

UEMASUL



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA REGIÃO TOCANTINA DO
MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS-CCA
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

BEATRIZ RODRIGUES DA SILVA

**SINAIS COMPORTAMENTAIS COMO UM AUXÍLIO NO
DIAGNÓSTICO CLÍNICO EM CÃES SENIS SUSPEITOS PARA
DISFUNÇÃO COGNITIVA CANINA: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Imperatriz

2025

BEATRIZ RODRIGUES DA SILVA

**SINAIS COMPORTAMENTAIS COMO UM AUXÍLIO NO
DIAGNÓSTICO CLÍNICO EM CÃES SENIS SUSPEITOS PARA
DISFUNÇÃO COGNITIVA CANINA: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado à
Universidade Estadual da
Região Tocantina do
Maranhão como requisito
básico para a conclusão do
Curso de Medicina
Veterinária.

Orientador:

Prof(a). Dr(a). Prof. Dr. Ermilton
Júnio Pereira de Freitas.

Imperatriz

2025

Ficha catalográfica

ISBN

S586s

Silva, Beatriz Rodrigues da

Sinais comportamentais como um auxílio no diagnóstico clínico em cães senis suspeitos para disfunção cognitiva canina: uma revisão integrativa. / Beatriz Rodrigues da Silva. – Imperatriz, MA, 2025.

53 f.; il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Medicina Veterinária) – Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão – UEMASUL, Imperatriz, MA, 2025.

1. Envelhecimento. 2. Alterações comportamentais. 3. Cognição. 4. Questionário comportamental. 5. Imperatriz - MA. I. Título.

CDU 616.892.3:599.744.1

SINAIS COMPORTAMENTAIS COMO UM AUXÍLIO NO DIAGNÓSTICO CLÍNICO EM CÃES SENIS SUSPEITOS PARA DISFUNÇÃO COGNITIVA CANINA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão como requisito básico para a conclusão do Curso de Medicina Veterinária.

Data de aprovação: 05/02/2025

Banca Examinadora

Prof. Dr. Ermilton Júnio Pereira de Freitas

Instituição: Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão

Prof. Dr. Leonardo Moreira de Oliveira

Instituição: Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão

Prof. Dr. Paulo Vitor Silva de Carvalho

Instituição: Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão

DEDICATÓRIA

Quero dedicar este trabalho a quem sempre me deu apoio e principalmente me incentivou aos estudos, que através da sua trajetória de vida e lutas diárias conseguiu uma vida melhor, mostrando que o estudo é a porta que abre caminhos para uma vida digna. Agradeço ao apoio em todas as etapas desse processo acadêmico, desde a fase pré-vestibular, no qual acreditou em mim em todos os momentos e me deu a oportunidade de dedicar-me a esta escolha, mesmo através das inúmeras dificuldades.

Aqui agradeço minha incrível mãe, Walkleia Rodrigues de Araújo, obrigada por acreditar em mim, por me acolher nas adversidades e por todo seu esforço individual para tornar sua filha uma Médica Veterinária e a primeira da família a ingressar em uma universidade pública. Obrigada por ter sido meu incentivo e espelho. Afirmo que cada contribuição não será em vão, essa trajetória foi por nós, e iremos colher os frutos desse trabalho árduo juntas.

Mãe, te amo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço meus professores pela contribuição através de seus conhecimentos acadêmicos e profissionais no decorrer destes cinco anos, o que foi indispensável para que eu alcançasse esta etapa da minha jornada.

Ao meu orientador, Ermilton Júnio, no qual contribuiu diretamente com o desenvolvimento deste trabalho acadêmico, agradeço a paciência, o que tornou esta etapa um processo mais leve. A minha banca, professor Leonardo e Paulo Vitor, obrigada pelas contribuições e disponibilidade.

Sou grata às minhas amigas, Vitória; Laura; Iasmim; Yanna e Letícia por estarem presente nessa trajetória, pelos bons momentos compartilhado ao longo desses cinco anos que foram imprescindíveis, tornando de alguma maneira a rotina acadêmica agradável.

Agradeço ao meu bem, Emerson Gabriel, pelo apoio emocional, incentivo e por compartilhar seu vasto conhecimento acadêmico, no qual cooperou diretamente no meu desenvolvimento como universitária.

E não menos importante, retribuo o apoio dos meus entes familiares, tios, avó, irmãos e ao meu tio Júnio. Obrigada a todos que fazem parte da minha vida e por de alguma maneira estarem presente nesse ciclo.

“Eu sou a continuação de um sonho, da minha mãe, do meu pai, todos que vieram antes de mim. Eu sou a continuação de um sonho, da minha vó, do meu vô, quem sangrou pra gente poder sorrir”

Abebe Bikila.

RESUMO

Com o avançar da medicina veterinária e os cuidados por parte do dono de cães a expectativa de vida desses animais aumentaram, conseqüentemente se são tornam mais propensos a desenvolver doenças degenerativas, como a Disfunção Cognitiva Canina (DCC), esse distúrbio é similar a doença de Alzheimer em humanos. Animais com esse distúrbio apresentam alterações comportamentais, como desorientação, mudança nos relacionamentos sociais, ciclo sono-vigília, comportamento relacionado à memória. Aplicação do questionário comportamental através da percepção do tutor é o método utilizado para diagnóstico. Esta forma de diagnóstico apresenta resultados eficientes e indispensáveis, visto que o diagnóstico definitivo só é possível *post-mortem*. Além disso, é necessário excluir doenças sistêmicas que alteram o comportamento animal. O objetivo desta pesquisa foi analisar sinais comportamentais como um auxílio no diagnóstico clínico em cães senis suspeitos para disfunção cognitiva canina. A pesquisa refere-se a uma revisão integrativa bibliográfica, pois é possível examinar pesquisas anteriores que tratam do mesmo tema e discutir seus resultados. Foi utilizado um total de 13 trabalhos acadêmicos publicados na base de dados como PubMed, ScienceDirect, Scielo e Google acadêmico, as pesquisas publicadas foram encontradas através dos descritores “Disfunção cognitiva canina”, “Diagnóstico de disfunção cognitiva canina” e “Alzheimer em cães” na língua inglesa e portuguesa. Observou-se que as categorias comportamentais foram interação social/ambiental, ciclo sono-vigília, hábito higiênico e desorientação. Entre os comportamentos mais específicos houve uma prevalência de dormir mais durante o dia, caminhar mais durante a noite, olhar vago, irritabilidade e problemas de eliminação. Diante dos resultados ficou evidente que os sinais comportamentais auxiliam no diagnóstico da disfunção cognitiva canina, como também servem para acompanhar a evolução da doença. Além disso, foi demonstrado que as mudanças de comportamento são úteis em estágios iniciais da DCC. Não menos importante, foi evidenciado que a exclusão de doenças sistêmicas ou medicamentos que alteram o comportamento é uma etapa crucial para aumentar a acurácia e fechar um diagnóstico clínico.

Palavras-chave: Envelhecimento. Alterações comportamentais. Cognição.

Questionário comportamental.

ABSTRACT

With advances in veterinary medicine and care by dog owners, the life expectancy of these animals has increased, and consequently they are more likely to develop degenerative diseases, such as Canine Cognitive Dysfunction (CCD), a disorder similar to Alzheimer's disease in humans. Animals with this disorder present behavioral changes, such as disorientation, changes in social relationships, sleep-wake cycle, and memory-related behavior. The application of a behavioral questionnaire through the owner's perception is the method used for diagnosis. This form of diagnosis presents efficient and indispensable results, since a definitive diagnosis is only possible post-mortem. In addition, it is necessary to exclude systemic diseases that alter animal behavior. The objective of this research was to analyze behavioral signs as an aid in the clinical diagnosis of senile dogs suspected of canine cognitive dysfunction. The research refers to an integrative bibliographic review, since it is possible to examine previous research that deals with the same topic and discuss their results. A total of 13 academic papers published in databases such as PubMed, ScienceDirect, Scielo and Google Scholar were used. The published research was found using the descriptors "Canine cognitive dysfunction", "Canine cognitive dysfunction diagnosis" and "Alzheimer's in dogs" in English and Portuguese. It was observed that the behavioral categories were social/environmental interaction, sleep-wake cycle, hygiene habits and disorientation. Among the more specific behaviors, there was a prevalence of sleeping more during the day, walking more at night, vacant stare, irritability and elimination problems. Given the results, it was evident that behavioral signs help in the diagnosis of canine cognitive dysfunction, as well as serve to monitor the progression of the disease. In addition, it was demonstrated that behavioral changes are useful in the early stages of CCD. No less important, it was shown that the exclusion of systemic diseases or medications that alter behavior is a crucial step to increase accuracy and close a clinical diagnosis.

Keywords: Aging. Behavioral changes. Cognition. Behavioral questionnaire.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Encéfalo de um cão (vista dorsal)	16
Figura 2 - Locais aproximados de áreas funcionais selecionadas do córtex cerebral são mostrados em vistas laterais e medianas dos hemisférios cerebrais caninos. As seguintes abreviações são usadas (rótulos brancos são relacionados ao movimento e rótulos pretos são relacionados aos sentidos): aud, área auditiva; f, campo ocular frontal; ins, área insular; limb, córtex límbico; mot, córtex motor; olf, área olfativa; pfc, córtex pré-frontal; pre, córtex pré-motor; sma, área motora suplementar; ss1, área somatossensorial I; ss2, área somatossensorial II; ves, área vestibular; vis, área visual.....	18
Figura 3 - Secção Horizontal do encéfalo de um cão na altura do forame interventricular.....	21
Figura 4 - Modelo teórico para fosforilação patológica de tau e progressão em DCC. (A) tau é fisiologicamente encontrada principalmente no axônio, onde estabiliza microtúbulos, bem como em dendritos. (B) Tau se torna hiperfosforilada no resíduo S396 no axônio, dendritos e terminais de axônio, e começa a se acumular. (C) P-tau se desloca para soma onde começa a se acumular ainda mais, provavelmente como um precursor de patologia neurofibrilar. (D). Tau hiperfosforilada mal localizada e mal dobrada no soma forma estruturas fibrilares, como filamentos helicoidais pareados e se torna um emaranhado neurofibrilar AT8+ (E). Esquema para o circuito de Papez, sobreposto em um cérebro humano. Neurônios em cérebros DCC dentro deste circuito e regiões cerebrais relacionadas foram observados em vários estágios de disfunção tau ilustrados em B–D.....	22
Figura 5 - Comparação da espessura de adesão intertalâmica.....	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Quadro de sinais clínicos da SDCC	24
Quadro 2 - Teste cognitivo para a valoração do déficit cognitivo em cães de companhia.....	39
Quadro 3 - Resultado do estudo sobre categorias comportamentais em cães com disfunção cognitiva.....	35
Quadro 4 - Resultado do estudo sobre sinais comportamentais em cães com disfunção cognitiva.....	36

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 DISFUNÇÃO COGNITIVA CANINA.....	13
2.2 MORFOFISIOLOGIA	15
2.3 NEUROLOGIA.....	19
2.3.1 BETA-AMILÓIDE.....	19
2.3.1 PROTEÍNA TAU.....	20
2.3.3 RADICAIS LIVRES.....	23
2.4 SINAIS CLÍNICOS	24
2.5 DIAGNÓSTICO	26
2.5.1 QUESTIONÁRIO.....	28
2.5.2 EXAMES DE IMAGEM.....	31
2.5.3 BIOMARCADORES	32
3 MATERIAIS E MÉTODOS	33
4 RESULTADOS	34
5 DISCUSSÃO	38
6 CONCLUSÕES	42
REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

À medida que animais de estimação envelhecem, as alterações comportamentais pode ser um dos primeiros indícios do declínio de saúde e bem-estar. Isso é particularmente verdadeiro para alguns dos problemas mais comuns associados ao envelhecimento, como dor, declínio sensorial e a Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina (SDCC) (Landsberg *et al.*, 2012).

Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina é descrita pelo declínio progressivo das funções cognitivas, como ocorre em humanos na Doença de Alzheimer (DA). É caracterizada por perda gradual da memória, redução na habilidade para realizar tarefas rotineiras, desorientação, dificuldade de aprendizado, perda de habilidades da linguagem, capacidade de julgamento, habilidade de planejar e alterações de personalidade (Mihevc, 2019, Ingram; Williams, 2002).

Com o atual estilo de vida das pessoas e a nova composição das famílias, houve um crescente avanço no relacionamento entre os seres humanos e os animais domésticos, passando estes a ocupar um lugar de destaque no ambiente familiar. Este fator, aliado ao zelo e dedicação dos tutores, desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico, medicamentos e tratamentos, favorece para uma maior expectativa de vida dos animais de companhia e, desta forma, o atendimento a cães idosos se tornou mais frequente na rotina clínica (Fortney, 2008; Ferreira e Sampaio, 2010).

O canino envelhecido desenvolve déficits na função cognitiva e extensa neuropatologia que se assemelha ao espectro DA precoce em humanos de comprometimento cognitivo leve (Cotman e Head, 2008). Sabe-se que uma leve disfunção cognitiva em humanos é considerada um estágio transitório entre o envelhecimento bem-sucedido e a demência (Gallego *et al.*, 2010).

O envelhecimento consiste em um processo biológico complexo caracterizado por modificações progressivas nos tecidos e células do organismo, levando a uma perda gradual da capacidade adaptativa (Osella *et al.*, 2007). Junto com o aumento da expectativa de vida, doenças associadas ao envelhecimento, como doenças degenerativas que afetam o sistema nervoso central (SNC), se tornaram mais comuns (Landsberg *et al.*, 2012). Alguns cães envelhecem de uma forma que pode

não afetar diretamente seu funcionamento diário como animais de estimação, suas atividades ou relacionamento com seus donos, enquanto para outros seu desempenho decrescente pode comprometer essas funções (Adams *et al.*, 2000).

O cão é considerado o primeiro animal domesticado e dominado pelo homem desde os tempos antigos. É sempre uma prioridade dos donos de cães para uma melhor gestão da saúde dos seus animais de estimação em diferentes períodos da sua vida útil. A geriatria ou velhice é o estágio mais crucial que precisa de atenção especial. A velhice se manifesta com mudança no padrão comportamental para diferentes mudanças visíveis (Pati *et al.*, 2015). Em razão a expansão da longevidade dos animais, a neurologia veterinária é imprescindível para o entendimento e intervenção eficaz causa por distúrbios neurológicos (Landsberg *et al.*, 2011).

Embora a maioria dos donos de cães esteja informada sobre as modificações fisiológicas associadas ao envelhecimento, como a transformações corporal, processos metabólicos e habilidades sensoriais, muitos não estão cientes das mudanças comportamentais e cognitivas associadas ao aumento da idade que podem ou não resultar em disfunção cognitiva grave (Landsberg, 2012; Larsen, 2014). Mudanças comportamentais em cães idosos com comprometimento cognitivo podem ser classificadas em 4 categorias gerais: desorientação, mudanças nas interações sociais com membros da família humana, perda do treinamento doméstico e mudanças no ciclo sono-vigília (Neilson *et al.*, 2001).

Durante as visitas veterinárias, os donos de animais de estimação provavelmente relatam mudanças comportamentais sérias, mas sinais sutis, o qual se suspeita de declínio cognitivo, muitas vezes não são relatados. Os membros da família, portanto, precisam de assistência para identificar e relatar qualquer mudança do comportamento normal ao veterinário. Da mesma forma, os clínicos devem ser proativos ao perguntar sobre sinais comportamentais (Landsberg *et al.*, 2012).

O presente estudo tem como objetivo investigar como os sinais comportamentais podem auxiliar no diagnóstico clínico de cães senis com suspeita de disfunção cognitiva canina, identificando as principais categorias e sinais comportamentais associados à doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DISFUNÇÃO COGNITIVA CANINA

A SDCC é uma doença neurodegenerativa que acomete animais idosos e se caracteriza pelas alterações de comportamento. Esta afecção impacta a qualidade de vida do cão e sua relação com o tutor, pois as mudanças comportamentais prejudicam o vínculo entre ambos e, nos casos mais graves, pode ser a causa da opção pela eutanásia (Marcolino *et al.*, 2016).

A Disfunção Cognitiva Canina (DCC) é o análogo canino da doença de Alzheimer humana. É comum em cães mais velhos, com sinais lentamente progressivos de alteração mental e demência que caracterizam o transtorno (Landsberg *et al.*, 2012). Os termos: comprometimento cognitivo e disfunção cognitiva foram introduzidos para se referir a essas mudanças comportamentais em cães idosos (Ruehl, 1998).

Cognição se refere a todos os processos mentais em ação das funções cerebrais relacionadas ao conhecimento. Inclui atenção, aprendizado, inteligência, linguagem, memória, percepção, tomada de decisão, resolução de problemas, raciocínio e controle de ações e emoções (Masson *et al.*, 2024).

A alteração comportamental canina foi observada pela primeira vez na década de 1990, quando percebeu-se que cães senis exibiam sinais comportamentais e neurológicos análogos aos humanos com DA. Dentre as alterações havia: confusão, alterações nos ciclos de sono, perda de habilidades de treinamento e mudanças nas interações sociais (Fast *et al.*, 2013). Conforme a SDCC progride, algumas mudanças comportamentais podem ser significativas. Como cães que antes eram sociáveis e interativos se tornam mais retraídos ou até mesmo agressivos. Essa modificação da interação social está associada a disfunções no córtex frontal e no sistema límbico, áreas responsáveis por controlar as emoções e interpretar sinais sociais (Head, 2012).

Esta síndrome é uma morbidade cada vez mais reconhecida na medicina veterinária, atingindo uma unidade significativa de cães idosos (Bennett, 2012). Dados de incidência sobre essas disfunções estão faltando, ainda mais para a

prevalência de formas patológicas. Parece que confusão e comprometimento são comuns, com poucos cães sendo isentos quando atingem certa idade (Manson, 2024).

É uma doença clínica bem definida em cães idosos que incluem a diversidade de raças (sexo, tamanho, histórico genético) e condições de vida familiar (Pugliese *et al.*, 2005). Estudos não demonstram predisposição em relação ao sexo e ao porte dos cães (Fast *et al.*, 2013). Cão de grande porte pode apresentar mais sinais clínicos que um de pequeno porte da mesma idade (Landesberg *et al.*, 2012). O processo de envelhecimento é diferente com cães de raça de grande ou gigante porte, pois podem ser considerados idosos a partir dos cinco anos de idade, enquanto cães pequenos e médio porte são a partir dos sete anos de idade (Freitas *et al.*, 2006).

Fêmeas e os machos castrados podem ser mais propensos em razão do declínio dos hormônios sexuais (Landesberg, 2012). Tanto o estrogênio quanto a testosterona reduzem o acúmulo do material β -amilóide que compõe as placas neurais associadas ao comprometimento cognitivo em humanos e cães (Xu *et al.*, 1998). Pesquisadores apontam que cadelas castradas estão predispostas a desenvolver alterações cognitivas, semelhantes às observadas em mulheres cuja doença de Alzheimer está relacionada aos anos da menopausa, devido à diminuição dos níveis de hormônios sexuais, estrogênio e progesterona (Azkona *et al.*, 2009; Svicero *et al.*, 2017).

O estrogênio pode potencializar a memória e a aprendizagem e manter o circuito neuronal no hipocampo e córtex frontal, e pensa-se que a testosterona em machos inteiros pode atrasar a progressão do declínio cognitivo nos cães que já apresentavam sinais ligeiros deste declínio (Azkona *et al.*, 2009).

Dewey e Da Costa (2016) informa que a patologia é reconhecida principalmente em cães idosos com mais de 9 anos, mas deve ser suspeitada em animais com 7 anos ou mais velhos que estejam demonstrando comprometimento cognitivo progressivo. Cães com 6 anos de idade podem apresentar déficits de memórias precoce a DCC (Studzinski *et al.*, 2006).

Evidencia-se que cães com epilepsia idiopática possuem risco precoce no desenvolvimento da DCC quando comparados a cães sem esta afecção, apresentando maior risco na medida em que vão envelhecendo (Packer *et al.*, 2018). É possível que a epilepsia interfira na trajetória de desenvolvimento das redes cerebrais subjacentes à cognição (Ibrahim *et al.*, 2014). Esta etiologia pode contribuir simultaneamente para a geração de convulsões e para mudanças duradouras no circuito neural que comprometem a capacidade do cérebro canino de processar e armazenar informações, refletida em deficiências de memória (Menlove, 2015). Na verdade, há uma maior vulnerabilidade em cães que sempre exibiram ansiedade ou outros desequilíbrios comportamentais (Masson *et al.*, 2024).

DCC é caracterizada por alterações neurodegenerativas progressivas no córtex cerebral e no hipocampo que levam a um declínio nas funções cognitivas e são clinicamente expressas como alterações distintas no comportamento e nas rotinas diárias dos cães (Landsberg, 2012; Fast, 2013).

Essas alterações comportamentais são grandes problemas para os donos, porque aumentam o nível de cuidado necessário para seus cães e também os donos sofrem com ruídos adicionais, como latidos (Ozawa *et al.*, 2016). O prognóstico para DCC é reservado. A maioria dos pacientes afetados é sacrificado dentro de 18–24 meses do início dos sinais clínicos, seja devido ao comprometimento cognitivo progressivo ou a problemas médicos não associados (Dewey e Da Costa, 2016).

2.2 MORFOFISIOLOGIA

O SNC consiste no cérebro (encéfalo) e na medula espinhal (medula espinhal). O cérebro é subdividido em cinco partes principais com base em seu desenvolvimento a partir da parte rostral do tubo neural. Essas subdivisões incluem o telencéfalo, diencéfalo, mesencéfalo, metencéfalo e mielencéfalo (Hermanson, Lahunta e Evans, 2018).

O telencéfalo consiste em hemisférios cerebrais pares, separados pela fissura longitudinal cerebral. Eles estão conectados pela linha média por meio de fibras comissurais que formam o corpo caloso, a comissura rostral, comissuras dorsal e ventral do hipocampo. A face dos hemisférios possui faixas proeminentes denominadas giros, separadas por sulcos (König e Liebich, 2016). Os corpos celulares dos neurônios estão concentrados em duas áreas principais do cérebro.

Uma área está na superfície externa dos giros nas laminações do córtex cerebral (De Lahunta, Glass e Kent, 2020).

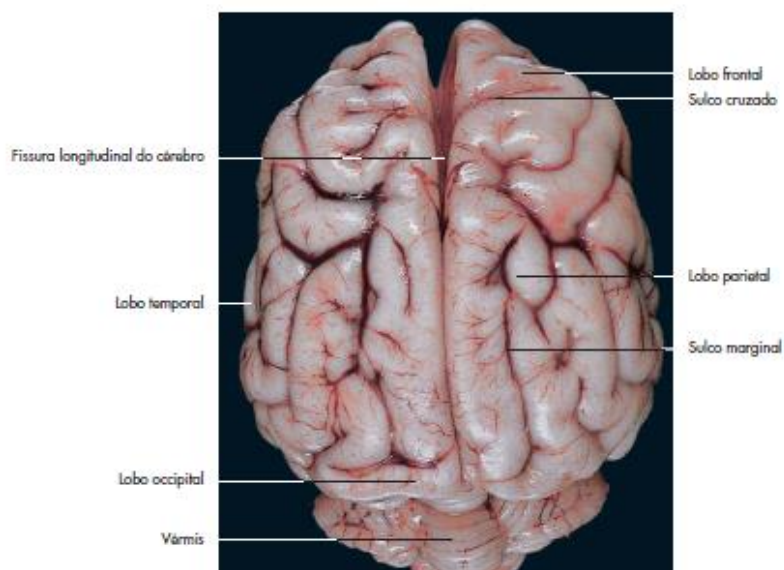
O córtex cerebral cobre a superfície externa do cérebro e pode ser dividido em três regiões gerais com base na evolução de cada uma. (1) O paleopálio (pálio significa manto ou capa) consiste no bulbo olfatório, no pedúnculo olfatório e no córtex do lobo piriforme. (2) O arquipálio é o hipocampo, que é um giro interno que é enrolado no ventrículo lateral durante o desenvolvimento. (3) O neopálio é o mais recentemente evoluído e compõe o restante do cérebro, que inclui todos os giros dorsais ao sulco rinal (De Lahunta, Glass e Kent, 2020). O neopálio pode ser dividido em lobos denominados conforme os ossos que o recobrem, como os lobos frontal, parietal, temporal e occipital (König e Liebich, 2016).

O córtex cerebral medeia às formas mais complexas de integração sensorial e percepção sensorial consciente, assim como formula e executa sequências de movimento voluntário, e o hipocampo desempenha um papel importante na memória e aprendizado espacial (Cunningham e Klein, 2014).

Regiões funcionais do cérebro podem ser conceitualmente divididas em lobos, como lobo frontal (área motora, origem dos tratos corticoespinal e corticonuclear), lobo parietal (área somatossensorial ou área somestésica, recebe informações proprioceptivas e nociceptivas conscientes aferentes), lobo temporal (recebe entrada aferente dos sistemas auditivo e vestibular), lobo occipital (terminação das fibras do trato óptico para interpretação visual) e lobo piriforme (terminação dos axônios do trato olfativo para percepção do olfato) (Dewey e Da Costa, 2016) (Figura 1).

A divisão do córtex em áreas é conforme sua função, que é determinada pelas conexões neuronais. A área olfatória se situa no rinencéfalo. A área visual (área óptica) se prolonga sobre a face medial e parte da face dorsolateral do lobo occipital. A área auditiva se situa predominantemente no giro silviano e é vizinha da área vestibular. A área motora do córtex cerebral se situa rostralmente à área somestésica (König e Liebich, 2016).

Figura 1: Encéfalo de um cão (vista dorsal).



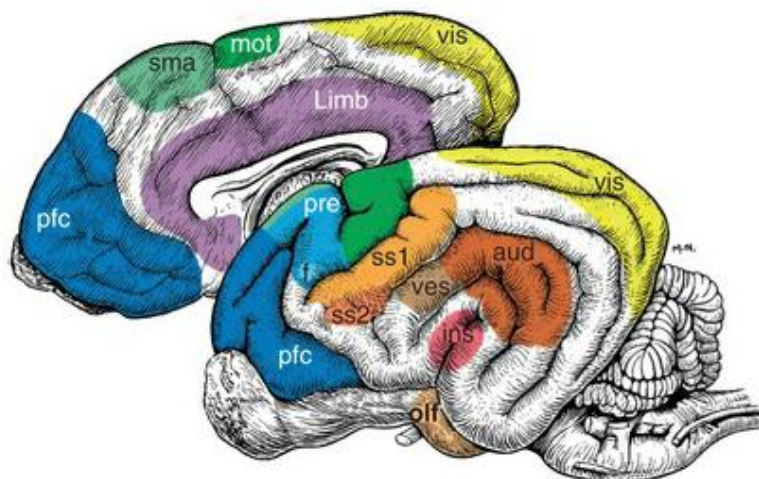
Fonte: König, H.E., Liebich, H.G. (2016).

Prada e Prada (2015) descrevem que o neocórtex reveste os dois hemisférios cerebrais funcionalmente se diferenciam em primário (diretamente relacionado com aferências sensoriais e eferências motoras), secundário, onde há “lampejos” interpretativos) e terciário, que corresponde às áreas corticais pré-frontal e à porção mais alta do lobo temporal (Figura 2).

Evidências indicam que o córtex motor suplementar é essencial no planejamento e organização de sequências complexas de movimentos discretos, normalmente executados pelo motor primário e o córtex pré-motor parece desempenhar um papel importante na orientação preparatória do corpo para a execução de uma tarefa motora em particular (Cunningham e Klein, 2014).

O córtex pré-frontal é fundamental para um bom funcionamento da parte cognitiva, sendo necessário para o aprendizado de tarefas que requerem o uso da memória de trabalho (Studzinski *et al.*, 2006).

Figura 2: Locais aproximados de áreas funcionais selecionadas do córtex cerebral são mostrados em vistas laterais e medianas dos hemisférios cerebrais caninos. As seguintes abreviações são usadas (rótulos brancos são relacionados ao movimento e rótulos pretos são relacionados aos sentidos): aud, área auditiva; f, campo ocular frontal; ins, área insular; limb, córtex límbico; mot, córtex motor; olf, área olfativa; pfc, córtex pré-frontal; pre, córtex pré-motor; sma, área motora suplementar; ss1, área somatossensorial I; ss2, área somatossensorial II; ves, área vestibular; vis, área visual.



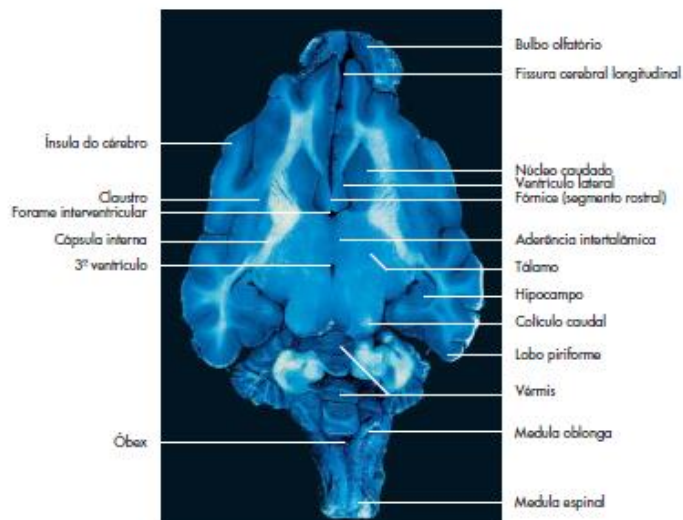
Fonte:Hermanson, Lahunta e Evans (2018).

O termo sistema límbico é aplicado a uma coleção de estruturas cerebrais envolvidas com comportamento afetivo (emocional) e memória. O impulso emocional garante que os cães farão esforço suficiente para preservar a si mesmos e suas espécies. Assim, autodefesa, fuga, caça de alimentos, cortejo, acasalamento, defesa de território e proteção de descendentes são todos movidos emocionalmente (Hermanson, Lahunta e Evans, 2018).

Os elementos constituintes do sistema límbico variam dependendo do autor e do tipo de delineamento anatômico ou funcional, mas duas regiões principais são geralmente acordadas: a amígdala, uma estrutura pareada em forma de amêndoa, e o hipocampo, uma estrutura pareada alongada caudal e está em contato com a amígdala (Masson *et al.*, 2024). O hipocampo é o componente principal do sistema límbico. É necessário para a formação da memória de longo prazo (Hermanson, Lahunta e Evans, 2018). A formação hipocampal consiste no giro dentado, hipocampo propriamente dito e subículo. Essas regiões estão profundamente escondidas no lobo piriforme e no giro para-hipocampal (Figura 3) (Hermanson, Lahunta e Evans, 2018).

De Lahunta, Glass e Kent (2020) informam que comportamentos anormais por alteração no sistema límbico podem acontecer, como sinais clínicos há: demência, incapacidade de aprender e a falha do animal em reconhecer donos, ambientes familiares e objetos são referidos coletivamente como distúrbios cognitivos. Outros sinais clínicos incluem comportamentos destrutivos, andar ou circular propulsivamente, hipersexualidade, polidipsia, polifagia e anorexia.

Figura 3: Secção horizontal do encéfalo de um cão na altura do forame interventricular (coloração azul).



Fonte: König, H.E., Liebich, H.G. (2016).

2.3 NEUROPATOLOGIA

No envelhecimento canino, o volume do lobo frontal reduz, o tamanho ventricular aumenta e há evidências de calcificação meníngea, desmielinização, aumento da lipofuscina e dos corpos apoptóticos, degeneração neuroaxonal e redução de neurônios (Borras, 1999; Tapp, 2004).

2.3.1 BETA-AMILÓIDE

A demência do tipo Alzheimer é acompanhada por depósitos amiloides nas áreas afetadas do cérebro. A presença desses aglomerados parece ser uma consequência da produção de radicais livres. Uma relação entre placas beta-amiloides e a disfunção cognitiva típica do estado senil foi demonstrada (Urfer *et al.*, 2020). O grau de acumulação de beta amilóide se correlaciona com a extensão do comprometimento cognitivo (Dewey e Da Costa, 2016).

Estudos post-mortem do DCC encontraram altos níveis de placas A β , com uma distribuição espacial semelhante à observada no estágio inicial da DA (Dewey *et al.*, 2019). Embora ainda não esteja claro como as placas senis influenciam a cognição desses pacientes, sabe-se que esse peptídeo possui propriedades neurotóxicas que comprometem a função neuronal, causando degeneração das sinapses, morte neuronal e depressão dos neurotransmissores (González-Martínez *et al.*, 2012).

Apesar da semelhança da SDCC com a Alzheimer, as placas senis se apresentam de forma diferente em ambas as espécies. Em cães, a deposição da proteína beta-amiloide está presente de forma difusa e não forma emaranhados neurofibrilares, como ocorre em humanos na DA (Castañeda, 2015).

Nos estágios iniciais, a deposição de A β geralmente ocorre dentro da túnica média com progressão posterior para as outras camadas (Attems, 2005). É sugerido que a deposição de beta-amiloide pode ocorrer no início da progressão da doença, seguida por degeneração neuronal/disfunção sináptica (Jack *et al.*, 2010).

Acúmulo de A β dentro do neurópilo de cães, também conhecido como placas senis, geralmente começa a se desenvolver por volta dos 9 anos de idade no córtex frontal (Borràs *et al.*, 1999; Head *et al.*, 2000). Quando regiões corticais são submetidas há deposição de A β , cada região mostra uma idade diferente de início de A β (Head *et al.*, 2000). A deposição de A β ocorre mais cedo no córtex pré-frontal do cão e mais tarde no córtex temporal e occipital. (Thal *et al.*, 2002). Conseqüentemente, a deposição de A β em diferentes áreas corticais provoca os diferentes sinais de DCC (Head, 2011).

Placas A β no lobo parietal correlacionam-se com mudanças comportamentais em animais de companhia idosos relacionadas ao apetite, bebida, incontinência, ritmo diurno e noturno, comportamento social (interação com donos e outros cães; personalidade), orientação, percepção e memória (Rofina *et al.*, 2006).

Cães idosos com comprometimento cognitivo apresentam degeneração de neurônios noradrenérgicos, o que se correlaciona com níveis mais altos de depósitos de A β no córtex pré-frontal (Insua *et al.*, 2010). A imunoreatividade A β foi observada dentro da soma de neurônios piramidais no córtex pré-frontal e no hipocampo, em forma de depósitos difusos extracelulares no parênquima (Schutt *et al.*, 2016). Imunoreatividade atinge a substância branca das regiões occipital e temporal, comprometendo a barreira hematoencefálica e perda da mielina, deixando o córtex frontal mais vulnerável (Pineda *et al.*, 2014).

2.3.1 PROTEÍNA TAU

Placas amiloides compostas de beta amiloide extracelular e emaranhados neurofibrilares intracelulares (NFTs) contendo tau hiperfosforilado (p-tau)

representam as duas principais características patológicas da DA (Futch *et al.*, 2017). Embora a patologia do tau seja considerada secundária ao acúmulo de A β , as alterações patológicas no tau se correlacionam mais precisamente com a progressão da doença e as alterações cognitivas (Agadjanyan *et al.*, 2017).

Tau é uma proteína associada a microtúbulos desdobrada nativamente que se liga e pode ter um papel na montagem e estabilização de microtúbulos (Goedert e Spillantini, 2006). Embora apenas uma pequena proporção de tau esteja localizada em dendritos, acredita-se que o tau dendrítico esteja envolvido na regulação da plasticidade sináptica (Ittner *et al.*, 2010).

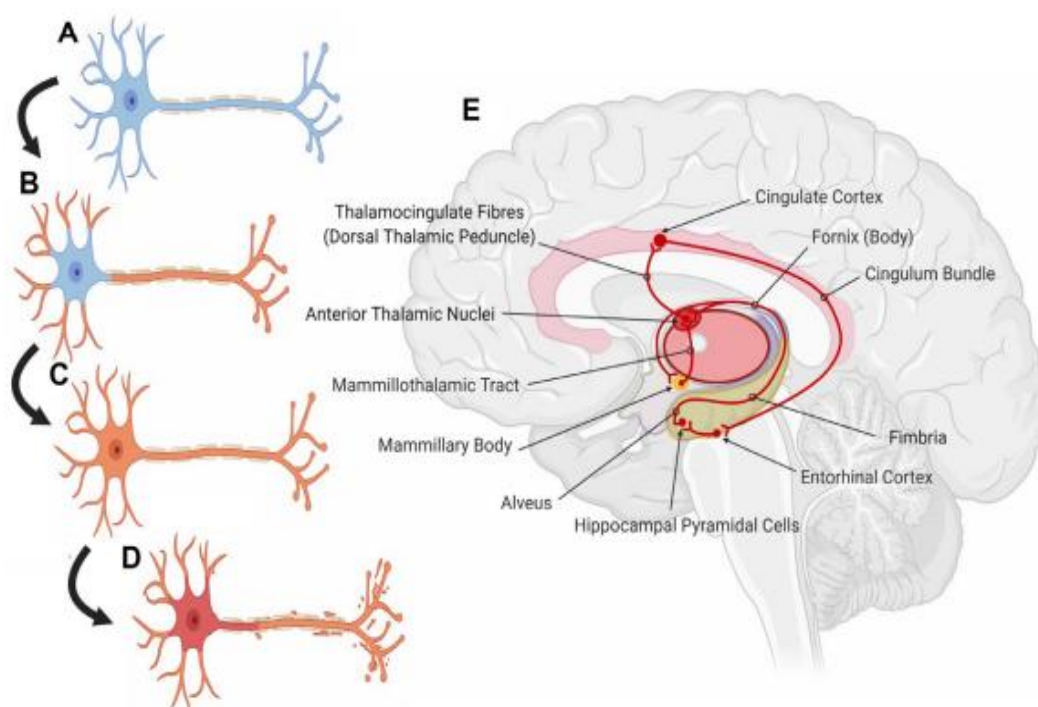
Tau é predominantemente expressa em neurônios e com menor expressão em células gliais e pode também ser encontrado no ambiente extracelular (Yamada *et al.*, 2011; Leyns *et al.*, 2017). No nível celular, a tau regula a dinâmica dos microtúbulos, facilita a reorganização do citoesqueleto e medeia diferentes funções dependendo de sua localização subcelular (Mandelkow e Mandelkow, 2012). O citoesqueleto dos microtúbulos explora o citoplasma, encontra carga, fornece um substrato para transporte, ajusta-se a sinais internos e externos e direciona a organização do resto da célula (Goodson e Jonasson, 2018). A detecção da patologia tau ainda não foi descrita em detalhes para caninos (Schmidt *et al.*, 2015).

Deposições fibrilares intraneuronais de proteína tau hiperfosforilada formam os emaranhados neurofibrilares (NFTs) (Takashima, 2009). Estruturas positivas para tau, incluindo NFTs, fios de neurópilo, e placas, foram detectadas dentro dos campos de *cornu ammonis* do hipocampo (Schmidt *et al.*, 2015).

O tau é hiperfosforilado e deslocado para o compartimento somatodendrítico, onde se agrega em NFTs (Wang *et al.*, 2013). Dado que a hiperfosforilação da tau precede a agregação, e os agregados de tau são obrigatoriamente fosforilados no cérebro com, a fosforilação foi sugerida como um gatilho primário para a agregação de tau (Wu *et al.*, 2017). Os agregados de tau e a classificação incorreta prejudicam o transporte axonal, a função mitocondrial, dinâmica citoesquelética e elevam o estresse oxidativo de maneira independente de A β (Wu *et al.*, 2017).

Acredita-se que nos cães idosos com disfunção cognitiva ocorram alguns sítios (S189, 207 e 396), porém sejam insuficientes para que os NFTs possam ser desenvolvidos. A expressão do sítio de fosforilação S396 da p-tau (p-tau S396) no cão pode ser um processo intermediário para a formação desses emaranhados (YU et al., 2011). Conseqüentemente, S396 pode identificar estágios iniciais de disfunção tau em corpos celulares neuronais e processos antes da formação de filamentos helicoidais neurofibrilares (PHF) ou NFTs (Abey et al., 2020). Na DCC, níveis elevados de S396 p-tau foram encontrados em sinaptossomos do hipocampo e do córtex frontal (Figura 4) (Smolek et al., 2016).

Figura 4: Modelo teórico para fosforilação patológica de tau e progressão em DCC. (A) tau é fisiologicamente encontrada principalmente no axônio, onde estabiliza microtúbulos, bem como em dendritos. (B) Tau se torna hiperfosforilada no resíduo S396 no axônio, dendritos e terminais de axônio, e começa a se acumular. (C) P-tau se desloca para soma onde começa a se acumular ainda mais, provavelmente como um precursor de patologia neurofibrilar. (D). Tau hiperfosforilada mal localizada e mal dobrada no soma forma estruturas fibrilares, como filamentos helicoidais pareados e se torna um emaranhado neurofibrilar AT8+. (E). Esquema para o circuito de Papez, sobreposto em um cérebro humano. Neurônios em cérebros DCC dentro deste circuito e regiões cerebrais relacionadas foram observados em vários estágios de disfunção tau ilustrados em B–D.



Fonte: Abey et al (2020).

2.3.3 RADICAIS LIVRES

O processo degenerativo descrito pode ser dividido em duas fases. Na primeira, ocorre um déficit geral da função neurológica devido à diminuição da neurotransmissão, alterações do metabolismo celular e oxidação. No entanto, a quantidade de β -amilóide ainda é bastante baixa nesta fase (Bowen e Heath, 2005).

Acredita-se que o estresse oxidativo desempenhe um papel importante na patogênese da DCC e da DA, especialmente porque o cérebro é particularmente vulnerável a danos causados pelos radicais livres (Grammas *et al.*, 2006; Skoumalova, 2003). Pois consome aproximadamente 20% do oxigênio total do corpo, tem um alto teor de ácidos graxos poliinsaturados e têm níveis mais baixos de atividade antioxidante endógena em relação a outros tecidos (Shulman *et al.*, 2004).

A produção de radicais livres pode levar a danos oxidativos de proteínas, lipídios e nucleotídeos que, por sua vez, podem causar disfunção neuronal e, finalmente, morte neuronal (Head, 2013). Há evidências de que o aumento do dano celular mediado por radicais livres de oxigênio, diminuição das defesas antioxidantes endógenas, diminuição da função mitocondrial, inflamação (de vários processos), dano ao DNA, comprometimento vascular e desequilíbrio neurotransmissor são todos processos inter-relacionados que estão envolvidos no comprometimento cognitivo progressivo (Dewey *et al.*, 2019).

À medida que o metabolismo mitocondrial torna-se deficiente e ocorrem déficits bioenergéticos, há maior produção de radicais livres e aumento da produção de peptídeo β -amilóide que também possui ação tóxica, prejudicando ainda mais as mitocôndrias (Cadonic *et al.*, 2016). A combinação de disfunção mitocondrial e produção de espécies reativas de oxigênio pode ser um fator-chave para os efeitos deletérios do envelhecimento no cérebro (Haripriya *et al.*, 2004).

O cérebro é mais suscetível ao efeito de radicais livres, principalmente pela afinidade pela gordura polinsaturada, na qual está presente em grande quantidade, diminuindo resposta aos antioxidantes naturais pela ineficácia das enzimas glutamina sintetase e vitamina E (Head, 2008).

Os danos neuronais e mortes produzem um grande número de radicais livres, causando uma rápida deterioração exponencial. O que começa como uma leve

confusão evolui rapidamente para um pensamento desorganizado comprometendo todo o sistema (Masson, 2024).

2.4 SINAIS CLÍNICOS

A SDCC é caracterizada por um conjunto de sinais clínicos que indicam a deterioração cognitiva progressiva. Essas modificações são amplamente comparáveis aos observados em humanos com DA, resultando em alterações comportamentais e cognitivas afetando a qualidade de vida dos animais (Dewey *et al.*, 2019). Proprietários de animais com SDCC frequentemente descrevem seus animais de estimação agindo como “senis” (Dewey e Da Costa, 2016).

Os sinais clássicos são resumidos pela sigla DISHA (Desorientation, Interactions, Sleep Wake cycle changes, House soiling, Activity levels e Learning and Memory), que se refere a desorientação; alterações nas interações com donos, outros animais de estimação e o ambiente; distúrbios do ciclo sono-vigília; sujeira na casa; mudanças na atividade e aprendizado e memória (Quadro 1) (Landsberg, Hunthausen e Ackerman, 2011). Mas em português poderia ser substituído por DISTA que se refere: **D**esorientação, mudanças na **I**nteração com o proprietário ou outros animais, alterações no ciclo de **S**ono-vigília, perda do **T**reinamento higiênico, alterações no nível de **A**tividades (Frank, 2002; Landsberg, 2005).

Quadro 1: Quadro de sinais clínicos da SDCC.

Sinais: DISHAAL
<p>D: Desorientação/Confusão — Consciência — Orientação espacial</p> <p>Fica preso ou não consegue se movimentar em torno de objetos Olha fixamente para paredes ou chão Reconhecimento reduzido de pessoas/animais de estimação familiares Vai para o lado errado da porta; bate na porta/paredes Deixa cair comida/não consegue encontrar Resposta reduzida a estímulos auditivos ou visuais Aumento da reatividade a estímulos auditivos ou visuais (latidos)</p>

<p>I: Interações — Relacionamentos sociais</p> <p>Diminuição do interesse em carinho/evita contato Diminuição do comportamento de saudação Necessidade de contato constante, super dependente, "pegajoso" Relacionamentos alterados com outros animais de estimação — menos sociável/irritável/agressivo Relacionamentos alterados com pessoas — menos sociável/irritável/agressivo</p>
<p>S: Ciclos de sono-vigília; Cronograma dia/noite invertido</p> <p>Sono/despertar agitado à noite Aumento do sono diurno</p>
<p>H: Limpeza de casa (Aprendizagem e memória)</p> <p>Eliminação interna em locais previamente treinados Diminuição/perda de sinalização Vai para fora, depois retorna para dentro e elimina Eliminação na caixa ou área de dormir</p>
<p>A: Atividade — Aumentada/Repetitiva</p> <p>Anda de um lado para o outro/vaga sem rumo Abocanha o ar/lambe o ar Lambe donos/objetos domésticos Apetite aumentado (come mais rápido ou mais comida)</p>
<p>A: Atividade — Apatia/Depressão</p> <p>Diminuição do interesse em comida/guloseimas Diminuição da exploração/atividade/brincadeira Diminuição do autocuidado (higiene)</p>
<p>A: Ansiedade</p> <p>Vocalização, inquietação/agitação Ansiedade, medo/fobia a estímulos auditivos ou visuais Ansiedade, medo/fobia de lugares (superfícies, locais) Ansiedade/medo de pessoas Ansiedade de separação</p>
<p>L: Aprendizagem e Memória — Trabalho, Tarefas, Comandos</p> <p>Capacidade reduzida de executar tarefas aprendidas, comandos Resposta reduzida a comandos e truques familiares Incapacidade/lentidão para aprender novas tarefas</p>

Fonte: Landsberg *et al* (2012).

Dewey *et al* (2019) informa sobre transtornos frequentes e inespecíficos como comportamento demente, incontinência urinária e/ou fecal (postura normal, mas evacuação em locais inapropriados), dificuldade para subir escadas, tentar passar por espaços estreitos (como a região da dobradiça de uma porta), incapacidade de localizar alimentos caídos, se perder em ambientes previamente familiares, falha em reconhecer pessoas ou animais previamente familiares, diminuição da interação com membros da família, perda auditiva aparente e vocalização excessiva, frequentemente à noite.

A desorientação temporal se manifesta de forma diferente. O cão pode fazer pedidos incomuns para sair, comer ou pode se isolar. Interrupções noturnas, inicialmente para necessidades básicas, podem se tornar mais frequentes, confundindo os donos. Seus padrões de sono podem variar, com cochilos prolongados durante o dia e atividades durante a noite (Masson *et al.*, 2024).

Desorientação, mudança na interação social e perda do treinamento doméstico compreendem sinais comportamentais que refletem claramente a perda de memória e aprendizado. Além disso, foi relatada uma diminuição na capacidade de encontrar comida caída em cães diagnosticados com SDCC (Salvin *et al.*, 2011).

Rosado (2012) descobriram que quanto mais grave era o comprometimento, maior a locomoção e comportamentos direcionados a cantos (sem objetivo) eles mostravam, e menor era a frequência de atividades direcionadas a portas. Além disso, cães com SDC grave exibiam mais episódios de farejamento direcionados a objetos. Mudanças na responsividade social incluíam uma resposta diminuída ao isolamento social e à interação humana, e maior tempo gasto em frente ao espelho, sugerindo um déficit na habituação.

O envelhecimento do cérebro então pode levar a diferentes graus de disfunção comportamental e cognitiva (Youssef *et al.*, 2016). O grau de comprometimento pode ser dividido em algumas categorias, como comprometimento leve, moderado e grave (Madari *et al.*, 2015).

2.5 DIAGNÓSTICO

Grande parte do diagnóstico é baseado em sinais, histórico e características clínicas, além disso, questões específicas em relação ao comportamento do

paciente devem ser informadas. O dono muitas vezes não oferece observações comportamentais voluntariamente úteis, seja porque não as associam ao quadro clínico geral ou porque os atribuem a sinais de envelhecimento normal dos cães (Dewey *et al.*, 2019).

Três preocupações principais geralmente levam os donos a consultar um veterinário: o cão suja a casa, acorda seus donos durante a noite ou exibe comportamento agressivo (Masson *et al.*, 2024). Os cães exibem um padrão específico de declínio cognitivo dependente da idade (Adams *et al.*, 2000).

SDC provavelmente é subdiagnosticada quando o relatório solicitado não é usado, o monitoramento proativo e a avaliação de sinais comportamentais devem ser componentes de cada visita veterinária envolvendo animais de estimação idosos. Os veterinários e sua equipe devem informar os clientes sobre as consequências para a saúde e o bem-estar se esses problemas não forem tratados (Landsberg *et al.*, 2012).

Atualmente o diagnóstico definitivo da SDCC é realizado *post mortem*, é de suma importância buscar formas de identificar antecipadamente as alterações comportamentais desta síndrome, assim, pode-se realizar um diagnóstico clínico que permita uma terapia precoce e adequada para reduzir a progressão da SDCC, pois até o momento não existe terapia curativa (Pérez-Guisado, 2007).

Deve-se, inicialmente, descartar as causas médicas por meio da anamnese (sinais médicos e comportamentais atuais e de quando o animal possuía menos de sete anos), exames físico, neurológico e complementares, se necessário (Landsberg e Araújo, 2005).

Krug (2016) Alegam que a eliminação de outras patologias ocorre através de testes laboratoriais, como, hemograma, bioquímico, hormonais e de imagens (ressonância magnética e tomografia computadorizada). Durante a anamnese é importante perguntar ao tutor se o animal está utilizando algum tipo de medicamento, pois alguns fármacos podem provocar como efeitos adversos desde alterações comportamentais até mudanças fisiológicas, como poliúria, polifagia, irritabilidade, agitação entre outras alterações (Landesberg, 2005; Landesberg, 2012).

Em vários relatórios médicos, uma reação séria a corticosteróides exógenos chamada “psicose esteróide” foi descrita. A psicose esteróide foi definida como uma condição caracterizada por uma série de sintomas graves, como delírio, mania/hipomania, confusão, insônia, problemas de memória e atenção, e a incidência de tais condições parecem estar relacionada à dose de corticosteróides (Wolkowitz *et al.*, 2009). Notari e Mills (2011) realizou uma pesquisa para verificar mudanças comportamentais em cães que utilizam corticosteróides como terapia, do qual estavam utilizando amoxicilina e ácido clavulânico como medicamento, entre os resultados houve nervosismo e inquietação, menor nível de atividade, latidos aumentados, agressão entre outros.

O diagnóstico é feito por exclusão de outras doenças que ocasionam distúrbios de comportamento, com encefalopatia hepática, neoplasia intracranianas e acidentes cerebrovasculares, hipotireoidismo, no qual podem atingir região do córtex frontal, temporal e hipotálamo. Gerando alteração no estado de alerta, vocalização, resposta inadequada ou ausentes a estímulos, convulsões parciais, do ciclo do sono, movimentos repetitivos, alteração de temperamento (Svicero *et al.*, 2017).

Após os exames clínicos, é indicado que seja aplicado um questionário observacional para tutores com perguntas específicas sobre o comportamento do cão, atribuindo pontos em cada questão (Gallego *et al.*, 2010; Krug, 2016).

2.5.1 QUESTIONÁRIO

Krug *et al* (2018) informam que questionários comportamentais são constantemente usados como instrumento de apoio para os proprietários e veterinário, assim identificando sinais de disfunção cognitiva. O questionário observacional é eficaz para triagem, progressão, assim como para observar a resposta ao tratamento (Schutt *et al.*, 2015). Existem estudos que correlacionaram questionários observacionais desenvolvidos a partir de diferentes estratégias, mas extremamente eficazes na identificação de SDDC (Schutt *et al.*, 2012).

Cães com disfunção cognitiva apresentam declínio cognitivo substancial em testes que medem a aprendizagem espacial e a memória (Studzinski *et al.*, 2006). Outros testes, como testes de campo aberto que medem o comportamento associado à locomoção, exploração e responsividade social e busca por comida ou

testes de seleção de local e para avaliar o aprendizado de reversão espacial foram introduzidos mais recentemente em cães de estimação para medir o declínio cognitivo (Chapagain *et al.*, 2017).

Pugliesi *et al* (2005) desenvolveram um questionário para identificar os eventos discriminativos em estágios iniciais e finais da disfunção cognitiva em cães idosos. O questionário avalia o declínio global e progressivo da memória, cognição e personalidade em caninos de diferentes idades, sexo e raças. Neus *et al* (2012) adaptou o questionário para nove perguntas sobre os comportamentos no qual possui um score entre um a cinco, sendo considerado o suficiente para avaliar o estado cognitivo. O teste contém nove itens que fornece uma classificação semelhante a versão completa de 16 itens, porém consome menos tempo, ganha em precisão e seletividade (Quadro 2).

O autor complementa que raça e sexo não influenciam a classificação diagnóstica. O teste demonstrou ser uma ferramenta válida para um diagnóstico rápido e fácil, da iniciação e progressão da doença canina. A pontuação do teste varia nos resultados, sendo < 12 normal, 12 a 26 déficits leve a moderado e >26 déficits cognitivos graves.

Quadro 2: Teste cognitivo para a valoração do déficit cognitivo em cães de companhia.

Item	Pontuação
(1) Caminhado	1
-Normal	3
-Caminhando penosamente	5
-Anormal, uma direção, -Circulando	
(2) Postura/ expressão emocional	1
-Normal	3
-Diminuição da linguagem corporal	5
-Anormal, perda da linguagem corporal	

(3) Comportamento de eliminação	1
-Normal	3
-Defecar e urinar em casa:	
-Ocasionalmente em uma pequena quantidade dispersa	4
-Perda de controle dos esfíncteres:	
-Defecar e urinar fora da área de dormir	5
-Defecar e urinar dentro da área de dormir	
(4) Ritmo de vida	1
-Normal	2
-Descanso e sono durante o dia	
-Alternância entre insônia e hipersonia	3
-Inquieto na hora de dormir	5
(5) Comportamento em jogos/ brincadeira	1
-Normal	3
-Aumenta	
-Diminui	5
(6) Comportamento exploratório	1
-Normal	3
-Diminuição (desorientação postura de expectativa, etc.)	
-Aumento (exploração obsessiva do mesmo lugar, incluindo exploração oral)	5
(7) Comportamento específico aprendido	1
-Normal (inalterado)	3
-Respostas aleatórias	
-Resposta diminuída	5
(8) Capacidades adaptativas	1
-Normal	2
-Recua de situações novas	
-Incapaz de aceitar mudanças na rotina	3
-Parece indiferente a mudanças	5
(9) Interação com outros animais ou com donos	1
-Normal	3
-Diminuída (perda de relacionamento com humanos ou outros animais)	
-Perda completa do relacionamento com donos	5

Fonte: Neus *et al* (2012).

2.5.2 EXAMES DE IMAGEM

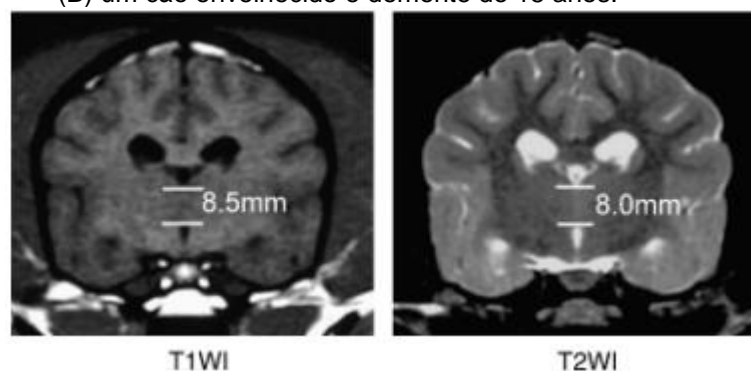
Como parte do diagnóstico da SDC é ideal que os pacientes realizem ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC). A imagem cerebral pode ser normal ou pode revelar atrofia cerebral, aumento ventricular e lesões nos lobos temporais medial do córtex cerebral (Dewey e Da Costa, 2016). Há uma associação significativa entre a extensão da atrofia cortical e a cognição; animais com atrofia mais extensa têm menor desempenho em testes de aprendizado e memória (Tapp *et al.*, 2004).

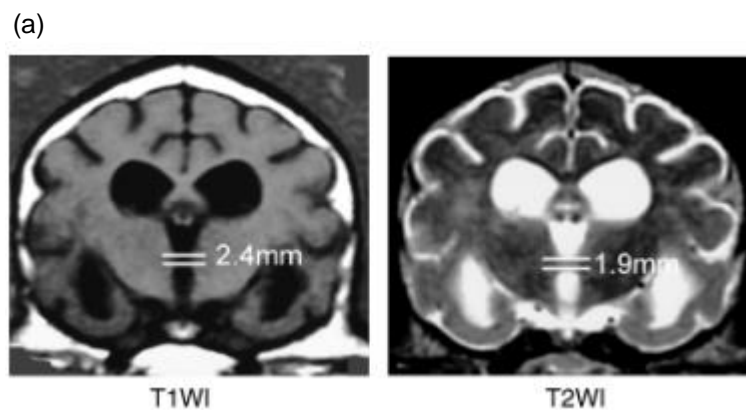
O volume do lobo frontal a partir dos 8 a 12 anos há significativa diminuição, no decréscimo do hipocampo e aumento dos ventrículos no córtex frontal. Dessa maneira concluíram que o lobo frontal e hipocampo são regiões sensíveis ao envelhecimento e atrofia em animais senis (Tapp *et al.*, 2004).

Hasegawa *et al* (2005) declaram que sinais de atrofia cerebral são frequentemente exibidos por cães envelhecidos ou dementes. Isto devido à espessura da adesão intertalâmica medida em imagens de RM transaxiais T1 e T2W ser significativamente menor em cães com SDCC em comparação com cães sem SDCC (Figura 5). Atrofia cortical e sistema ventricular aumentado estão associados à DA e à DCC, foi demonstrado na necropsia e RM, mas podem também ser encontrados em indivíduos com envelhecimento normal (Fast *et al.*, 2013).

No cérebro canino demente, a ressonância magnética pode ser uma ferramenta útil para detectar outras anormalidades do cérebro, possivelmente causando demência, como leucoaraiose (hiperintensidades da substância branca periventricular) e micro-hemorragias cerebrais (Dewey *et al.*, 2019).

Figura 5: Comparação da espessura de adesão intertalâmica. (A) um cão normal de 4 anos e (B) um cão envelhecido e demente de 15 anos.





(b)

Fonte: Hasegawa et al (2005).

2.5.3 BIOMARCADORES

Em cães, não há marcadores biológicos que permitam diagnóstico preciso e precoce da DCC. Na maioria dos casos, a avaliação das funções cognitivas é por meio de vários testes neuropsicológicos e exclusão de outras condições com sintomas sobrepostos é suficiente para confirmar o diagnóstico quando a doença progrediu, mas marcadores para detectar a doença em estágios iniciais seriam muito úteis na medicina veterinária (Prpar e Majdic, 2019).

González-Martínez *et al* (2011) demonstraram que níveis plasmáticos de A β podem diminuir à medida que a deposição de A β no cérebro aumenta com a idade. Cães que sofriam de comprometimento cognitivo leve os níveis de A β 1-42 e A β 42/40 foram altos em comparação com cães de comprometimento grave. O nível de A β 42 plasmático também foi menor no grupo SDCC (Bates *et al.*, 2009).

Schmidt *et al* (2015) informam que o nível de A β 42 plasmático não mostrou correlação com a pontuação do questionário e não conseguiu distinguir cães com SDCC de cães normais. Experimento indicou que o nível de A β 42 plasmático no grupo de envelhecimento tinha um nível mais alto em comparação com um grupo adulto. Schutt *et al* (2015) apresentou resultado semelhante, os níveis plasmáticos de A β 42 foram superiores em cães com DCC mas isto não foi suficiente para considerá-lo um biomarcador biológico.

A detecção de A β 42 no plasma pode ser insuficiente para distinguir cães com SDDC de cães com envelhecimento normal. Então, a coocorrência de proteínas de resposta em fase aguda mediadas por inflamação, cascatas de complemento e coagulação que funcionam parcialmente por apolipoproteínas poderiam servir como

potenciais biomarcadores preditores, juntamente com o uso de um questionário para diagnóstico aprimorado de SDDC. Porém necessitam de mais estudos sobre biomarcadores plasmáticos (Phochantachinda *et al.*, 2021).

Da silva (2019) desenvolveu um trabalho avaliando a atividade das colinesterases e glutathione S-transferase (GST) em soro e catalase em sangue total, porém não demonstraram ser biomarcadores de diagnóstico, visto que não houve diferença significativa entre os grupos de animais de diferentes níveis de comprometimento cognitivo.

Fast *et al* (2013) investigaram a vitamina E (alfa-tocoferol) como um possível biomarcador potencial para DCC, isto porque a vitamina E é um antioxidante e desempenha um papel importante devido sua ação protetora enquanto é consumida, portanto, hipoteticamente, pode ser diminuída por estresse oxidativo quando exposta à produção de radicais principais. A concentração da vitamina foi baixa no tecido cerebral de cães com DCC, porém não houve correlação com o estado cognitivo.

Atualmente, o diagnóstico de SDCC depende de observações de proprietários e veterinários. Nenhum marcador biológico permite um diagnóstico preciso. Futuros estudos visando desenvolver tais biomarcadores seriam necessários para a detecção precoce desta doença (Prpar e Majdic, 2019).

Torna-se desafiador, se não impossível, diferenciar a disfunção cognitiva de outros transtornos relacionados à idade em um cão muito velho. Estados patológicos adicionais, como fóbico, ansioso, impulsivo, compulsivo ou depressivo, podem complicar ainda mais o diagnóstico (Masson *et al.*, 2024). A escala de avaliação da disfunção cognitiva canina é um dos questionários mais utilizados e apresenta alta precisão diagnóstica (98,9%) (Salvin *et al.*, 2011; Ozawa *et al.*, 2019).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Com a finalidade de alcançar o objetivo proposto, o presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, que se configura com um método de pesquisa que admite a análise e a síntese de pesquisas publicadas sobre um determinado assunto, colaborando para o aperfeiçoamento da prática profissional, bem como a produção de reflexos sobre prováveis lacunas no conhecimento no campo de estudo (Mendes, Silveira, Galvão, 2008).

O trabalho foi desenvolvido através de uma pergunta norteadora: “Quais sinais comportamentais auxiliam no diagnóstico de disfunção cognitiva canina em cães senis?”. A elaboração desta revisão foi produzida por etapas, como: a seleção do tema abordado, instauração de critérios de seleção e exclusão, coleta de dados, interpretação dos resultados, discussão e apresentação da revisão integrativa.

Utilizou-se como descritores “Disfunção cognitiva canina”, “Diagnóstico de disfunção cognitiva canina” e “Alzheimer em cães” correspondente a língua inglesa e portuguesa. Foi utilizado um total de 13 trabalhos acadêmicos publicados na base de dados como: PubMed, ScienceDirect, Scielo e Google acadêmico. Em relação ao período de abrangência dos materiais de apoio, foram selecionados os que se restringem entre 2009 a 2019.

Os artigos foram primeiramente selecionados e avaliados com base na leitura do título e do resumo das publicações, sendo considerados adequados aqueles que abordavam a pergunta norteadora. Como critério de inclusão, utilizaram-se trabalhos que realizaram pesquisa comportamental em cães idosos e citava quais alterações comportamentais o animal apresentava na pesquisa. Foram excluídos os trabalhos que abordavam as mudanças comportamentais de forma genérica, sem a realização de testes diagnósticos ou a descrição detalhada dos sinais específicos apresentados pelos pacientes.

4 RESULTADOS

A pesquisa obteve 66 artigos, dos quais apenas 13 foram utilizados para a construção deste trabalho, 53 artigos foram excluídos por não abordar como os sinais comportamentais que auxiliaram no diagnóstico clínico na disfunção cognitiva canina. Observou-se ausência de publicações no ano de 2014 e a partir do ano de 2020, os anos 2011, 2013 e 2015 destacaram-se como os períodos com maior número de publicações em um único ano.

Quadro 3: Resultado do estudo sobre categorias comportamentais em cães com disfunção cognitiva.

AUTOR/ ANO	TÍTULO	OBJETIVO DO TRABALHO	ANIMAIS	CATEGORIAS COMPORTAMENTAIS
---------------	--------	-------------------------	---------	-------------------------------

Akzona <i>et al</i> (2009)	Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs	Descrever a prevalência e gravidade das mudanças comportamentais associadas à idade e sua relação com fatores de risco como sexo, estado reprodutivo, peso corporal e idade	Foi utilizado um total de 325 cães geriátricos a partir de 9 anos, porte variado,	Interação social, atividade, hábitos higiênicos foram as mais afetadas. Seguida por alteração no ciclo sono/vigília e desorientação.
Pantoja (2010)	Contribuição ao Diagnóstico Clínico da Disfunção Cognitiva Canina	Desenvolver um questionário para o diagnóstico da DCC de fácil aplicação na rotina clínica e adaptado à realidade brasileira	O trabalho teve um total 29 cães com DCC (de 77 cães) a partir dos 8 anos, raças variadas	Interação social/ambiental foi mais predominante, alteração do ciclo de sono-vigília e perda do treinamento higiênico também foi relatada.
Salvin <i>et al</i> (2011)	The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): A data-driven and ecologically relevant assessment tool	Desenvolver uma ferramenta de avaliação de DCC que distingue com precisão a síndrome do envelhecimento normal	Contaram com 18 cães (total 957) com a idade média de 11 anos e 9 meses e raças diferente	Memória, desorientação e atividade (apatia).
Madari <i>et al</i> (2015)	Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the CANine DEmentia Scale (CADES)	Identificar estágios de comprometimento cognitivo canino e sua progressão	Testado 64 cães selecionados de forma aleatória	Interação social e o ciclo de sono-vigília foram mais prejudicados. Houve alteração na orientação espacial e sujeira em casa.

Fonte: autora (2025).

Quadro 4: Resultado do estudo sobre sinais comportamentais em cães com disfunção cognitiva.

AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVO DO TRABALHO	ANIMAIS	SINAIS COMPORTAMENTAIS
González-Martínez <i>et al</i> (2011)	Plasma β -amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease	avaliar os níveis plasmáticos de A β 1-42 e A β 1-40 em um estudo cego usando cães de estimação que estavam envelhecendo com sucesso ou exibindo CDS.	O estudo abordou 88 animais, no qual eram cães de pequeno e médio porte	Dormir mais durante o dia, caminhar durante a noite, dormir menos à noite, diminuir brincadeira, irritabilidade, interagir menos com outros cães, urinar e defecar em casa, olhar vago.

Rosado <i>et al</i> (2012)	Effect of age and severity of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs – Part 1: Locomotor and exploratory behaviour	Avaliar o efeito da idade e da gravidade da disfunção cognitiva no comportamento locomotor e exploratório em cães.	A pesquisa contou com 85 animais acompanhados por 6 meses.	Vocalização, preso atrás da porta.
Fast <i>et al</i> (2013)	An Observational Study with Long-Term Follow-Up of Canine Cognitive Dysfunction: Clinical Characteristics, Survival, and Risk Factors	Investigar características clínicas (incluindo um possível estágio prodromico), sobrevivência e fatores de risco com DCC. Sendo a vitamina E investigada como um marcador potencial da DCC	O trabalho incluiu cães acima de oito anos de idade. No estudo teve um total de 94 cães com DCC	Sonolência de dia e inquieto a noite, menor interação, desorientação em casa, ansiedade
Assis (2013)	Levantamento de casos de Disfunção Cognitiva Canina no Brasil	Realizar levantamento de casos da DCC por meio do questionário específico, de forma presencial e online	Avaliaram 375 cães, com idade entre a 8-19 anos, de ambos sexos	Dorme mais durante o dia, evacuação/urina em local inapropriado, não atende chamado, lento para aprender novas coisas, olhar vago
Schutt <i>et al</i> (2015)	Cognitive Function, Progression of Age-related Behavioral Changes, Biomarkers, and Survival in Dogs More Than 8 Years Old	Investigar a função cognitiva, progressão de mudanças comportamentais relacionadas à idade, sobrevivência e possíveis biomarcadores de CCD em cães idosos.	51 cães acima de 8 anos 17 (comprometimento cognitivo leve e 13 com CCD).	Os sinais que caracterizam cães com CCD foram vagar sem rumo, olhar para o espaço, evitar ser acariciado, dificuldade em encontrar comida caída e ansiedade.
Marcolino <i>et al</i> (2016)	Utilização de formulário clínico para reconhecimento de distúrbio cognitivo em cães idosos.	Observar alterações comportamentais que tiveram início após sete anos de idade através de um questionário.	Autores avaliaram 30 cães com mais de oito anos, de ambos sexos e porte variado.	Necessidade de contato constante, aumento ou redução do apetite, ansiedade de separação, aumento do sono diurno, problema de hierarquia social

Svicero <i>et al</i> (2017)	Prevalence of behavioral changes in senile dogs	Avaliar a prevalência de alterações comportamentais em cães idosos e relacionar com sinais clínicos compatíveis com CDS.	800 cães idosos entre 7 e 23 anos, de diferentes raças e porte, ambos sexo.	Alterações na atividade física, tempo de sono, hábitos higiênicos, dificuldades em aprender algo novo.
Krug <i>et al.</i> , (2018)	Avaliação diagnóstica na síndrome disfunção cognitiva canina.	Analisar o questionário observacional e os testes de reatividade como forma de triagem e diagnóstico da disfunção cognitiva em cães idosos.	O trabalho utilizou 10 cães acima de sete anos de idade que apresentavam queixas comportamentais com porte variável e ambos os sexos.	Andar sem rumo aparente, incapaz de ouvir sons baixo, latido sem motivo aparente, agressividade, desorientação.
Krug <i>et al.</i> , (2019)	Avaliação da síndrome de disfunção cognitiva em cães mediante o uso de questionário observacional.	Identificar sinais compatíveis com a SDCC por meio da investigação de alterações comportamentais diárias	A pesquisa utilizou um total de 178 animais que tinham entre 7 e 19 anos, ambos sexos, variadas raças e porte.	Dormir mais durante o dia, chorar quando deixado sozinho em casa, necessidade de contato constante, sujidade, apetite e água alterado, latidos mais que o habitual, brigas/evitar contato com outros animais, olhares vagos

Fonte: A autora (2025).

O quadro 3 apresenta os principais achados referentes às categorias comportamentais na DCC. Foram encontrados quatro trabalhos que relatam sobre as categorias na DCC, as mais evidentes foram: interação social/ambiental, alteração no ciclo sono-vigília, orientação, hábitos higiênicos. Esses trabalhos abordam sobre o uso de questionário para diagnóstico da SDCC, distinguir a síndrome com envelhecimento normal, identificar estágios de comprometimento e descrever prevalência e gravidade das mudanças comportamentais.

No quadro 4 há exposição dos principais sinais comportamentais de forma individual na disfunção cognitiva em cães geriátricos. Foram identificados oito estudos que identificaram comportamentos divergentes apresentados pelos cães que foram submetidos ao diagnóstico da DCC. Entre eles: dormir mais durante o dia, sendo este o sinal mais proeminente, caminhar durante a noite, irritabilidade/agressividade, defecação e urina em local inapropriado, olhar vago, enquanto sinais como fica preso atrás da porta e latidos sem motivos aparecerem com menos frequência. Além do mais, os artigos informam sobre a presença β -

amilóide em cães, um possível estágio prodrômico, observação do comportamento e levantamento comportamental através de questionários que os analisam como forma de diagnóstico.

5 DISCUSSÃO

O envelhecimento é um processo complexo que envolve mudanças na percepção sensorial, cognição e força física de um animal. Essas mudanças podem levar a problemas de comportamento relacionados à idade (Rajapaksha, 2018). Atualmente, veterinários contam com a avaliação dos donos sobre o comportamento de seus cães para realizar diagnóstico clínico; questionário de triagem observacional é usado visando as mudanças comportamentais relacionadas ao envelhecimento cognitivo normal ou disfunção cognitiva (Salvin *et al.*, 2011).

Os animais eram classificados conforme apresentavam comprometimento cognitivo, no qual quanto mais categorias eram afetadas, maior seria o nível de gravidade. Essa separação foi demonstrada em vários estudos (Akzona *et al.*, 2009; Pantoja, 2010; Assis, 2013; Fast *et al.*, 2013; Svicero *et al.*, 2017, Krug *et al.*, 2018). Em casos graves há tendência em apresentar modificação comportamental em todas as categorias (Pantoja, 2010; Krug *et al.*, 2018).

Na classificação leve, as mudanças predominantes foram: alterações nas atividades gerais, ciclo sono-vigília e perda de treinamento higiênico, apenas um animal demonstrou desorientação (Pantoja, 2010). Em casos leves os donos não percebiam mudanças significativas, contrariamente ao de grau moderado, que mudanças de comportamento eram reparáveis, como hábitos higiênicos indesejáveis e hiperatividade à noite (Madari *et al.*, 2015).

Cães que antes eram sociáveis e interativos podem se tornar mais retraídos ou até mesmo agressivos. Devido a disfunções no córtex frontal e no sistema límbico, áreas do cérebro responsáveis por controlar as emoções e interpretar sinais sociais (Head, 2012). Observou-se que mudança na interação social/ambiental foi presente em casos leves e severos, porém em casos leves está presente de maneira mais discreta, assim, percebeu-se que a categoria interação social foi mais afetada em casos avançados (Pantoja, 2010).

A categoria “ciclo sono/vigília” e “interações socioambientais” foram evidentes em casos graves (Akzona *et al.*, 2009; González-Martínez *et al.*, 2011; Madari *et al.*, 2015). Juntamente com a perda do treinamento higiênico em estágio avançado na (Akzona *et al.*, 2009; Fast *et al.*, 2013). Distúrbios do ciclo sono-vigília e sujeira na casa estão associados ao aprendizado e à memória, assim como os depósitos de A β no córtex e no hipocampo, que são relacionados à perda destas capacidades (Rofina *et al.*, 2006). Perda do treinamento doméstico e distúrbios do sono-vigília são particularmente difíceis para donos de animais de estimação (Rajapaksha, 2018). Em estado grave, a perda do treinamento higiênico foi significativamente maior em comparação com o estado leve, assim como na desorientação (Pantoja, 2010; Assis, 2013).

Fast *et al* (2013) declaram que, dormir durante o dia e ficar inquieto à noite, interação modificada, sinais de desorientação em casa e ansiedade são os quatro sinais clínicos de estágio prodrômico que possivelmente precedem à DCC. Possivelmente, a toxicidade inicial da A β pode interromper as vias envolvidas tanto na depressão quanto no sono, fazendo com que esses sintomas coincidam no estágio prodrômico (Giorgi *et al.*, 2017). Sugeriu-se que a formação de placa amilóide altera a dinâmica da proteína A β , resultando em um ciclo de sono-vigília perturbado, exacerbando assim o acúmulo de proteínas tóxicas e a progressão da patologia (Roh *et al.*, 2012).

Dormir mais durante o dia foi o sinal de maior manifestação observada nos resultados da presente pesquisa, vista em alguns estudos. O sono é importante para remoção de proteínas e peptídeos tóxicos do cérebro (Xie *et al.*, 2013). Assim, quantidades extensivamente reduzidas de sono agravarão o declínio cognitivo (Van Erum *et al.*, 2019).

A diferença entre estado leve e grave não é significativo, isso porque conforme a doença vai ficando mais grave as alterações comportamentais se tornam mais perceptíveis (Assis, 2013). Os cães acometidos pela síndrome irão desenvolver diferentes níveis de disfunção cognitiva, isso devido à variação de níveis mais leves até níveis mais graves (Travancinha e Pomba, 2015). A transição de comprometimento leve para grave é representada pelo declínio da orientação espacial, interação social e sujeira na casa (Madari *et al.*, 2015).

Os animais podem apresentar ansiedade em uma série de manifestações, mas geralmente elas refletem ausência de comportamentos normais, expressão de comportamentos anormais ou resposta atípica para o animal individual. Como vocalizar, andar por todos os lados, eliminar em casa ou até mesmo ofegar são prontamente observados (Landesberg; Deporter e Araújo, 2011). Ansiedade de separação e medo irracional de objetos/situações bem conhecidas estavam presentes em 33% e 58% dos cães com DCC, respectivamente (Shunt, Toft e Berendt, 2015). Ansiedade foi observada em outros animais com DCC (Fast *et al.*, 2013; Marcolino *et al.*, 2016).

Entretanto Madari *et al* (2015) removeram a categoria ansiedade em seu estudo porque não refletia na gravidade da doença, isto porque a proporção de cães ansiosos era quase idêntica em cães cognitivamente normais, portanto esta categoria foi considerada de baixa sensibilidade.

Tarefas sensíveis à função do córtex pré-frontal, incluindo aprendizagem reversa e memória de trabalho visuoespacial se deterioram com a idade (Studzinski *et al.*, 2006). O comportamento “andar de um lado para o outro/vagar sem direção ou objetivo” e “olhar fixamente para as paredes ou chão” teve uma percentagem de 91,7% nos cães, visto que esse comportamento ocorria uma vez por semana ou mais frequentemente (Schutt *et al.*, 2015).

A desorientação é um comportamento marcante em cães com DCC, pois é facilmente percebida pelos tutores e é observada com uma certa frequência, como foi testemunhado no trabalho de Akzona *et al* (2009), Salvin *et al* (2011), Fast *et al* (2013) e Krug *et al* (2018). Este comprometimento cognitivo é explicado pela presença de placas A β no lobo parietal, causando alterações comportamentais relacionadas à orientação, percepção e memória (Rofina *et al.*, 2006).

Comportamentos anormais por alteração no sistema límbico podem acontecer, apresentando: demência; incapacidade de aprender; falha do animal em reconhecer donos; ambientes familiares e objetos, são referidos coletivamente como distúrbios cognitivos (De Lahunta, Glass e Kent, 2020). Os cães podem não reconhecer rostos familiares, agir de forma diferente em relação a adversários, amigos conhecidos ou até mesmo esquecer as regras estabelecidas da casa sem mostrar nenhum sinal de remorso por seus lapsos (Masson *et al.*, 2024).

O reconhecimento diminuído de pessoas familiares foi um sinal incomum em cães com DCC, que pode ser justificado devido à variação de idade e gravidade da doença nos animais presente na pesquisa (Schutt *et al.*, 2015). Este sinal clínico foi pouco citado no resultado da atual pesquisa, isso não significa necessariamente que ele não ocorra, mas pode-se deduzir que entre os comportamentos característicos, este seja o menos frequente.

Cães severamente comprometidos demonstraram mais tempo presos em cantos, porém, vocalizam menos do que cães jovens (Rosado *et al.*, 2015). O que corrobora com Martinez *et al* (2013), no qual identificou que cães jovens e sem indícios de DCC vocalizavam com maior intensidade. Tais sinais declarados não foram observados nos demais artigos utilizados para o resultado da atual pesquisa, com exceção da vocalização, que foi identificado na pesquisa de Krug *et al* (2018; 2019). A vocalização inadequada, principalmente à noite, pode ser observada em animais mais velhos de outras espécies, como o gato (Landesberg, Denenberg e Araújo, 2010).

O córtex cerebral pode ser dividido em três regiões, entre as regiões há o paleopálio: o sistema olfativo, que é composto pelos bulbos olfativos, pedúnculos e o córtex do lobo piriforme (De Lahunta, Glass e Kent, 2020). Entre os locais de deposição de A β , está o córtex temporal, no qual há deposição tardia (Thal *et al.*, 2002). Dificuldade em encontrar comida caída, no qual é um indicador de diminuição do olfato, foram comportamentos observados (Salvin *et al.*, 2011 e Schutt *et al.*, 2015).

Resposta reduzida a estímulos auditivos e visuais foi classificada na categoria “Desorientação/Confusão” na obra de (Landsberg, Hunthausen e Ackerman, 2011). Disfunção olfativa e identificação de odores específicos prejudicada também foram relatadas para pacientes com DA e atualmente são investigadas como um marcador precoce de DA pré-clínica (Growdon *et al.*, 2015).

Notou-se que cães com comprometimento cognitivo eram significativamente mais afetados nas categorias, enquanto em cães idosos saudáveis, muitos dos sinais clínicos não eram observados nesses animais (González-Martínez *et al.*, 2011; Schutt *et al.*, 2015). Nos animais que obtiveram um diagnóstico de DCC, estes

eram significativamente mais velhos do que os cães não dementes (Salvin *et al.*, 2011).

Alterações de aprendizado, ambiente, sono e vigília e locais de evacuação são mais frequentes em cães com mais de 10 anos, podendo ser portadores da SDCC (Krug *et al.*, 2018). Dez anos é a idade em que a prevalência de alterações comportamentais pode aumentar (Svicero *et al.*, 2017). Os sinais clínicos de declínio cognitivo em cães com DCC são acumulativos e irão piorar com o tempo (Schutt *et al.*, 2015).

O formulário clínico para diagnóstico demonstra ser uma ferramenta de triagem útil na suspeita para SDCC, além de ser uma ferramenta simples e prática, pois detecta mudanças discretas do comportamento, que pode indicar os primeiros sinais clínicos de declínio cognitivo (Marcolino *et al.*, 2016).

É fundamental para um diagnóstico correto de DCC um histórico preciso e abrangente do dono do animal de estimação. Os clínicos devem ter um alto índice de suspeita de DCC em cães mais velhos. Além disso, perguntas específicas sobre o comportamento do paciente precisam ser feitas ao dono do cão com suspeita de DCC (Dewey *et al.*, 2019). O histórico, exames físicos e neurológicos, juntamente com os resultados dos testes de triagem, levam a um diagnóstico ou determinam se outros testes são indicados. Descartar todas as outras possíveis condições médicas que podem causar ou contribuir para os sinais apresentados levam a um diagnóstico de disfunção cognitiva (Landesberg e Araújo, 2005).

6 CONCLUSÃO

Diante da leitura e interpretações dos trabalhos relacionados aos sinais comportamentais como um auxílio no diagnóstico da disfunção cognitiva em cães senis, ficou exposto que mudanças comportamentais em cães geriátricos são de alto valia no diagnóstico, visto que os sinais são relevantes na investigação médica. Sendo que, além de fornecer diagnóstico clínico, as mudanças comportamentais também são utilizadas para acompanhar a evolução da doença. Além disso, foi demonstrado que os sinais comportamentais são bons indicativos mesmo em animais no qual o comprometimento cognitivo se apresenta de forma discreta.

Ademais, as categorias mais afetadas foram interação social, hábitos higiênicos e ciclo sono-vigília, no que se refere a um comportamento específico, caminhar durante o dia foi mais prevalente. Os comportamentos variam conforme a gravidade, sendo os casos severos mais impactantes.

REFERÊNCIAS

- ABEY, A.; DAVIES, D.; GOLDSBURY, C.; BUCKLAND, M.; VALENZUELA, M.; DUNCAN, T. Distribution of tau hyperphosphorylation in canine dementia resembles early Alzheimer's disease and other tauopathies. **Brain Pathology**, v. 31, n. 1, p. 144–162, 2020. DOI: 10.1111/bpa.12893.
- ADAMS, B.; CHAN, A.; CALLAHAN, H.; MILGRAM, N. W. The canine as a model of human cognitive aging: recent developments. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 24, p. 675–692, 2000.
- AGADJANYAN, M. G.; ZAGORSKI, K.; PETRUSHINA, I.; DAVTYAN, H.; KAZARIAN, K.; ANTONENKO, M. et al. Humanized monoclonal antibody armanezumab specific to N- terminus of pathological tau: characterization and therapeutic potency. **Molecular Neurodegeneration**, v. 12, n. 33, 2017.
- ATTEMS, J. Sporadic cerebral amyloid angiopathy: pathology, clinical implications and possible pathomechanisms. **Acta Neuropathologica**, v. 110, p. 345–359, 2005.
- AZKONA, G.; GARCÍA-BEKENQUER, S.; CHACÓN, G.; ROSADO, B.; LÉON, M.; PALACIO, J. Prevalence and risk factors behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. 2, p. 87–91, 2009. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2008.00718.
- BATES, KA; VERDILE, G.; LI, QX; AMES, D.; HUDSON, P.; MASTERS, CL et al. Alzheimer's amyloid β peptide clearance mechanisms: implications for therapeutic design and diagnostic testing. **Molecular Psychiatry**, v. 14, n. 5, p. 469–486, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2008.96>.
- BENNETT, S. Disfunção cognitiva em cães. Pathological neurodegeneration or just aging?. **Veterinary Journal**, v. 194, n. 2, p. 141–142, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.05.009>.
- BORRAS, D.; FERRER, I.; PUMAROLA, M. Age-related changes in the dog's brain. **Veterinary Pathology**, v. 36, p. 202–211, 1999.
- BOWEN, J.; HEATH, S. Geriatric behavioral problems. Em: BOWEN, J.; HEATH, S. **Behavioral problems in small animals**. Elsevier Limited, p. 59–69, 2005.

- COTMAN, CW; HEAD, E. The canine (dog) model of human aging and disease: dietary, environmental, and immunotherapy approaches. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 15, p. 685–707, 2008.
- CUNNINGHAM, JG; KLEIN, BG. Tratado de fisiologia veterinária. 5. ed. Rio de Janeiro, Elsevier Editora, 2014.
- De Lahunta, A., Glass, E., Kent, Marc. **Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology**. 5rd Ed, Editora Elsevier, 2020.
- DEWEY, WC; DA COSTA, CR. **Practical guide to canine and feline neurology**. 3. ed. Hoboken: Wiley Blackwell, 2016.
- DEWEY, CW; DAVIES, ES; XIE, H.; WAKSHLAG, JJ. Canine cognitive dysfunction. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 2019. DOI: 10.1016/j.cvsm.2019.01.013.
- FAST, R.; SCHÜTT, T.; TOFT, N.; MOLLER, A.; BERENDT, M. An observational study with long-term follow-up of canine cognitive dysfunction: clinical features, survival, and risk factors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 822–829, 2013.
- FERREIRA, SA; SAMPAIO, IBM. Relação homem-animal e bem-estar do cão domiciliado. **Arquivos de Ciência Veterinária**, v. 15, n. 1, pág. 22–35, 2010.
- FLETCHER, TF. Laboratório 3 – **Gross Anatomy of the Brain**. Acesso em: 25 jun. 2009.
- FRANK, D. Cognitive Dysfunction in Dogs. **Hill's European Symposia on Canine Brain Ageing**, 2002.
- Fortney, WD. Geriatria e Senilidade. In: Hoskins JD. **Geriatria e gerontologia do cão e gato**. 2 ed. São Paulo: Roca; p. 1-4, 2008.
- FUTCH, HS; CROFT, CL; TRUONG, VQ; KRAUSE, EG; GOLDE, TE. Targeting psychological stress signaling pathways in Alzheimer's disease. **Molecular Neurodegeneration**, v. 12, n. 49, 2017. DOI: [10.1186/s13024-017-0190-z](https://doi.org/10.1186/s13024-017-0190-z)
- FREITAS, E.P.; RAHAL, S.C.; CIANI, R.B. Physical and Behavioral Disorders in Senior Dogs and Cats. **Archives of Veterinary Science**, v. 11, n. 3, p.26-30, 2006.
- GALEGO, D.; FIGUEROA, J.; OROZCO, C. Síndrome de disfunción cognitiva de perros geriátricos. **Revista MVZ Córdoba**, v. 3, pág. 2252–2262, 2010.
- GIORGI, FS; RYSKALIN, L.; RUFFOLI, R.; BIAGIONI, F.; LIMANAQI, F.; FERRUCCI, M.; BUSCETI, CL; BONUCCELLI, U.; FORNAI, F. A neuroanatomia do

núcleo reticular locus coeruleus na doença de Alzheimer. *Fronteiras na Neuroanatomia* , v. 11, p. 80, 2017.

GOEDERT, M.; SPILLANTINI, MG. A century of Alzheimer's disease. **Science**, v. 314, pág. 777–781, 2006.

GOODSON, H. V.; JONASSON, E.M. "Microtubules and Microtubule-Associated Proteins." **Cold Spring Harbor perspectives in biology** ,vol. 10,6 a022608. 1 Jun. 2018, doi:10.1101/cshperspect.a022608.

GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, Á.; ROSADO, B.; PESINI, P.; SUÁREZ, M.-L.; SANTAMARINA, G.; GARCÍA-BELENQUER, S. et al. Plasma β -amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease. **Gerontologia Experimental** , v. 46, n. 7, pág. 590–596, 2011.

GRAMMAS, P.; THIRUMANGALAKUDI, L. Thrombin and inflammatory proteins are elevated in Alzheimer's disease microvessels: Implications for disease pathogenesis. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 9, p. 51–58, 2006.

GROWDON, ME; SCHULTZ, AP; DAGLEY, AS et al. Identificação de odores e biomarcadores da doença de Alzheimer em idosos clinicamente normais. **Neurology**, v. 84, p. 2153–2160, 2015.

HARIPRIYA, D.; DEVI, MA; KOKILAVANI, V.; SANGEETHA, P.; PANNEERSELVAM, C. Age Dependent alterations in mitochondrial enzymes in cortex, striatum and hippocampus of rat brain — potential role of L-Carnitine. **Biogerontology**, v. 5, p. 355–364, 2004.

HASEGAWA, D.; YAYOSHI, N.; FUJITA, Y.; ORIMA, H. Measurement of interthalamic adhesion thickness as specific for brain atrophy in dogs with and without cognitive dysfunction (dementia). **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 46, n. 6, p. 452–457, 2005.

HEAD, E.; MCCLEARY, R.; COTMAN, CW. Region-specific age at onset of β -amyloid in dogs. **Neurobiology of Aging**, v. 21, p. 89–96, 2000.

HEAD, E. A canine model of human aging and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. **Molecular basis of the disease**, v. 9, pág. 1384–1389, 2013.

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.

Hermanson,W.J.; Lahunta,A.; Evans,E.H. **Miller's anatomy of the dog**. 5ª Ed,Editora: Elsevier, 2018.

Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, Li S, Ramakrishnan S et al (2016) Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science* 352:712–716.

HONG, S.; BEJA-GLASSER, VF; NFONOYIM, BM; FROUIN, A.; LI, S.; RAMAKRISHNAN, S. et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. **Science**, v. 352, p. 712–716, 2016.

IBRAHIM, GM; MORGAN, BR; LEE, W.; SMITH, ML; WANG, F. et al. Impaired development of intrinsic connectivity networks in children with medically intractable localization-related epilepsy. **Human Brain Mapping**, v. 35, n. 11, p. 5686–5700, 2014.

INSUA, D.; SUÁREZ, M.-L.; SANTAMARINA, G.; SARASA, M.; PESINI, P. Dogs with canine counterpart of Alzheimer's disease lose noradrenergic neurons. **Neurobiologia do Envelhecimento**, v. 31, p. 625–635, 2010. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.014.

ITTNER, LM; DELERUE, F. et al. Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models. **Cell**, v. 142, p. 387–397, 2010.

JACK, CR; KNOPMAN, DS; JAGUST, WJ et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. **Lancet Neurology**, n. 9, 2019.

KRUG, Fernanda Dagmar Martins et al. Avaliação diagnóstica da síndrome de disfunção cognitiva canina. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 6, pág. 1723–1730, 2018. DOI: 10.1590/1678-4162-10184.

KRUG, Fernanda Dagmar Martins et al. Avaliação da síndrome de disfunção cognitiva em cães por meio de questionário observacional. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 5 Supl. 1, pág. 2235–2246, 2019. DOI: 10.5433/1679-0359.2019v40n5Supl1p2235.

KÖNIG, HE; LIEBICH, HANS-GEORG. **Anatomia dos animais domésticos: texto e atlas colorido**. 6. ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2016.

LANDSBERG, G. M.; HUNTHAUSEN, W.; ACKERMAN, L. **Problemas comportamentais do cão e do gato**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2004.

LANDSBERG, G.; ARAÚJO, A. Behavior Problems in Geriatric Pets. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 35, p. 675–698, 2005.

LANDSBERG, G. Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, n. 29, p 471-479, 2005.

LANDSBERG, G. M.; DEPORTER, T.; ARAÚJO, J. A. Clinical signs and management of anxiety, sleeplessness, and cognitive dysfunction in the senior pet. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 41, n. 3, p. 565–590, 2011.

LANDSBERG, G. M.; NICHOL, J.; ARAÚJO, J. A. Cognitive dysfunction syndrome. A disease of canine and feline brain aging. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 42, p. 749–768, 2012.

LANDSBERG, G. M.; HUNTHAUSEN, W.; ACKERMAN, L. The effects of aging on the behavior of senior pets. **Handbook of behavior problems of the dog and cat**. 3rd ed., 2011.

LANDSBERG, GM; DENENBERG, S.; ARAUJO, JA. Cognitive Dysfunction in Cats: A Syndrome We Used to Dismiss as 'Old Age'. **J Feline Med Surg** , v. 12, n. 11, p. 837–848, 2010.

Larsen, J.A, Farcas, A: Nutrition of aging dogs. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, 44:741–759, 2014.

Leyns, C.E.G, Holtzman, D.M. Glial contributions to neurodegeneration in tauopathies. **Molecular Neurodegeneration**, v. 12, p. 50, 2017. doi: 10.1186/s13024-017-0192-x.

MANDELKOW, E. M.; MANDELKOW, E. Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, p. a006247, 2012. doi: 10.1101/cshperspect.a006247.

MADARI, A. et al. Assessment of cognitive severity and progression of canine dementia syndrome using the CANine DEmentia Scale (CADES). **Applied Animal Behaviour Science**, v. 171, p. 138–145, 2015.

MARCOLINO, G.; ESCODRO, P. B.; SOUZA, F. W.; NOTOMI, M. K. Utilização de formulário clínico para reconhecimento de distúrbio cognitivo em cães idosos. **Ciência Veterinária Tropical**, v. 19, n. 2, p. 11-18, 2016.

MARTÍNEZ, A.G.; ROSADO, B.; PESINI, P. et al. Effect of age and severity of cognitive dysfunction on two simple tasks in pet dogs. **Vet. J.**, v.198, p.176-181, 2013.

MASSON, S.; BLEUER-ELSNER, S.; MULLER, G.; MÉDAM, T. **Veterinary Psychiatry of the dog: Diagnosis and Treatment of Behavioral Disorders**. 1. ed. Edinburgh: Springer, 2024.

Menlove, L; Reilly, C. Memory in children with epilepsy: A systematic review. **Seizure**, v. 25, p. 126–135, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2014.10.002>. PMID: 25457449

NEILSON JC, HART BL, CLIFF KD, RUEHL WW. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. **J Am Vet Med Assoc**, n. 218, n. 11, p. 1787-1791, 2001.

Neus Bosch, M., Pugliese, M., Gimeno-Bayon, J., Jose Rodriguez, M., & Mahy, N. Dogs with Cognitive Dysfunction Syndrome: A Natural Model of Alzheimer's Disease. **Current Alzheimer Research**, n. 9(3), 298–314, 2012. Doi:10.2174/156720512800107546.

NOTARI, L.; MILLS, D. Possible behavioral effects of exogenous corticosteroids on canine behavior: a preliminary investigation. *Journal of Veterinary Behavior*. **Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research**, v. 6, n. 6, p. 321–327, 2011. doi:10.1016/j.jveb.2011.02.004.

OHKURA, T.; TESHIMA, Y.; ISSE, K. et al. Estrogen increases cerebral and cerebellar blood flows in postmenopausal women. **Menopause**, v. 2, p. 13–218, 1995.

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.

OZAWA, M.; CHAMBERS, J. K.; UCHIDA, K.; NAKAYAMA, H. The relationship between canine cognitive dysfunction and age-related brain injuries. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 78, n. 6, p. 997–1006, 2016. doi:10.1292/jvms.15-0624.

PACKER, R. M. A.; MCGREEVY, P. D.; SALVIN, H. E. et al. Cognitive dysfunction in naturally occurring canine idiopathic epilepsy. **Journal PLOS ONE**, v. 13, n. 2, p. 1–20, 2018.

PANTOJA, Liliane Narciso. Contribuição ao Diagnóstico Clínico da Disfunção Cognitiva Canina. 2010. 54 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Patologia e Ciências Clínicas) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, **Seropédica**, 2010.

PATI, S. et al. Evaluation of geriatric changes in dogs. *Veterinary World*, v. 8, n. 3, p. 273–278, 2015.

PÉREZ-GUISADO, J. El síndrome de disfunción cognitiva en el perro. **Revista Electrónica de Clínica Veterinária RECVET**, Lugo, v. 2, n. 1, p. 1-9, 2007.

PINEDA, S.; OLIVARES, A.; MAS, B.; IBÁÑEZ, M. Cognitive dysfunction syndrome: updated behavioral and clinical assessments as a tool to evaluate the well-being of older dogs. *Archivos de Medicina Veterinaria*, v. 46, n. 1, p. 1–12, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.4067/S0301-732X2014000100002>.

PUGLIESE, M.; Mascort, J; Mahy, N; Ferrer, I. Diffuse beta-amyloid plaques and hyperphosphorylated tau are unrelated processes in aged dogs with behavioral deficits. **Acta Neuropathologica**, v. 112, p. 175–183, 2006.

PHOCHANTACHINDA, S.; CHANTONG, B.; REAMTONG, O.; CHATCHAISAK, D. Mudança no proteoma plasmático associada à síndrome da disfunção cognitiva canina (CCDS) na Tailândia. *BMC Veterinary Research*, 2021.

PRADA, I, L, S.; PRADA, M,S. Sintomas mentais em homeopatia versus neurociência em medicina veterinária. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 52, n. 1, p. 15-23, 2015..

PRADA, I, L, S. A alma dos animais. **A alma dos animais**, 1. ed, p. 63, 2018.

MIHEVC, P.S.; MAJDIĆ, G. Canine cognitive dysfunction and Alzheimer's disease – two facets of the same disease?. *Frontiers in Neuroscience*, v. 13, 2019. doi:10.3389/fnins.2019.00604.

RAJAPAKSHA, E. Considerações especiais para diagnosticar problemas comportamentais em animais de estimação mais velhos. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 48, n. 3, p. 443–456, 2018.

ROFINA, J. E.; VAN EDEREN, A. M.; TOUSSAINT, M. J.; SECREVE, M.; VAN DER SPEK, A.; VAN DER MEER, I.; VAN EERDENBURG, F. J.; GRUYS, E. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. *Brain research*, 216-226, 2006.

ROH, JH; HUANG, Y.; BERO, AW; KASTEN, T.; STEWART, FR; BATEMAN, RJ; HOLTZMAN, DM. Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of betaamyloid in mice with Alzheimer's disease pathology. *Science Translational Medicine*, v. 4, n. 150, p. 150ra122, 2012.

ROSADO, B.; GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, Á.; PESINI, P.; GARCÍA-BELENGUER, S.; PALACIO, J.; VILLEGAS, A.; et al. Effect of age and severity of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs. 1. Locomotor and exploratory behaviour. *Veterinary Journal*, v. 194, p. 189–195, 2012.

RUEHL, W. W.; HART, B. L. In: DODMAN, N. H.; SCHUSTER, I. Psychopharmacology of animal behaviour disorders. Iowa: **Blackwell Science**, Cap. 13, p. 283-303, 1998.

SALVIN, H. E.; MCGREEVY, P. D.; SACHDEV, P. S.; VALENZUELA, M. J. Growing old gracefully – behavioral changes associated with “successful aging” in the dog, *Canis familiaris*. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, v. 6, p. 313–320, 2011..

SCHMIDT, F.; BOLTZE, J.; JÄGER, C.; HOFMANN, S.; WILLEMS, N.; SEEGER, J.; et al. Detection and quantification of β -amyloid, pyroglutamy A β and tau in aged canines. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, v. 74, p. 912–923, 2015. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000230.

SHULMAN, RG; BEHAR, KL; HYDER, F. Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging. *Trends in Neurosciences*, v. 27, p. 489–495, 2004.

SCHUTT, T.; TOFT, N.; BERENDT, M. A comparison of two screening questionnaires for the clinical assessment of canine cognitive dysfunction. *Journal of Veterinary Behavior*, v. 10, p. 452-458, 2015.

SCHÜTT, T.; HELBOE, L.; PEDERSEN, L. Ø.; WALDEMAR, G.; BERENDT, M.; PEDERSEN, JT. Dogs with cognitive dysfunction as a spontaneous model for early Alzheimer's disease: a translational study of neuropathological and inflammatory markers. *Journal of Alzheimer's Disease* , v. 52, n. 2, p. 433–449, 2016. DOI: 10.3233/jad-151085.

SKOUMALOVA, A.; ROFINA, J.; SCHWIPPELOVA, Z.; et al. The role of free radicals in the canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer's type. **Experimental Gerontology**, v. 38, p. 711–719, 2003.

SILVA, SJ da; e outros. Disfunção cognitiva canina: estudo de novas abordagens terapêuticas e diagnósticas para a patologia e contribuições para pesquisas direcionadas ao Mal de Alzheimer. **Repositório institucional de múltiplos acervos da UFRRJ**, 2019.

SIWAK, C.T.; TAPP, P.D.; ZICKER, S. C. et al. Locomotor activity rhythms in dogs vary with age and cognitive status. **Behav. Neurosci.**, v.117, p.813-824, 2003.

SPILLANTINI, MG; GOEDERT, M. Tau patologia e neurodegeneração. **Lancet Neurology**, v. 609–622, 2013. DOI: 10.1016/s1474-4422(13)70090-5.

SMOLEK, T.; MADARI, A.; FARBAKOVA, J.; KANDRAC, O.; JADHAV, S.; CENTE, M.; et al. Tau hyperphosphorylation in synaptosomes and neuroinflammation are associated with canine cognitive impairment. **Journal of Comparative Neurology**, v. 524, p. 874–895, 2016. DOI: 10.1002/cne.23877.

SVICERO, Denis Jerônimo; HECKLER, Marta Cristina Thomas; AMORIM, Rogério Martins. Prevalência de alterações comportamentais em cães senis. **Ciência Rural** , v. 2, pág. e20151645, 2017.

STUDZINSKI, CM; CHRISTIE, L.A.; ARAUJO, JA; BURNHAM, WM; HEAD, E.; COTMAN, CW; et al. Visuospatial function in the beagle: an early marker of cognitive decline in a model of human aging and dementia. **Neurobiology of Learning and Memory** , v. 86, p. 197–204, 2006.

TAKASHIMA, A. Amyloid- β , tau and dementia. **Journal of Alzheimer's Disease** , v. 17, n. 4, pág. 729–736, 2009. doi:10.3233/jad-2009-1090.

TAPP, PD; SIWAK, CT; GAO, FQ; et al. Frontal lobe volume, function, and beta-amyloid pathology in a canine model of aging. **Journal of Neuroscience** , v. 24, p. 8205–8213, 2004.

Thal, Dietmar R et al. "Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD." *Neurology* vol. 58,12 (2002): 1791-800. doi:10.1212/wnl.58.12.1791.

TEIXEIRA, PAM; e outros. Síndrome da disfunção cognitiva canina: revisão de literatura. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento** , v. 13, n. 11, pág. e92131147446-e92131147446, 2024.

TRAVANCINHA, JDNP; POMBA, MCMF. Alterações comportamentais sugestivas de síndrome da disfunção cognitiva em cães geriátricos. **Universidade de Lisboa (Portugal)** , 2015.

TORP, R.; HEAD, E.; COTMAN, CW. Ultrastructural analyses of beta-amyloid in the brain of aged dogs: neuronal beta-amyloid is localized to the plasma membrane. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry** , v. 24, p. 801–810, 2000.

URFER, S.; DARVAS, M.; KEENE, D.; CZEIBERT, K.; KUBINYI, E.; SÁNDOR, S.; GUSCETTI, F.; KAEBERLEIN, M. Amyloid beta-42 levels in the brains of companion dogs correlate with age and cognitive function. **Innov Aging** , v. 4, p. 887, 2020.

VAN ERUM, J.; VAN DAM, D.; SHEORAJPANDAY, R.; DE DEYN, PP. Changes in sleep architecture in the APP23 mouse model manifest early in cognitive deficits. **Brain Behavior Research**, v. 373, p. 112089, 2019.

VITE, CH; HEAD, E. Aging in the Canine and Feline Brain. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** , v. 6, pág. 1113–1129, 2014. DOI: 10.1016/j.cvsm.2014.07.008.

WANG, JZ; XIA, YY; GRUNDKE-IQBAL, I.; IQBAL, K. Abnormal hyperphosphorylation of tau: sites, regulation and molecular mechanism of neurofibrillary degeneration. **Journal of Alzheimer's Disease** , v. 33, S123-39, 2013.

WOLKOWITZ, OM; REUS, VI. Glucocorticoids, mood, memory and mechanisms. **Annals of the New York Academy of Sciences** , v. 1179, p. 19–40, 2009.

WU, XL; PINA-CRESPO, J.; ZHANG, YW; CHEN, XC; XU, HX. Tau-mediated neurodegeneration and potential implications for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. **Chinese Medical Journal** , v. 130, p. 2978-2990, 2017.

XIE, L.; KANG, H.; XU, Q.; CHEN, MJ; LIÃO, Y.; THIYAGARAJAN, M.; O'DONNELL, J.; CHRISTENSEN, DJ; NICHOLSON, C.; ILIFF, JJ; TAKANO, T.; DEANE, R.; NEDERGAARD, M. Sleep drives the elimination of metabolites from the adult brain.

Science (Nova Iorque, NY), v. 6156, pág. 373–377, 2013.

XU, H.; GOURAS, GK; GREENFIELD, JP; et al. Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer's beta-amyloid peptides. **Nature Medicine** , v. 4, p. 447–451, 1998.

YAMADA, K.; CIRRITO, JR; STEWART, FR; et al. In vivo microdialysis reveals age-dependent decrease in tau levels in cerebral interstitial fluid in human tau transgenic mice P301S. **Journal of Neuroscience** , v. 31, p. 13110- 13117, 2011. DOI: 10.1523/jneurosci.2569- 11.2011.

YU, CH; SONG, GS; YHEE, JY; et al. Comparação histopatológica e imunohistoquímica do cérebro de pacientes humanos com doença de Alzheimer e do cérebro de cães idosos com disfunção cognitiva. **Journal of Comparative Pathology** , v. 145, n. 1, p. 45–58, 2011.