

# Disfunção Cognitiva canina

*Canine cognitive dysfunction*

**Thayrine dos Santos Fagundes** - Graduanda em Medicina Veterinária nas Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central (FACIPLAC) thayfagundes11@gmail.com

**Giovana Adorni Mazzotti** - Médica Veterinária, MSc, Prof. <sup>a</sup> das Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central (FACIPLAC); Consultório Veterinário Giovana Mazzotti Medicina Felina

---

Fagundes TS, Mazzotti GA. Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação; 2016; 12(45); 1- xxx.

## Resumo

A partir dos efeitos do envelhecimento, o cão sofre declínio das suas capacidades orgânicas, e como consequência, também há declínio na capacidade cognitiva cerebral. A disfunção cognitiva canina (DCC) é uma doença neurodegenerativa progressiva dos cães idosos, decorrente principalmente pela deposição de proteína beta-amiloide, estresse oxidativo, dano mitocondrial e outras alterações que levam ao declínio cognitivo, similar ao que é observado na Doença de Alzheimer em humanos (DAH). O seu diagnóstico muitas vezes é impreciso, porém deve ser encorajado, uma vez que não há cura, mas há tratamentos paliativos para esses animais. O propósito deste estudo foi trazer uma revisão dos principais aspectos discutidos atualmente sobre a DCC, tais como as novas abordagens terapêuticas e diagnósticas. Assim como o que ocorre com outros problemas comportamentais caninos, a disfunção cognitiva canina permanece um desafio diagnóstico.

**Palavras-chave:** envelhecimento; cão; neurodegeneração; cognição.

## Abstract

From the effects of aging, the dog suffers decline of their organizational capabilities, and as a consequence, there is also decline in cerebral cognitive ability. The canine cognitive dysfunction (DCC) is a progressive neurodegenerative disease of older dogs, mainly due to the deposition of beta-amyloid protein, oxidative stress, mitochondrial damage and other changes that lead to cognitive decline, similar to those seen in Alzheimer's Disease in humans (DAH). The diagnosis is often inaccurate, but should be encouraged, once there isn't cure. The purpose this study was to bring a review of the main aspects currently discussed on DCC, such as new therapeutic and diagnostic approaches. As well as what happens to other canine behavioral problems, the canine cognitive dysfunction remains a diagnostic challenge.

**Keywords:** aging ; dog ; neurodegeneration ; cognition.

## Introdução

A disfunção cognitiva canina (DCC) é um termo relacionado à senilidade onde há deterioração das habilidades cognitivas, caracterizada por mudanças de comportamento, na qual causas não médicas podem ser encontradas (1,2).

Estudos apontam a DCC como um problema comum em cães idosos (3,4,5), entretanto é sub-diagnosticada em até 85% dos casos (6). Os sinais clínicos da DCC, assim como outras enfermidades de animais geriátricos, passam despercebidos por seus tutores e pelos médicos veterinários que apenas relacionam os sinais clínicos como consequência da “idade avançada” (2,4,7). Assim, condições que poderiam receber mais cuidados são negligenciadas e não corretamente tratadas (6).

Existem muitas semelhanças entre a DCC e a doença de Alzheimer humana (DAH), incluindo progressão das características clínicas, resposta aos medicamentos e anormalidades neuropatológicas (3). O trabalho traz uma revisão sobre a DCC, abordando suas características, seus mais recentes tipos de tratamentos e métodos diagnósticos.

## Revisão de literatura

### 2.1. O cão senil

Há variações na idade que é considerado o início do estágio de vida senil entre os cães (8). O tempo de vida médio de cães varia em função do porte do animal, sendo que portes maiores têm a vida mais curta do que os de portes menores (1). Assim, cães grandes e gigantes são considerados geriátricos aos cinco anos de idade, ao passo que os cães de pequenos ou médios portes, são considerados geriátricos a partir dos sete (8) a oito anos de idade (9).

A senilidade pode ser descrita como um estágio da vida em que há queda progressiva da condição física, atividade orgânica, funções sensoriais, mentais e do sistema imune (10,11,7). Pre-dispondo o animal a ter problemas comportamentais como a DCC (8).

É importante diferenciar o envelhecimento natural do envelhecimento patológico, ou seja, quando há um grave comprometimento da cognição (12), como na disfunção cognitiva (DCC) onde há sinais decorrentes de lesões neurodegenerativas graves por diversas causas, mas principalmente

pela deposição de  $\beta$ -A (13,14).

Todas essas alterações que ocorrem no cão senil são de natureza progressiva (12) e irreversível (14); quanto mais cedo essas mudanças forem detectadas mais cedo poderão ser corrigidas, ou pelo menos, atenuadas para dar uma melhor qualidade de vida ao cão senil (12).

### 2.2. Disfunção Cognitiva Canina (DCC)

Como definição a DCC é dada como uma doença neurodegenerativa progressiva dos cães senis (15). A DCC tem sido diagnosticada em 9 (16) a 11 anos de idade ou mais (15).

Trata-se de uma síndrome neurocomportamental que leva ao déficit em aprendizado, memória, percepção de espaço (16,17,18), interação com outros animais e pessoas, e altera o padrão do sono/vigília (6,5,12). Pode ocasionar medos e ansiedade, perda de reconhecimento de locais e pessoas, além de outros sinais na degradação da memória e aprendizado (14), vocalização excessiva (geralmente choro alto à noite), micção e defecação inadequadas (19). Alguns autores também relatam que há diminuição na atividade física (5).

A desorientação é relatada em cães que olham fixo no espaço, que se perdem em sua própria casa ou ambiente, acabam presos em quinas, seguem para a porta errada ou lado oposto da porta no momento de sair e caminham sem destinação. As mudanças na interação social e ambiental são descritas como diminuição na frequência e /ou intensidade afetiva do cão para com os membros da família e não reconhecimento de membros da família ou outros animais (20).

As mudanças no ciclo de sono / vigília decorrente da ruptura no ciclo circadiano, são observadas em animais que passam dormir mais durante o dia e ficar acordados à noite, chorando, vocalizando excessivamente, vagando, arranhando o chão e até mesmo acordando seus tutores. Os sinais de perda de treinamento higiênico compreendem urinar / defecar em locais inapropriados, até na presença dos tutores, sem haver justificativa aparente (15).

De forma tradicional esses sinais clínicos são descritos pela sigla DISHA que em inglês significa (*Disorientation, Interaction changes, Sleep/wake disturbances, House soiling and Activity changes*), e traduzido para o português DISTA (Desorientação, mudanças na Interação com o proprietário ou outros animais, alterações no ciclo de Sono-vigília,

perda do Treinamento higiênico, alterações no nível de Atividades) (15).

A DCC é similar à doença de Alzheimer humana (DAH), incluindo progressão das características clínicas, resposta aos medicamentos e anormalidades neuropatológicas (1,3,6). Em humanos e em cães as lesões contendo  $\beta$ -A têm idêntica série de aminoácidos, incentivando o interesse no uso do cão como modelo de estudos do envelhecimento e do Alzheimer humano (1).

Assim como na DAH, há presença de placas senis  $\beta$ -A (18,10), estresse oxidativo e disfunção sináptica que contribuem para o declínio da cognição (21).

Por ser recentemente considerada uma doença senil (5). As diferenciações normais do envelhecimento patológico em relação ao DCC é um desafio uma vez que o declínio da DCC é progressivo e muitas vezes subestimado pelos médicos veterinários e os tutores (12).

### 2.3. Fatores de risco para a DCC

Com o aumento da expectativa de vida canina, aumentou também os riscos para a DCC (18). Diversos fatores que exercem impactos sobre o processo natural do envelhecimento, tais como o estresse, doenças, nutrição, exercícios, genética, ambiente e efeitos das lesões oxidativas (14). Estudos demonstram que mais de 50% dos cães com idade superior a 11 anos têm pelo menos um sinal de declínio cognitivo compatível com a DCC (22).

O estresse contribui para deficiências cognitivas e fisiológicas, pois a tensão crônica induz atrofia e deficiências funcionais em várias áreas do cérebro, como o córtex frontal e o hipocampo (23), contribui para o aumento na produção de proteína precursora de amiloide, consequentemente afetando as funções dos neurônios (20). Além disso, os níveis de cortisol tendem a aumentar com o envelhecimento (16).

Outro fator de risco é a genética, que contribui na extensão ou na idade para o aparecimento de placas beta-amiloide (14). Os sinais de DCC mostram uma prevalência de 22,5% em cães geriátricos, não sendo reportadas em animais jovens e adultos (5,3).

As fêmeas e os cães castrados são mais acometidos do que os machos e cães inteiros, respectivamente (5), sugerindo uma influência hormonal nas funções cognitivas (20). Considera-se, ainda, que o volume de substância branca que diminui com idade em cães, mostra padrões diferentes en-

tre machos e fêmeas, sendo que fêmeas são mais acometidas com essa diminuição (1), animais de pequenos portes têm maiores chances de mostrar DCC, principalmente com sinais de alterações na interação social e treinamento doméstico (5).

### 2.4. Neuropatogenia da DCC

#### 2.4.1. Ações da substância beta-amiloide ( $\beta$ -A)

A principal característica neuropatológica do DCC é deposição de beta-amiloide ( $\beta$ -A) dentro de neurônios e nas regiões sinápticas do cérebro (5). A substância  $\beta$ -A é proveniente da quebra de uma proteína conhecida como proteína precursora de amiloide, sendo produzida dentro dos neurônios e posteriormente transportada para o meio extracelular através dos axônios. Além da deposição de  $\beta$ -A em placas, ela também pode se distribuir de forma difusa (20).

As placas de  $\beta$ -A no interior do cérebro e do hipocampo, assim como a angiopatia por beta-amiloide, foram observadas em cães, gatos e seres humanos idosos, demonstrando sinais consistentes com a disfunção cognitiva. Logo, constatou-se que tanto em cães como em humanos, graves danos cognitivos estão associados com a formação mais extensa das placas  $\beta$ -A (17,10,13) e atrofia no córtex pré-frontal e cortical (1).

A  $\beta$ -A é neurotóxica e pode ocasionar comprometimento na função neuronal, degeneração de sinapses, perda neuronal induzida por apoptose e uma diminuição de neurotransmissores. Ela é detectável apenas em cães idosos e quanto maior o seu acúmulo maior será o prejuízo cognitivo (14). A excitotoxicidade ocorre devido à superestimulação dos receptores de glutamato, sendo uma das principais causas de morte de neurônios em várias doenças neurológicas (23).

Assim como o que ocorre no cérebro humano com DAH, estudos com ressonância magnética sugerem regiões específicas do cérebro do cão senil mostram vulnerabilidade e um acúmulo diferencial de  $\beta$ -A (1), sendo que em ambos os casos a sequência de aminoácidos em relação seu acúmulo são idênticas (20).

Segundo Pantoja, paralelo ao que ocorre nos primeiros estágios do DAH, o acúmulo de  $\beta$ -A ocorre frequentemente no córtex frontal e no hipocampo (20). (1) descreve que essa deposição ocorre primeiramente no córtex pré-frontal do cão e depois no córtex temporal e occipital (Figura 1).

## PRINCIPAIS ASPECTOS NEURODEGENERATIVOS DA DISFUNÇÃO COGNITIVA CANINA

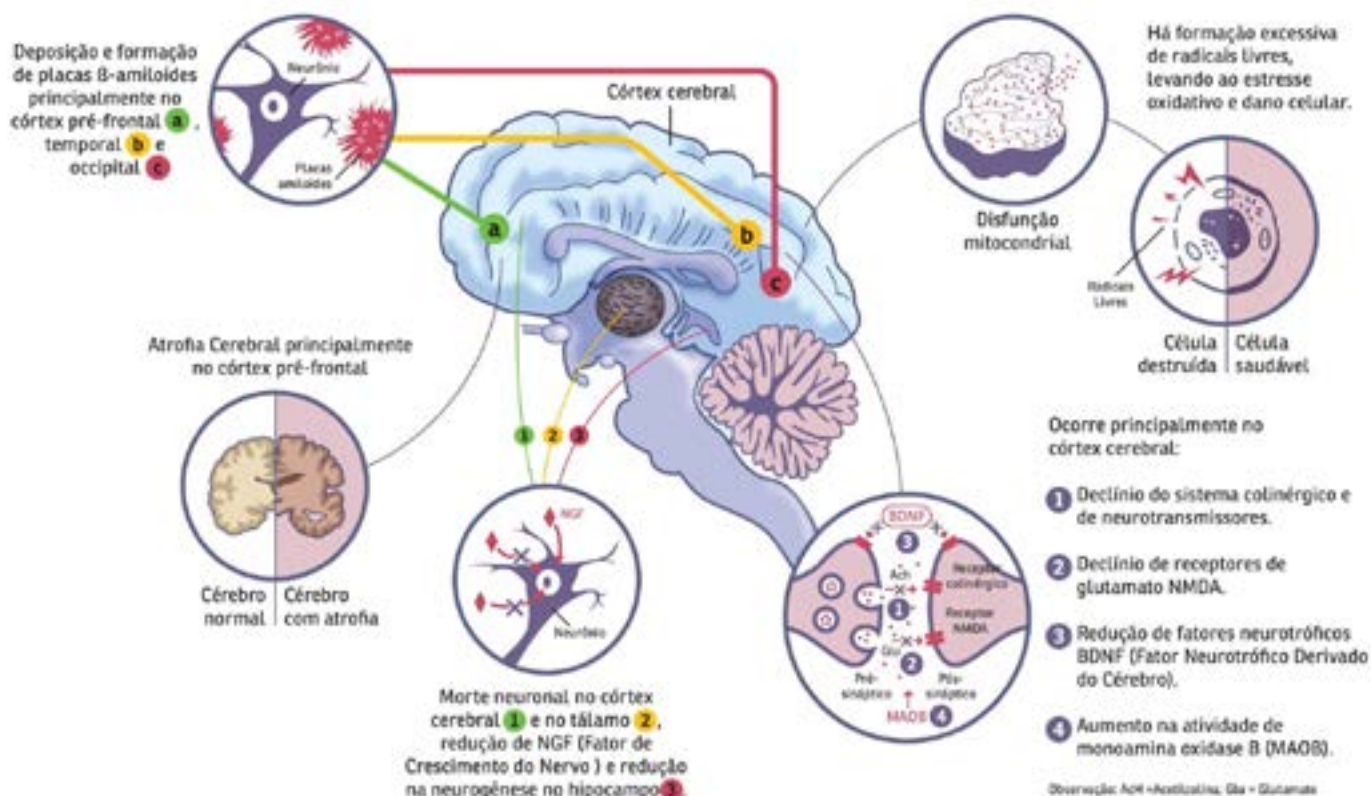


Figura 1 – Principais aspectos neurodegenerativos da Disfunção Cognitiva Canina (DCC) (Fonte: Arquivo pessoal do autor)

O córtex pré-frontal é essencial para um bom desempenho cognitivo, pois é fundamental para o aprendizado de tarefas que requerem o uso da me-

mória de trabalho do animal (20). Consequentemente, a deposição de  $\beta$ -A em diferentes áreas corticais acarreta em diferentes sinais de DCC (11) (Quadro 1).

Área cerebral afetada	Sinais clínicos	Autor
Córtex parietal	Incontinência urinária, mudanças no apetite, ciclo sono-vigília, interação social, desorientação e déficit percepção e memória.	(11)
Córtex pré-frontal	Déficit de aprendizagem e memória.	(1)
Córtex entorrinal	Realizam de forma insuficiente tarefas de discriminação.	(1)

Quadro 1 – Deposição  $\beta$ -A em diferentes áreas corticais e suas consequências. Fonte: Adaptado de Head, 2013(1) e Head, 2011(11).

### 2.4.2. Estresse oxidativo e mitocondrial

Com o envelhecimento do animal, a mitocôndria perde sua eficiência e produz mais radicais livres e menos energia (16), e essa disfunção mitocondrial leva a danos neuronais e das membranas celulares como proteínas, lipídeos e DNA/RNA pelo dano cumulativo e oxidativo (14, 1) (Figura 1).

As defesas antioxidativas normais do organismo (catalase, superóxido dismutase, glutatona peroxidase, vitaminas A, C e E) declinam com a idade (1). Fatores como doenças, a idade e o estresse causam o desequilíbrio entre produção e remoção desses radicais livres (2).

Quando há uma superprodução de radicais livres devido à perda do equilíbrio produção e detoxificação o resultado é o estresse oxidativo (2). Se esses radicais livres não são eliminados, eles podem reagir com o DNA ou com o RNA (1), lipídios e proteínas, resultando em dano, disfunção, mutação, neoplasia e morte celular (Figura 1). Uma vez que o cérebro tem elevada demanda de oxigênio e capacidade limitada para se reparar, ele se torna especialmente susceptível a esses danos (16).

Cães idosos mostram disfunção mitocondrial e danos oxidativos semelhantes aos que ocorrem com os seres humanos com DAH (1), sendo considerado um dos principais fatores patogênicos para declínio cognitivo em cães senis (12).

O aumento do dano oxidativo das proteínas pode ser medido pelos produtos finais da peroxidação lipídica (danos oxidativos de lipídios), incluindo lipofuscina, os pigmentos de lipofuscina ou malondialdeído (11). O aumento de produtos finais oxidativos no cérebro do cão idoso está relacionado com mudanças comportamentais mais graves. Em relação a DCC, o estresse oxidativo desempenha um papel fundamental nos processos neurodegenerativos (1).

### 2.4.3. Declínios de neurotransmissores, sistema colinérgico e monoamina oxidase B (MAOB)

No cérebro do cão com DCC há alterações funcionais como a queda de neurotransmissores de catecolaminas (norepinefrina, serotonina, dopamina e acetilcolina) envolvidos em diversas funções cerebrais como comportamento, humor e memória (16) (Figura 1). Assim como ocorre em humanos idosos com DAH há queda na atividade colinérgica (24).

O sistema colinérgico exerce atribuição central na função da memória, logo queda na função do sistema colinérgico central pode conduzir a aspectos de déficit cognitivo como perda de memória e

desorientação (21). Além disso, a perda de neurônios colinérgicos geralmente ocorre em áreas do cérebro associadas à memória e aprendizagem, como o hipocampo e o córtex (Figura 1).

A monoamina oxidase B (MAOB) controla o catabolismo da dopamina, sua atividade é aumentada no cérebro envelhecido canino com DCC influenciada pela queda de neurotransmissores (15), resultando na liberação de radicais livres oxigenados, que acabam danificando as membranas celulares (20) (Figura 1).

### 2.4.4. Morte neuronal, neurogênese e atrofia cerebral

A perda neuronal é uma alteração comum em cães com DCC (16). A morte neuronal ocorre principalmente no tálamo e no córtex frontal, mas também é descrita no córtex temporal e occipital (20) (Figura 1).

Este processo também está ligado a alterações nos capilares da substância branca devido a uma diminuição na imunoreatividade na laminina e depósitos de ferro dentro de astrócitos e macrófagos (1), os quais sugerem comprometimento da barreira hematoencefálica do cérebro e da substância branca (16). Além disso, cães mostram uma perda de mielina com a idade, com o córtex frontal sendo mais vulnerável (1).

A neurogênese reduzida no hipocampo (11) pode também contribuir para o declínio cognitivo relacionado com idade, resultando na substituição mais lenta dos neurônios e morte neuronal (1). A perda de neurônios ou alterações na densidade neuronal pode levar a atrofia cerebral (15), como relatado de forma mais extensa no DAH (1) (Figura 1).

A extensão da atrofia cortical está associada com a cognição, o córtex pré-frontal tende a perder volume tecidual com o envelhecimento patológico. Animais com grande atrofia realizam de forma mais escassa os testes de aprendizagem e memória, similares aos seres humanos idosos com DAH (1).

O acúmulo de proteínas tóxicas, incluindo  $\beta$ -A ou lipídios oxidativamente modificados, proteínas ou de DNA / RNA, também ocasionam perda de neurônios e atrofia cortical nas regiões vulneráveis do cérebro (1).

### 2.4.5. Outras alterações para o declínio cognitivo

Assim como em humanos com DAH, outras alterações em cães com DCC são espessamento das meninges, gliose ou microangiopatia cerebral (12), diminuição no fluxo sanguíneo cerebral e no metabolismo cerebral de glicose (20).

Cães com DCC apresentam um declínio nos re-

## Disfunção Cognitiva canina

ceptores de glutamato NMDA (N-metil D-Aspartato), afetando especialmente as áreas do córtex e do hipocampo. Estudos apontam que disfunções glutamatérgicas e dopaminérgicas relacionados com idade também podem contribuir para a ocorrência da demência (23) (Figura 1), uma vez que estão relacionados com processos de aprendizado e memória os receptores de glutamato (20).

Além disso, há reduções expressivas nos fatores neurotróficos, tais como BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro) e NGF (Fator de Crescimento do Nervo) (12) (Figura 1).

Um recente estudo aponta que a hipóxia também está envolvida no acúmulo de  $\beta$ -A por afetar a degradação e a depuração desta. Além disso, também está envolvida na disfunção da barreira hematoencefálica e degeneração de neurônio, assim como pode alterar o fluxo sanguíneo cerebral e induzir a respostas neuroinflamatórias, afetando o transporte de  $\beta$ -A através da barreira hematoencefálica, o que aumenta sua deposição (23).

### 2.5. Diagnóstico da DCC

Em cães suspeitos de DCC deve ser realizado exame físico completo, exame neurológico (função dos nervos cranianos e reflexo perineal principalmente para cães com problemas de eliminação),

exames laboratoriais (hemograma, função hepática e renal, urinálise, função de tireoide e de adrenal) (20), exames de imagem (radiografia, ultrassonografia, ressonância magnética ou tomografia) (16).

O diagnóstico de DCC se dá por uma investigação completa em busca da doença primária e avaliação para problemas comportamentais. Uma vez que são descartadas outras causas para a mudança comportamental, a disfunção cognitiva deve ser considerada, sendo um diagnóstico de exclusão (3), uma vez que não existem marcadores biológicos nem testes considerados padrão ouro para o DCC (20).

Segundo Pantoja o diagnóstico definitivo do DCC é possível por meio de exame histopatológico do cérebro do animal a partir de biópsia ou necropsia, como no DAH onde são detectadas placas senis de  $\beta$ -A (20). A fim de descartar traumas cranianos e históricos de desordens neurológicas que são relevantes (20), como doenças neoplásicas, infecciosas ou inflamatórias (16).

Entretanto, a forma clássica para o diagnóstico clínico de rotina da DCC é através da utilização de um questionário avaliativo (Quadro 2). Essa escala de avaliação procura facilitar a possível detecção precoce da doença e acompanhar as mudanças no comportamento ao longo do tempo (12). Atualmente é o único meio mais prático para diagnosticar o DCC (13).

Comportamento	SIM	NÃO	Há quanto tempo? (meses/anos)	Houve piora desde que se identificou alteração?	
				SIM	NÃO
1) Perde-se em locais familiares.					
2) Anda sem parar, sem propósito aparente.					
3) Acorda durante a noite e fica agitado					
4) Evacua / urina dentro de casa, em local inapropriado.					
5) Tem dificuldades para reconhecer pessoas / animais familiares.					
6) Late / chora mais que o de costume.					
7) Fica o tempo todo inquieto / agitado.					

**Quadro 2** – Formulário de avaliação terapêutica e diagnóstica da disfunção cognitiva canina. Fonte: Adaptado de Pantoja, 2010 (20).

Parece efetivo realizar testes visuais-espaciais (12), nos quais são escolhidas tarefas que necessitam do funcionamento de circuitos corticais e/ou regiões cerebrais específicas para avaliar diversos tipos de aprendizado, e habilidades e de memória (20).

O paciente com sinais DCC estáveis ou sem doenças simultâneas devem ser reexaminado a cada 3 ou 6 meses, pois esse é o período que geralmente cães idosos apresentam novos problemas médicos. Os cães com doenças simultâneas devem ser reavaliados frequentemente, dependendo da gravidade da doença (20).

Cães com DCC evoluem para a total perda de contato com o meio que os cerca. O não reconhecimento do problema desde os primeiros estágios da doença limita as possibilidades terapêuticas para tardar a neurodegeneração, e uma consequência grave é o dano na relação humano-animal, que por muitas vezes leva a eutanásia ou o abandono do cão (16).

## 2.6. Tratamentos para DCC

A DCC não tem cura, mas os sinais clínicos podem ser reduzidos com tratamentos apropriados (5). Com os recentes avanços em entender o mecanismo fisiopatológico do Alzheimer e outros déficits cognitivos têm surgido novas estratégias para o desenvolvimento de terapêutica para o DCC (2).

Os tratamentos da disfunção baseiam-se, principalmente, em repor os níveis baixos de neurotransmissores, facilitar o seu metabolismo e reverter/reduzir a progressão da doença. Para tal, utiliza-se dieta modificada, enriquecimento ambiental e uso de medicamentos (16).

Existem diversos fármacos utilizados na modulação desse distúrbio de comportamento (Tabela 1). A selegilina, propentofilina e a nicergolina são as únicas drogas aprovadas para o tratamento da DCC nos Estados Unidos (2), entretanto, o mais amplamente utilizado e que é mais indicada é a selegilina (25).

Fármaco	Função	Dose/Via de administração	Frequência	Observações
Cloridrato de Selegilina (25), (2), (20), (16), (15).	Antidepressivo e regularizador do sono	0,5 – 1 mg / kg / VO (25), (31), (32)	SID (25), (31)	Não deve ser usada intercorrente com antidepressivos tricíclicos ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina (25).
Extrato de Ginkgo Biloba (25), (2), (19) (27).	Aumenta o fluxo sanguíneo cerebral	2-4 mg/kg/VO (25)	TID ou BID (25)	-
Nicergolina (2), (20), (16)	Aumenta o fluxo sanguíneo cerebral	0,25 a 0,5mg/Kg(20)	SID (20)	-
Propentofilina (2), (20), (16)	Aumenta o fluxo sanguíneo cerebral	3mg/Kg/VO (20)	BID (20)	-
Vitamina C (25), (2), (20), (4).	Antioxidante	100-500 mg /animal (32)ou 125 mg/kg/VO (31)	BID (31); TID ou SID (32).	-
Vitamina E (25), (2) (20), (15).	Antioxidante	30 UI/Kg (25) ou 10 - 15 mg /kg/VO (32)	SID (25), (32)	É um antioxidante com potentes efeitos neuroprotetores (1).
Ácido Fólico (2)	Antioxidante	0,5 – 2,0 mg/animal/VO (32)	SID (32)	-
Vitamina B12 (25), (2)	Antioxidante	250 -1.200 mcg /animal/ IM ou VO (32)	-	-
Piridoxina (Vitamina B6) (2)	Antioxidante	40-100 mg /animal /IM ou VO (32).	-	-
Levocarnitina (L-Carnitina) (2), (4), (28).	Antioxidante	50-100 mg / kg / VO (31), (32) .	TID (31) ou BID (32).	Pode ser misturada a comida (31).

**Tabela 1** – Terapêutica Medicamentosa para DCC Fonte: Adaptado Neves et al., 2010; Gunn-Moore, 2011; Plumb, 2005; Pantoja , 2010 ; Viana , 2014 ;Pineda et al . , 2014; Landsberg et al. , 2011 ; Heath et al., 2007 ; Shi et al .,2010 ; Salvin et al .,2010 ; HEAD , 2009 .

## Disfunção Cognitiva canina

A selegilina é um antidepressivo tricíclico que aumenta a liberação de noradrenalina e inibe sua recaptação pelos neurotransmissores pré-sinápticos (16). É um inibidor seletivo e irreversível da monoamino-oxidase B (MAO B) (15). Promove o aumento de 2-feniletilamina cerebral, cuja ação é potencializar a ação da dopamina e das catecolaminas, melhorando assim a transmissão de impulsos nervosos. Promove efeitos neuroprotetores sobre neurônios noradrenérgicos, dopaminérgicos e colinérgicos, além de potencializar a liberação e síntese de fatores de crescimento neuronal (20).

Exerce função sedativa, ansiolítica, miorelaxante e anti-inflamatória que age inibindo a colinesterase a fim de aumentar a acetilcolina nas sinapses neuronais para operar o sistema monoaminérgico (2). Além disso, regulariza o sono e melhora o apetite e a atividade mental, (25), reduz a desorientação, a vocalização e o comportamento estereotipado (2).

A selegilina não deve ser usada de modo intercorrente com outros antidepressivos tricíclicos (como clomipramina, amitriptilina e imipramina) ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina, pois ocorrerá a potencialização dos fármacos (25). Seu efeito antioxidante promove uma redução direta na quantidade de radicais livres ou aumentando enzimas responsáveis por isso, como a catalase e superóxido desmutase (20).

A propentofilina e a nicergolina são vasodilatadores cerebrais, que auxiliam na oxigenação cerebral (16). A nicergolina é um antagonista alfa-adrenérgico, cuja função é aumentar o fluxo sanguíneo cerebral, tem efeito neuroprotetor sobre as células nervosas e intensifica a transmissão neuronal (20).

A fosfatidilserina, o extrato padronizado de Ginkgo biloba (EGb), d-alfa-tocoferol (Vitamina E) e piridoxina (vitamina B6) são componentes que têm propriedades potencialmente neuroprotetoras sobre mudanças neurodegenerativas do cérebro relacionadas com a idade (26).

Fosfatidilserina é um fosfolípídio presente na composição da membrana celular (4), associado com proteínas de membrana que equilibram a fluidez das membranas neuronais, que podem ser severamente comprometidas em cérebros senis, tendo ótimos resultados em relação à reparação da aprendizagem e memória (12).

Além disso, a fosfatidilserina estimula a liberação de acetilcolina no córtex cerebral de animais idosos, modula a atividade da acetilcolinesterase cerebral nos terminais sinápticos neuronais cérebro canino, ativa

a liberação e a síntese de dopamina, também inibe a perda dos receptores de NMDA decorrente da senilidade, também receptores colinérgicos muscarínicos e receptores de NGF no hipocampo (12).

O preparo de ervas extrato padronizado de Ginkgo biloba (EGb), aumenta o fluxo sanguíneo cerebral (25). Além disso, tem um papel de coadjuvante a fosfatidilserina, uma vez que estimula a função colinérgica, serotoninérgico, sistema noradrenérgico e glutaminérgico em cães idosos inibe de forma irreversível a MAO A e B no cérebro de animais, aumentando assim os níveis de dopamina. Protege os neurônios contra a apoptose induzida pela proteína  $\beta$ -A, aumenta o metabolismo cerebral e promove a retenção da memória espacial de curto prazo. Esses resultados são decorrentes de suas propriedades antioxidantes (27,19).

A piridoxina (Vitamina B6) age sinergicamente restaurando efeitos da neurotransmissão tanto da fosfatidilserina e quanto EGb, logo é um cofator essencial na biossíntese de diversos neurotransmissores como a dopamina, noradrenalina e serotonina (2).

O uso de dieta rica em antioxidantes e outros componentes como a vitamina E (d-alfa-tocoferol) (15), vitamina C, vitamina B12, beta caroteno e ácidos graxos essenciais) reduzem o dano oxidativo e reduzindo também a produção de beta-amiloide melhorando a função cognitiva (2,25).

A suplementação de vitamina E e C é proposta no tratamento da DCC, pois além de agir como antioxidante age sequestrando radicais livres e nutriente para as células, assim protegendo a membrana e os demais componentes citoplasmáticos decorrentes das ações dos radicais livres (2,25,4).

Para melhorar a função mitocondrial o ácido lipólico e levocarnitina (L- carnitina), e ácido graxo ômega 3 restauram a saúde da membrana celular (28). Mas, a ingestão em excesso de alguns destes compostos pode ser prejudicial, sendo o melhor aconselhado à combinação desses compostos (2).

O ácido lipólico é um cofator para enzimas respiratórias mitocondriais e antioxidantes; a levocarnitina está envolvida no metabolismo lipídico mitocondrial (4); o ômega 3 ajuda na manutenção da estrutura da membrana celular e possui efeito anti-inflamatório (16). Em um estudo utilizando esses compostos juntamente com a fosfatidilserina, ácido fólico e selênio por mais de 2 meses resultou na melhora de sinais da disfunção como, interação social, desorientação, e urinar e defecar em casa (2).

Suplementação de selênio (29) e alimentos como



frutas e vegetais, ricos em flavonoides, carotenoides, outros antioxidantes também são indicados no tratamento da DCC (20). O uso como suplemento de S-adenosilmetionina (SAmE) melhora a atividade e a consciência do animal (30).

O enriquecimento ambiental pode estimular o BDNF (10) e NGF, melhorando o tempo de vida neuronal, o crescimento neuronal e aumento na cognição (16). A associação do enriquecimento ambiental (como interação social, brinquedos e jogos de caçar comidas) e uma dieta suplementada com antioxidantes agem na ação sinérgica melhorando assim a função cognitiva (10), melhora a estrutura cerebral e aumenta o número de sinapses no cérebro (20).

## Considerações finais

Paralelo aos avanços da medicina veterinária aumentou-se a expectativa de vida canina, e consequente a isso as doenças senis em cães, e entre elas está a disfunção cognitiva canina caracterizada por alterações neurodegenerativas no cérebro, como o que ocorre em humanos com a doença de Alzheimer.

A disfunção cognitiva canina por ser uma doença neurocomportamental recentemente descoberta, carece de estudos a cerca principalmente do seu diagnóstico, pois os tutores não associam os sinais clínicos a uma doença grave e ainda há desconhecimento sobre essa síndrome pelos médicos veterinários.

Os sinais clínicos da DCC são progressivos e irreversíveis, é importante que a DCC seja mais conhecida e estudada para melhor qualidade de vida dos cães senis, pois muitos animais afetados não recebem o tratamento e diagnóstico adequados, sendo que o diagnóstico e o tratamento precoce amenizam os sinais clínicos. A tendência grave da DCC é alterar a relação humano-animal, que resulta em muitos casos no abandono ou eutanásia do cão.

## Referências

- Head, E. A canine model of human aging and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2013,1832(9):1384-1389.
- Gunn-Moore, DA. Cognitive dysfunction in cats: clinical assessment and management. *Topics in companion animal medicine*, 2011, 26(1): 17-24.
- Rosado, B et al. Effect of age and severity of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs-Part 1: Locomotor and exploratory behaviour. *The Veterinary Journal*, 2012,194(2): 189-195.
- Salvin, HE; McGreevy, PD; Sachdev, PS; Valenzuela, MJ. Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: a cross-sectional survey of older companion dogs. *The Veterinary Journal*, 2010, 184(3) : 277-281.
- Azkona, G; García-Belenguer, S; Chacon, G; Rosado, B; León, M; Palacio, J. Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 2009, 50(2): 87-91.
- Salvin, HE; McGreevy, PD; Sachdev, PS; Valenzuela, MJ. The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): A data-driven and ecologically relevant assessment tool. *The Veterinary Journal*, 2011,188(3): 331-336.
- Forteney, WD. Geriatria e Senilidade. In: Hoskins JD. *Geriatria e Gerontologia do Cão e do Gato*. 2ª ed., São Paulo; 2008, cap.1, p.1-2.
- Freitas, EP; Rahal, SC; Ciani, RB. Distúrbios Físicos e Comportamentais em Cães e Gatos Idosos. *Archives of Veterinary Science*, 2006,11(3).
- Epstein, M et al. AAHA senior care guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 2005,41(2): 81-91.
- Fahnestock, M et al. BDNF increases with behavioral enrichment and an antioxidant diet in the aged dog. *Neurobiology of aging*, 2012,33(3) : 546-554.
- Head, E. Neurobiology of the aging dog. *Age*, 2011, 33(3): 485-496.
- Osella, MC et al. Canine cognitive dysfunction syndrome: prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. *Applied Animal Behaviour Science*, 2007,105 (4): 297-310.
- González-Martínez, Á et al. Plasma  $\beta$ -amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease. *Experimental gerontology*, 2011,46(7): 590-596.
- Landsberg, GM; Head E. Senilidade e seus efeitos sobre o comportamento. In: Hoskins J. D. *Geriatria e Gerontologia do Cão e do Gato*. 2ª ed., São Paulo; 2008, cap.4, p.33-43.
- Landsberg, GM; Deporter, T; Araujo, JA. Clinical signs and management of anxiety, sleeplessness, and cognitive dysfunction in the senior pet. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2011,41(3): 565-590.
- Pineda, S; Olivares, A; Mas, B; Ibañez, M. Cognitive dysfunction syndrome: updated behavioral and clinical evaluations as a tool to evaluate the well-being of aging dogs. *Arch Med Vet*, 2014,46:1-12.
- Nagasawa, M; Shimozawa, A; Mogi, K; Kikusui, T. N-Acetyl-D-Mannosamine treatment alleviates age-related decline in place-learning ability in dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 2014,76(5): 757.
- Nagasawa, M; Yatsuzuka, A; Mogi, K; Kikusui, T. A new behavioral test for detecting decline of age-related cognitive ability in dogs. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 2012,7(4): 220-224.
- Heath, SE; Barabas, S; Craze, PG. Nutritional supplementation in cases of canine cognitive dysfunction - A clinical trial. *Applied Animal Behaviour Science*, 2007,105(4): 284-296.
- Pantoja, LN. Contribuição ao diagnóstico clínico da disfunção cognitiva canina. *Dissertação (Tese de Mestrado)*. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2010.
- Chen, C; Li, HX; Zhang, S; Tu, Y; Wang, MY; Sun, HT. 7,8-dihydroxyflavone ameliorates scopolamine-induced Alzheimer-like pathologic dysfunction. *Rejuvenation research*, 2014,17(3): 249-254.
- Landsberg, G; Hunthausen, W; Ackerman, L. In: \_\_\_\_\_. *Problemas Comportamentais do Cão e do Gato*. São Paulo: Roca; 2005, cap. 12, p.243-275.
- Sodhi, RK; Jaggi, AS; Singh, N. Animal models of dementia and cognitive dysfunction. *Life Sciences*, 2014, 109(2): 73-86.
- Studzinski, CM et al. Visuospatial function in the beagle dog: an early marker of cognitive decline in a model of human aging and dementia. *Neurobiology of learning and memory*, 2006,86(2): 197-204.
- Neves, IV; Tudury, EA; Da Costa, RC. Fármacos utilizados no tratamento das afecções neurológicas de cães e gatos. *Seminário: Ciências Agrárias, Londrina*, 2010, 31(3): 745-766.
- Araujo, JA; Studzinski, CM; Milgram, NW. Improvement of short-term memory performance in aged beagles by a nutraceutical supplement containing phosphatidylserine, Ginkgo biloba, vitamin E, and pyridoxine. *The Canadian Veterinary Journal*, 2008,49(4): 379.
- SHI, C; Liu, J; Wu, F; Yew, DT. Ginkgo biloba extract in Alzheimer's disease: from action mechanisms to medical practice. *International journal of molecular sciences*, 2010,11(1): 107-123.
- Head, E. Oxidative damage and cognitive dysfunction: antioxidant treatments to promote healthy brain aging. *Neurochemical research*, 2009,34(4): 670-678.
- Godoi, GL et al. Selenium compounds prevent amyloid  $\beta$ -peptide neurotoxicity in rat primary hippocampal neurons. *Neurochemical research*, 2013,38(11): 2359-2363.
- Rème, CA; Dramard, V; Kern, L; Halsberghe, C; Mombiela, DV. Effect of S-adenosylmethionine tablets on the reduction of age-related mental decline in dogs: a double-blinded, placebo-controlled trial. *Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine*, 2007, 9(2): 69-82.
- Plumb, DC. *Plumb's veterinary drug handbook*. PharmaVet ; 2005, p.113, 218,1238.
- Viana, FAB. *Guia Terapêutico Veterinário*, 2ª ed. Gráfica e Editora CEM, Lagoa Santa; 2014, p. 29- 30, 268,367, 424-427

Recebido para publicação em: 30/11/2016.

Enviado para análise em: 20/01/2016.

Aceito para publicação em: 18/03/2016.