



SINDROME DA DISFUNÇÃO COGNITIVA CANINA: RELATO DE CASO

COGNITIVE DYSFUNCTION SYNDROM: CASE REPORT

Thais Stephani Ziomek¹, Carolina Lacowicz²

Resumo

A Síndrome da Disfunção Cognitiva (SDC), é uma patologia neurodegenerativa, que apresenta fisiopatologia multifatorial, complexa e pouco diagnosticada. É uma disfunção degenerativa, identificada em animais com idades acima de 7 anos, que apresentam como sinais clínicos: falta de atenção, inatividade, perambulação a esmo e sem rumo, andar em círculos, demência, distúrbios do ciclo do sono/ vigília, incontinência urinária e ou fecal, dificuldade de subir ou descer em escadas, perda de audição, vocalização excessiva, tentativas de passar em espaços estreitos, não reconhecem os tutores, ficam perdidos e interagem menos com membros da família. Foi atendido na Clínica Escola de Medicina Veterinária da Universidade Tuiuti do Paraná, um paciente canino, macho da raça Yorkshire de 14 anos de idade. O tutor relatou troca do dia pela noite; hiperatividade; vocalização excessiva; dejetos em locais inapropriados; andar compulsivo; sinais de ansiedade; desorientação e diminuição das respostas aos estímulos relacionados à audição e visão. O paciente foi diagnosticado com Síndrome da disfunção cognitiva após realização de anamnese, exame neurológico e exames complementares, e recebeu tratamento baseado no uso de Fitoterapia, acupuntura, cromoterapia, dietoterapia e manejo de enriquecimento ambiental, apresentando melhora no quadro comportamental e retardo da disfunção. É uma doença de difícil diagnóstico, onde seu reconhecimento é baseado em sinais clínicos similares ao do envelhecimento, tornando sua detecção pouco relatada o que justifica as escassas opções de tratamento e prevenção alternativas. Através deste relato, foi possível enxergar na medicina integrativa, uma possibilidade satisfatória no retardo da disfunção e melhora de quadro clínico.

Palavras-chave: Síndrome de Alzheimer. Envelhecimento biológico. Cognição.

Introdução

Síndrome da Disfunção Cognitiva canina (SDCC), é uma patologia neurodegenerativa, que apresenta fisiopatologia multifatorial e complexa. É caracterizada pelo acúmulo progressivo de uma proteína neurotóxica no encéfalo (dentro e em torno dos neurônios), chamada *beta-amiloide* sendo uma característica consistente tanto para a doença de Alzheimer humana quanto para a síndrome de disfunção cognitiva canina. Tais acúmulos formam placas (denominada de placas neuríticas), no córtex cerebral frontal e no hipocampo (Dewey, 2017). Além disso, em ambos os casos ocorrem alterações cerebrais como: alterações vasculares no cérebro, espessamento de meninge, gliose e dilatação ventricular. Porém no Alzheimer, há o surgimento de emaranhados neurofibrilares formados a partir da proteína Tau, a qual é responsável pela manutenção dos contatos interneuronais, o que não é muito comum nos animais (Sousa *et al.*, 2018). Entretanto, Yu *et al* (2011) relata que foi observada a presença de proteína tau fosforilada no córtex parietal e hipocampo de cães com SDCC, a expressão de p-tau (Ser396) e o acúmulo de Ubiquitina foram

¹ Acadêmica de Medicina Veterinária – UTP; carolinal.lcz@gmail.com

² Professora orientadora – UTP



significativamente aumentados no córtex parietal e na parte dorsal do hipocampo do cérebro de cães idosos quando comparados com a expressão dessas moléculas no Alzheimer humana.

O envelhecimento cerebral é um processo natural e biológico, que se inicia entre 7 a 12 anos de idade nos cães. Alterações estruturais encontradas no encéfalo canino em processo de envelhecimento e semelhantes àquelas de seres humanos incluem atrofia cerebral, dilatação ventricular, fibrose da parede dos vasos sanguíneos e depósito de amiloide (meníngeo e parenquimatoso), micro-hemorragias, infartos, degeneração axonal com perda de mielina, hipertrofia e hiperplasia astrogliais, além do acúmulo intraneuronal de várias substâncias (lipofuscina, corpúsculos de poliglicosano, ubiquitina) (Dewey et al., 2017; Head et al., 2008). Devido a essas alterações, o animal pode apresentar sinais de declínio sensorial com perda olfativa, visual e apresentar dor. Ao avançar da idade, esses danos são irreversíveis, principalmente quando há formação de compostos oxidantes os quais transformam esses danos em uma patologia encefálica (Landsberg et al., 2005; Vite; Head, 2013). Acredita-se que as alterações neuroquímicas que ocorrem no encéfalo em processo de envelhecimento contribuem para o déficit cognitivo progressivo (Dewey, 2017).

Com o progredir da idade, parte do oxigênio usado pelo metabolismo passa a gerar compostos reativos. Além disso, esses animais apresentaram menos quantidade de enzimas e vitaminas que inativam os agentes oxidativos, o que a longo prazo pode ocasionar em desordens (Head, 2008).

Há evidências de que processos de aumento de dano celular mediado por radicais livres de oxigênio, diminuição nas defesas antioxidantes endógenas, inflamação (gerada por diversos mecanismos), declínio na função mitocondrial, dano ao DNA, alteração na expressão gênica, comprometimento vascular, capacidade diminuída de neurogênese (provavelmente associada à degeneração do hipocampo), disfunção sináptica e desequilíbrio de neurotransmissores são, sem exceção, eventos interrelacionados envolvidos no déficit cognitivo progressivo (Dewey, 2017).

Segundo Dewey (2017), um dos declínios associados a idade é nos níveis de neurotransmissores encefálicos (acetilcolina, dopamina, norepinefrina, serotonina e ácido gama-aminobutírico). **Outras alterações também incluem níveis elevados de acetilcolinesterases (associado ao declínio colinérgico), aumento da monoamina oxidase B (catalisa a degradação da dopamina, com subsequente formação de radicais livres), além dos níveis aumentados de lactato, piruvato e potássio.**

Pacientes caninos geriátricos são divididos em três grupos (Krug, 2016): os senis sem alteração de disfunção; os que envelhecem com boa qualidade de vida, porém com disfunção cognitiva leve; e os Pacientes com disfunção severa e que apresentam a síndrome cognitiva degenerativa.

A Cognição é explicada pela capacidade do animal em aprender, memoriar e ter atividades locomotoras, assim como também a habilidade espacial e relacionada a atenção. As áreas afetadas pela síndrome incluem o pros encéfalo, sistema límbico e hipocampo (Landsberg et al., 2012).

Há uma enorme dificuldade em chegar a um diagnóstico dessa síndrome devido aos sinais clínicos serem semelhantes aos de um envelhecimento biológico, o que confunde os proprietários.



É difícil determinar em que idade o cão começa a manifestar os sinais de disfunção cognitiva, porém alguns estudos demonstram que mais de 50% dos cães com idade superior a 11 anos têm pelo menos um sinal de declínio cognitivo (Landsberg et al., 2005). Em um estudo citado por Cummins et al. (1996), realizado com cães entre 7 a 19 anos de idade, observou-se que alterações na parte cognitiva eram raras em cães com idade inferior a 9 anos. Segundo Nielson et al. (2001), 28% dos cães entre 11 e 12 anos apresentam alguma alteração clínica indicativa da doença, onde a prevalência é de 68% dos cães com idades entre 15 e 16 anos, os quais apresentam um ou mais distúrbios de cognição. Essa síndrome é identificada principalmente em cães com mais de 9 anos de idade e em gatos a partir dos 12 anos, apresentando altos índices de suspeita clínica em animais com 7 anos ou mais.

A evolução da síndrome parece ser mais rápida em cães machos castrados *versus* intactos, sugerindo um possível papel para a terapia de reposição hormonal nessa doença (Dewel, 2017).

Os sinais clínicos da Disfunção cognitiva incluem: falta de atenção, inatividade, perambulação a esmo e sem rumo, andar em círculos, demência, distúrbios do ciclo do sono/ vigília, incontinência urinária e ou fecal, dificuldade de subir ou descer em escadas, perda de audição, vocalização excessiva, tentativas de passar em espaços estreitos, não reconhecem os tutores, ficam perdidos e interagem menos com membros da família. Nos gatos, ocorrem comportamentos hiper-responsivos e agressivos, bem como vocalização excessiva (Dewey, 2017).

O acrônimo DISHAL, pode ser utilizado com uma espécie de checklist para os pacientes com suspeita dessa neuropatologia (Dewel, 2017). A sigla é formada pelas iniciais que significam: D - Desorientação (*desorientation*); I - Interação (*interaction*); S - Sono (*sleep*); H - Eliminação errática (*housesoiling*); A - Atividade (*activity*); L - Ansiedade, aprendizagem, memória (*anxiety, learning and memory*).

Os animais acometidos apresentam: Desorientação, com queixa de confusão em ambientes familiares, caminhar sem rumo, latidos para o teto ou paredes, perda da percepção de objetos, desorientação em percursos habituais e novos, ficarem preso em cantos da casa ou atrás da mobília e tentativas de atravessar espaços extremamente estreitos (Salvin et al., 2010); As interações sociais ficam comprometidas, já que na maioria dos casos o cão não reconhece os tutores e contactantes, com irritação fácil e perda do hábito de receber o dono ao chegar na casa (Akzona et al., 2009; Landsberg et al., 2012); Alteração do ciclo de sono, trocando o ritmo dia-noite com interrupção do sono com maior facilidade (Salvin et al., 2010); Alterações nas condutas de higiene com micção e defecação em locais inapropriados, episódios de incontinência urinária e/ou fecal, diminuição da auto limpeza e lambeduras (Salvin et al., 2010); Menor atividade física, intolerância ao exercício, atividades repetitivas, apatia e desinteresse (Salvin et al., 2010); Ausência do comportamento exploratório, lambedura excessivas e ansiedade (Salvin et al., 2010)

O diagnóstico é realizado por exclusão de outros tipos de doenças que causem alguma alteração de comportamento semelhante as observadas na SDCC, através de exames físicos completos, exame neurológico, prostático e articular (Akzona et al., 2009; Garosi, 2012).



Algumas das doenças que ocasionam distúrbios de comportamento são: encefalopatia hepática, hipotireoidismo, neoplasia intracranianas e acidentes cerebrovasculares que podem afetar a região do córtex frontal, temporal e hipotálamo, com alteração do estado de alerta, resposta inadequada ou ausentes a estímulos, vocalização, convulsões parciais, movimentos repetitivos, alteração de temperamento, e do ciclo do sono (Svicero et al., 2017).

Em um estudo realizado por Osella et al. (2007) com cães a partir de 7 anos de idade para detecção de casos sugestivos de SDCC através de questionários preenchidos pelos proprietários, dos 102 cães incluídos no estudo, 75 apresentaram sinais de DCC, sendo que 42 cães apresentaram sinais em uma categoria (a maioria com alterações na interação socioambiental – 59,52%) e 33 cães apresentaram sinais em duas ou mais categorias. Todavia, observou-se que cães com sinais em apenas uma categoria não necessariamente apresentavam uma disfunção cognitiva leve, bem como cães com sinais em duas ou mais categorias não necessariamente apresentavam uma disfunção cognitiva severa, o que demonstra a necessidade de uma avaliação comportamental mais aprofundada nos animais suspeitos.

Segundo Landsberg et al (2012), reproduzida com autorização por Dewel (2017), existem testes cognitivos padronizados em cães idosos (conduzidos quase exclusivamente em um ambiente de pesquisa) que tem possibilitado uma determinação mais objetiva do grau de disfunção cognitiva em cada animal, bem como as respostas as intervenções terapêuticas. Esse tipo de teste, inclui a tarefa de memória, e a tarefa de atenção.

Recentemente, desenvolveu-se uma escala na tentativa de obter uma avaliação mais objetiva para o diagnóstico de distúrbios cognitivos e afetivos relacionados à idade (DCARI), (Colle et al., 2000; Landsberg et al., 2005; Osella et al., 2007). Esta escala foi elaborada com base nas escalas usadas em humanos (MMSE e B-ADL), possibilitando coletar dados sobre as principais alterações comportamentais identificadas no cão. Houve correlação positiva entre as maiores pontuações obtidas na escala e a deposição de beta-amiloide, principalmente referindo-se a comportamentos.

No conjunto de exames laboratoriais deve ser realizado hemograma completo e perfil bioquímico (função renal e hepática) (Ruehl, Hart, 1998; Frank, 2007). Também é importante realizar avaliações articulares e exame de próstata (Landsberg et al. 2005). Outros testes que podem ser realizados são Urinálise e avaliação endócrina (função tireoidiana e adrenal). Em alguns casos pode ser necessário ECG ou exames de imagem (radiografia, ultrassom, ressonância magnética ou tomografia) (Ruehl; Hart, 1998).

Com uso de ressonância magnética, tomografia para descarte de doenças encefálicas, como presença de massas, hemorragias, ou inflamação, para diferenciação de doença inflamatória ou neoplásica, pode ser feito a coleta do líquido cérebro-espinhal que é indicada somente após a confirmação de que não há sinais de aumento da pressão intracraniana (Vanmeerven et al., 2012).

Ainda segundo Dewel (2017), foi constatado que uma aderência Inter talâmica com espessura igual ou inferior a 0,5 mm seja compatível com o diagnóstico da síndrome de disfunção cognitiva em cães.



Para descartar doenças comuns em senis como: hiperadrenocorticismo, hipoadrenocorticismo, hipotireoidismo ou diabetes mellitus, que produzem modificações no estado emocional do cão, alteração do ciclo do sono, irritabilidade, agressão e letargia.

Doenças urogenitais também devem ser analisadas para descartar, pois, uma cistite por exemplo, pode alterar o ciclo do sono, e interferir na higiene e evacuação (Neilson et al., 2001; Curtis, et al., 2010).

A dor pode ser demonstrada através de sinais parecidos com a SDCC, podendo estar relacionada a enfermidades osteoarticulares, o que leva a modificações na resposta a estímulos, vocalização, enteropatias, e problemas de higiene ou eliminação (Neilson et al., 2001; Oliveira, et al., 2016).

Essa síndrome não possui cura, porém pode ter seus sinais retardados. O tratamento da DCC tem 2 objetivos principais: repor os níveis de neurotransmissores que se encontram diminuídos, facilitar seu metabolismo e reduzir, reverter a progressão da doença (Ruehl; Hart, 1998).

De acordo com Dewel, o tratamento inclui uma série de medicações, suplementos e modificações da dieta. Foi alegado que o uso de Ldeprenil (selegilina – irreversível de monomani oxidase B) oral, melhora a função cognitiva e retarda a evolução da doença na maioria dos cães e gatos, restabelece o equilíbrio de catecolaminas e diminui os níveis de radicais livres, porém há variável no grau de resposta entre os pacientes, tendo em vista que os estudos da eficácia do uso da selegilina se basearam na resposta do tutor aos questionários (Dewel, 2017).

Relata-se também sobre o uso de fenserina, é um inibidor da acetilcolinesterase e exibe melhora na função cognitiva dos animais, porém é um medicamento não disponível no mercado pet (Dewel, 2017)

Além disso, algumas terapias complementares foram propostas, com o objetivo de acalmar o paciente, diminuir ansiedade e normalizar o ciclo do sono – vigília. Essas terapias incluem melatonina, raiz de valeriana, feromônio apaziguador de cães e óleos essenciais de lavanda. Há provas convincentes de que o fornecimento de uma dieta rica em antioxidantes, cofatores mitocondriais e ácidos graxos essenciais melhora a função cognitiva e atrasa o declínio da síndrome (Dewel, 2017)

Também foi demonstrado que o enriquecimento ambiental, como prática de exercícios regulares, introdução de novos brinquedos, melhora a função cognitiva e atrasa o avanço da síndrome.

O Enriquecimento ambiental físico, social, cognitivo, alimentar e sensorial, com colocação de maior quantidade de recipientes de água, retirada de pisos escorregadios, proteção contra queda em escadas, locais altos, estímulo durante o dia com atividades e brincadeiras, e durante a noite, o animal permanecer em lugar calmo para facilitar o sono durante o período noturno. Os passeios e exercícios físicos com curta duração são necessários para estimulação mental, pois promovem a exploração olfativa, auditiva e visual, e também contribuem para a interação com pessoas e outros animais (Lansberg et al., 2012).

Recentemente, foi realizado um estudo com cães em idades superiores a 7 anos de ambos os sexos, de diversas raças e portes, sem levar em conta estado reprodutivo atendidos no serviço de Clínica Médica do Instituto Federal Catarinense (IFC) – Campus Concórdia (Alfredo et al., 2020).



Foram aceitos cães que apresentavam alterações em duas ou mais das cinco categorias observadas de acordo com os sinais clínicos sugestivos da SDCC, baseados na pesquisa de outros autores (Colle et al., 2000; Landsberg, 2005; Osella et al., 2007; Landsberg et al., 2012). Os animais foram tratados com suplemento para cães idosos (Geripet® suplemento mineral vitamínico, empresa Vetnil Ind. e Com. De Produtos Veterinários Ltda., com sede na Avenida José Nicolau Stabile, nº53, Burck, Louveira – SP, Brasil) na dose recomendada pelo fabricante, de acordo com o peso do animal, e avaliados a cada trinta dias.

De acordo com Alfredo, Ferrarin, Brito, Faria, Verardi e Mueller (2020), dos animais que receberam o suplemento, 80% deles apresentaram diminuição dos sinais clínicos, associados à SDCC, segundo respostas dos tutores. O uso de nutracêuticos, especialmente os antioxidantes poderiam ser considerados para o tratamento da disfunção cognitiva, embora com dificuldade de determinar dosagem, efeitos a longo prazo, entre outros fatores (Head e Zicker, 2004).

Relato de Caso

Foi atendido na Clínica Escola de Medicina Veterinária da Universidade Tuiuti do Paraná, um paciente canino, macho, inteiro, da raça Yorkshire Terrier de 14 anos de idade. O paciente já reconhecido como doente cardíaco, estágio C de Insuficiência cardíaca Congestiva Mixomatosa de valva mitral e Doente Renal Crônico estágio 2, fazia uso de Furosemida (0,25 mg/kg VO BID); Espironolactona (0,89 mg/kg, VO, SID) e Pimobendam (0,32 mg/kg, VO, BID). Foi também diagnosticado com Síndrome da disfunção cognitiva após realização de anamnese, exame neurológico e exames complementares. O tutor relatou troca do dia pela noite; hiperatividade; vocalização excessiva; dejetos em locais inapropriados; andar compulsivo; sinais de ansiedade; desorientação e diminuição das respostas aos estímulos relacionados à audição, visão, olfato, paladar. O animal foi submetido a tratamento com uso de acupuntura; cromoterapia; uso oral do Fitoterápico *Jian Nao Wan*, administrando 6 gotas em 1mL de água morna duas vezes ao dia e Dietoterapia composta por duas refeições ao dia, composta por uma porção de pera com mel morna, Pure de batata salsa e ração seca, pela manhã; e sopa de chuchu, abobrinha e peito de frango e ração úmida pela noite, sendo 20% da alimentação natural e 80% composto pela ração. As sessões foram realizadas uma vez por semana durante quatro semanas.

Após sete dias de tratamento, o paciente passou a dormir durante a noite sem episódios de despertar; os andares compulsivos reduziram drasticamente, sendo observados em média 1 vez ao dia; sinais de ansiedade como lambadura de patas não foram mais observadas. O uso do Fitoterápico também foi autorizado pelo cardiologista e pela nefrologista que consultaram o animal, visto se tratar de uma terapia que não apresenta efeitos adversos. A evolução clínica positiva do paciente foi documentada através de filmagens e fotografias. Dessa forma, foi considerado que o paciente apresentou sinais progressivos de retardo da síndrome e recuperação de cognição, havendo melhora significativa da qualidade de vida do animal.



Discussão

A Disfunção cognitiva é uma doença que acomete animais geriátricos, conforme dito por Dewel (2017). Alguns outros estudos demonstram que mais de 50% dos cães idosos com idades superiores a 11 anos, apresentam ao menos um sinal de declínio cognitivo, como foi proposto por Landsberg et al. (2005). Tais dados corroboram com o relato apresentado, no qual o paciente atendido era macho, inteiro e possuía quatorze anos de idade. literaturas apontaram que animais castrados possuíam maior prevalência de desenvolver essa patologia, o que deve ser melhor analisado, tendo em vista que o paciente atendido não era gonadectomizado.

A Literatura desvendou ainda, quais as principais manifestações seriam observadas em animais com disfunção cognitiva, como falta de atenção, inatividade, perambulação a esmo e sem rumo, andar em círculos, demência, distúrbios do ciclo do sono/ vigília, incontinência urinária e ou fecal, dificuldade de subir ou descer em escadas, perda de audição, vocalização excessiva, tentativas de passar em espaços estreitos, não reconhecem os tutores, ficam perdidos e interação menos com membros da família. Tais sintomatologias foram observadas no paciente relatado, dentre elas estão troca do dia pela noite; hiperatividade; vocalização excessiva; dejetos em locais inapropriados; andar compulsivo; sinais de ansiedade; desorientação e diminuição das respostas aos estímulos relacionados à audição e visão (Dewel, 2017).

Para o diagnóstico do paciente, valeu-se do uso da análise das manifestações de declínio cognitivo, acompanhado por exame neurológico e exames laboratoriais complementares com hemograma e bioquímico, para exclusão de outras enfermidades que possam se manifestar através do comportamento. O método utilizado vai de encontro com o que a literatura indica, sendo a exclusão de outros tipos de doenças que causem alteração de comportamento semelhante as observadas na SDCC, o primeiro passo (Akzona et al., 2009; Garosi, 2012).

Para o tratamento do animal, optou-se pelo uso de recursos da medicina integrativa, sendo a fitoterapia sua melhor representante. Os motivos pelos quais usou-se esse tipo de tratamento se baseia em alguns princípios relacionados a: medicamento de custo acessível e de fácil compra; sem contraindicações e efeitos adversos, tendo em vista que o paciente é cardíaco e doente renal crônico; e sinais de melhora a curto prazo. Contudo, o manejo proposto nesse paciente não condiz com o que sugerem pesquisas realizadas por Dewel (2017), a qual indica uso de medicações farmacológicas e suplementos, como o uso de Selegilina e a fenserina. Além do estudo não mencionar o uso alternativo da medicina integrativa, também não possível localizar demais pesquisas que abordem esse tipo de manejo e que demonstrem eficácia no uso dessa técnica, mesmo sendo notória a melhora clínica e resposta imediata ao tratamento.

Apesar de não encontrarmos respaldo da literatura acerca do uso positivo de fitoterápicos, o enriquecimento ambiental e a dietoterapia implementada ao paciente estudado, apresenta embasamento comprovado em pesquisas, onde tais modificações melhoram a função cognitiva e atrasa o avanço da doença.



Conclusão

Apesar de pouca evidência científica da medicina integrativa para o tratamento da disfunção cognitiva, foi observada uma regressão dos sinais neurológicos e melhora da qualidade de vida do animal tratado e relatado nesse estudo, sendo uma opção viável e que deve ser considerada pelo médico veterinário.

Agradecimentos

Ao meu grande amigo e companheiro de quatro patas, agradeço por ter sido meu grande impulsionador neste projeto, assim como tem sido durante toda a graduação.

Referências

- ALFREDO, Ariane Fortes; FERRARIN, Dênis Antônio; BRITO, Risciela Salardi Alves de; FARIA, Joice Lara Maia; VERARDI, Amanda D'ávila; MUELLER, Eduardo Negri. Avaliação de um suplemento para animais idosos no tratamento de cães com sinais clínicos sugestivos da Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina. **Medicina Veterinária (Ufrpe)**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 85-91, 25 ago. 2020. Medicina Veterinaria (UFRPE). <http://dx.doi.org/10.26605/medvet-v14n2-3761>.
- AZKONA, G; GARCÍA-BELENQUER, S; CHACÓN, G; ROSADO, B; LEÓN, M; PALACIO, J. Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. *J Small Anim Pract.* [s.l.], v. 50, p. 87-91, 2009.
- CUMMINGS, B.; HEAD, E.; RUEHL, W.; MILGRAM, N.; COTMAN, C. The Canine as an Animal Model of Human Aging and Dementia. *Neurobiology of Aging*, v. 17, n.2, p. 259-268, 1996.
- COLLE, M.; HAUW, J.; CRESPEAU, F.; UCHIHARA, T.; AKIYAMA, H.; CHECLER, F.; PAGEAT, P.; DUYKAERTS, C. Vascular and parenchymal A β deposition in the aging dog: correlation with behavior. *Neurobiology of Aging*, v.21, p. 695–704, 2000.
- DEWEY, Curtis Well *et al.* **NEUROLOGIA CANINA E FELINA**: guia prático. Sao Paulo: Guará, 2017. 733 p.
- FRANK, D. Cognitive Dysfunction in Dogs. Hill's European Symposia on Canine Brain Ageing 2002. Disponível em: <www.ivis.org/proceedings/Hills/brain/frank.pdf?LA=1>. Acesso em 05 jul. 2007.
- GAROSI, L.S. Neurological examination. In: PLATT, S.R; OLBY, N.J. BSAVA. Manual of canine and feline neurology. 3th ed. Quedgeley (United Kingdom), 2012, p.1-23.
- HEAD, E., ROFINA, J., ZICKER, S. Oxidative Stress, Aging and CNS disease in the Canine Model of Human Brain Aging. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, [s.l.], v. 38, n. 1, p. 167-178, jan. 2008.
- HEAD, E. A canine model of human aging and Alzheimer's disease BBA. *Molecular Basis of Disease*, [s.l.], 1832, 1384-1389, 2013.
- HANNAH, E. Salvin *et al.* Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs. Volume 184, Issue 3, June 2010, Pages 277-281. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tvj.2009.11.007>.
- KRUG, Fernanda Dagmar Martins. Estudo da disfunção cognitiva em cães idosos. 2016. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2016.



LANDSBERG, G. Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, [s.l.], v. 29, p. 471-479, 2005.

LANDSBERG, G. M.; NICHOL, J.; ARAUJO, J. A. Cognitive dysfunction syndrome: A disease of canine and feline brain aging. *Vet Clin N Am-Small*, [s.l.], v. 42, n. 4, p. 749-768, 2012.

MILGRAM, N.; HEAD, E.; ZICKER, S.; IKEDA-DOUGLAS, C.; MURPHEY, H.; MUGGENBERG, B.; SIWAK, C.; TAPP, P.; LOWRY, S.; COTMAN, C. Long-term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment reduces agedependent impairment in discrimination and reversal learning in beagle dogs. *Experimental Gerontology*, v. 39, p.753-765, 2004.

NIELSON, J.C., HART, B.L., CLIFF, K.D., RUEHL, W.W. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive cognitive impairment in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* [s.l.], v. 218, p. 1787-1791, 2001.

OSELLA, M.; RE, G.; ODORE, R.; GIRARDI, C.; BADINO, P.; BARBERO, R.; BERGAMASCO, L. Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. *Applied Animal Behaviour Science*, v. 105, p. 297–310, 2007.

PANTOJA, Liliane Narciso. **Contribuição ao Diagnóstico Clínico da Disfunção Cognitiva Canina**. 2010. 54p Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2010.

SOUSA, André Vieira *et al.* SÍNDROME DA DISFUNÇÃO COGNITIVA EM CÃES: revisão de literatura. **Ciência Veterinária Unifil**, V. 1, N. 3, Londrina, v. 1, n. 3, p. 121-137, jun. 2018.

SVICERO, D. J.; HECKLER, M. C. T.; AMORIM, R. M. Prevalence of behavioral changes in senile dogs. *Cienc Rural.*, Santa Maria, v. 47, n. 2, 2017.

SILVA, Priscilla D. G et al. Neoplasias intracranianas primárias em cães. *MEDVEP: rev. cient. med. vet.*, [s.l.], v. 12, n. 40, p. 1882-1882, 2014.

VITE, C. H.; HEAD, E. Aging in the canine and feline brain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* [s.l.], v. 44, n. 6, p. 1113-29, 2014.

YU, C.H.; SONG, G. S.; YHEE, J.Y.; KIM, J.H.; IM, K.S.; NHO, W.G.; LEE, J.H.; SUR, J.H. Histopathological and immunohistochemical comparison of the brain of human patients with Alzheimer's disease and the brain of aged dogs with cognitive dysfunction. *Journal of Comparative Pathology, United Kingdom*, v.145, n.1, p. 45-58, jul. 2011.