puppies and elevates folic acid blood levels in pregnant bitches.* Pol J Vet Sci, 2013.

KALENDER, H et al. *Plasma concentrations of folic acid, vitamin B12 and progesterone of cyclic bitches, bitches during pregnancy and induced abortion and bitches with pyometra.* [Dtsch Tierarztl Wochenschr, 2006.](#)

LEMPEK, M et al. *Espinha bífida em um cão sem raça definida – Relato de caso.* Revista Brasileira de Medicina Veterinária, 38(3):211-213, 2016.

LINHARES, A; ALMEIDA, J. *Folic acid supplementation among pregnant women in southern Brazil: prevalence and factors associated.* Ciência & Saúde Coletiva, 22(2):535-542, 2017.

ŁOBODZINSKA, A et al. *Cleft Palate in the domestic dog canis lupus familiaris – Etiology, Pathophysiology, Diagnosis, Prevention and Treatment.* Warsaw University of Life Sciences, 2014.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Nutrient requirements of dogs and cats.* Washington, D.C: National Academy of Science. National Academy Press, 2006. p.398.

PLANT HORMONES. *Folic Acid For Veterinary Use*, 2018. Disponível em: <http://pt.plant-growth-regulator.com/news/folic-acid-for-veterinary-use-11490599.html>>. Acessado em: 16 fev. 2019.

RICHTSMEIER, J.T., SACK, G.H. JR, GRAUSZ; H.M., CORK; L. C. (1993) *Cleft palate with autosomal recessive transmission in Brittany Spaniels*. Cleft Palate Craniofac J 31: 364-371.

ROZA, M. *Odontologia em pequenos animais*. Cirurgia dentária e da cavidade oral. 1. ed. Rio de Janeiro: L. F. Livros, 2004. cap. 10, p. 167-190.

SANTOS, L; PEREIRA, M. *The effect of folic acid fortification on the reduction of neural tube defects*. Faculdade de Ciências e Saúde – Universidade e Brasília, 2007.

SCHÄFER-SOMI, S. *New approaches to treatment of infertility in the bitch*. Platform for Artificial Insemination and Embryo Transfer, 2015.

Weber FW (1959) *U'ber die Vererbung der medianen Nasenspalte beim Hund*. Schweiz Arch fur Tierheilk, 101: 378-381.

WIGGS, R.; LOBPRISE, H. *Veterinary Dentistry, Principles and Praticce*. Oral Surgery. 1. ed. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1997. cap.9, p. 232- 258.