



REVISÃO DE LITERATURA

CLÍNICA MÉDICA DE PEQUENOS ANIMAIS

## SÍNDROME DA DISFUNÇÃO COGNITIVA EM CÃES – DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

*Cognitive dysfunction syndrome in dogs – from diagnosis to treatment*

L. Schimanski<sup>1</sup>, A.L. Pascol<sup>2</sup>i, N.P.Reis Filho<sup>3</sup>, M.G.P.A. Ferreira<sup>1\*</sup>

1Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO – Guarapuava, PR, Brazil

2Universidade Regional de Blumenau – FURB – Blumenau, SC, Brazil

3Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Jaboticabal, SP, Brazil

### RESUMO

A Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina (SDCC) é uma doença neurodegenerativa crônica e progressiva, que acomete animais idosos, acarretando em alterações em todo o organismo do animal, principalmente no sistema nervoso, cursando com sinais clínicos, majoritariamente comportamentais. É uma afecção que vem atraindo a atenção dos profissionais, sendo na maioria das vezes uma doença subdiagnosticada, uma vez que os tutores relutam em reportar as alterações observadas no animal por acreditar que os sinais apresentados são normais do envelhecimento. É uma doença que não tem cura e acaba afetando a relação do tutor com o animal. Sendo assim, essa revisão bibliográfica tem por objetivo relatar a doença como um todo, permitindo o conhecimento da etiologia, fisiopatogenia, os sinais clínicos observados, a melhor forma de diagnóstico, as diferentes abordagens terapêuticas possíveis e seu prognóstico. O conhecimento e reconhecimento desta afecção permitirá ao clínico proporcionar qualidade de vida e longevidade ao animal acometido.

**Palavras-chave:** Doença neurodegenerativa; Enriquecimento comportamental; Selegilina; Pentoxifilina

### ABSTRACT

Canine cognitive dysfunction syndrome (CCDS) is a chronic and progressive neurodegenerative disease that affects elderly animals, leading to changes throughout the animal's body, especially in the nervous system, with clinical signs that are mostly behavioral. This condition has been getting the attention of professionals, being in most cases an underdiagnosed disease, since the tutors are unwilling to report the changes observed in the animal because they think the signs presented are related aging. This disease has no cure and ends up affecting the tutor relationship with the animal. Thus, this literature review aims to report the disease as a whole, allowing the knowledge of the etiology, pathophysiology, clinical signs, the best ways of diagnosis, the different possible therapeutic approaches and its prognosis. The knowledge and recognition of this condition will allow the clinician to provide quality of life and longevity to the affected animal.

**Keywords:** Neurodegenerative disease; Behavioral enrichment; Selegiline; Pentoxifylline

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo multifatorial que promove um declínio nas funções da maioria dos órgãos e tecidos (CHAPAGAIN, 2017). O envelhecimento cerebral pode provocar mudanças anatômicas e/ou fisiológicas, ambas afetando o comportamento do animal (STELow, 2018). Visto que a maioria dos tutores irá enfrentar esse processo com seu animal, cabe ao médico veterinário orientar e auxiliar os tutores sobre as alterações físicas e mentais que poderão surgir e as opções terapêuticas disponíveis, além de deixar claro a importância de avaliações médicas regulares do cão geriátrico (ROFINA et al. 2006).

De modo geral, cães idosos podem ser classificados em três grupos, de acordo com o modo como envelhecem: sem disfunção (que envelhecem satisfatoriamente); com disfunção devido à idade (déficits cognitivos leves); e com disfunção grave (no qual se enquadra a síndrome da disfunção cognitiva canina) (COTMAN et al. 2002).

A SDCC é uma doença neurodegenerativa progressiva crônica, em que se observam alterações comportamentais em cães idosos, que não são decorrentes de outras condições médicas, como infecções, disfunções metabólicas ou neoplasias. Segundo Pineda et al. (2014), essa disfunção é caracterizada por alterações comportamentais, de memória, aprendizado, interação social e ciclo sono-vigília, e tal quadro pode passar despercebido pelos tutores, por atribuírem que tais alterações são normais/comuns ao envelhecimento do cão. É uma doença semelhante a doença de Alzheimer em humanos (LANDSBERG, 2005; FAST et al. 2013).

Visto que a população de cães idosos está crescendo, em virtude do aumento da expectativa de vida e dos cuidados a eles dedicados, é importante salientar a importância dessa disfunção, uma vez que é uma afecção que tem se tornado cada vez mais frequente, sendo importante o seu reconhecimento e entendimento, por parte do médico veterinário e dos proprietários de animais senis.

## Fatores de risco e epidemiologia

A prevalência e severidade da SDCC aumentam com a idade, sendo comumente observada em pacientes entre 10 e 11 anos de idade (GONZÁLEZ-MARTÍNEZ et al. 2013). Contudo, em animais que fazem tarefas que exigem treinamento, como cães-guia ou cães policiais, os sinais de disfunção podem ser evidenciados mais cedo, entre seis e sete anos (LANDSBERG, 2005).

Com relação a raça e porte do animal, não há predisposição, mas alguns autores descrevem que a raça Beagle tem maior prevalência (MILGRAM, 2005), e cães de porte grande a gigante podem apresentar envelhecimento mais precoce (AKZONA, 2009).

No que tange o gênero e status reprodutivo,

observa-se maior prevalência em fêmeas e animais castrados (de ambos os sexos). A influência hormonal ainda não é bem definida, mas acredita-se que o estrogênio e a testosterona podem prevenir a disfunção cognitiva ao reduzir o acúmulo de  $\beta$ -amiloide no tecido neuronal, funcionando como neuroprotetores (AKZONA, 2009).

A prevalência da SDCC observada em cães entre oito e 20 anos foi de 14,2%, contudo apenas 1,9% destes pacientes foram devidamente diagnosticados pelo médico veterinário (SALVIN et al. 2010; LANDSBERG et al. 2012).

## Fisiopatogenia

A fisiopatogenia da doença ainda não é bem compreendida. Contudo, lesões isquêmicas e de reperfusão, podem produzir espécimes reativos de oxigênio (EROs) no cérebro, provocando danos oxidativos e acúmulo de proteína  $\beta$ -amiloide (COTMAN et al. 2002; ROFINA et al. 2006; HEAD, 2013). Esta acumula-se sob a forma de placas senis, principalmente no hipocampo e córtex frontal, provocando degeneração neuronal, disfunção sináptica, diminuição da função neuronal, redução dos canais de cálcio e dos potenciais sinápticos, além de esgotamento dos neurotransmissores (LANDSBERG et al. 2012; HEAD, 2013).

Ao depositar-se na parede dos vasos cerebrais, esta proteína lesiona o local, provocando angiopatia cerebral amiloide, mais frequente no córtex occipital. Ocorre comprometimento da barreira hematoencefálica e alteração da função vascular, com possibilidade de ocorrência de microhemorragias, má oxigenação nos vasos periventriculares e aterosclerose não lipídica, além de proliferação e mineralização endotelial. Estas alterações irão comprometer o fluxo sanguíneo e a utilização da glicose pelo sistema nervoso central (LANDSBERG e ARAUJO, 2005; HEAD, 2013; PINEDA et al. 2014).

Com o envelhecimento, as mitocôndrias produzem ATP de forma menos eficiente, aumentando a produção de radicais livres, o que culmina com a quebra de lípidos, proteínas e nucleotídeos, além de provocar desmielinização, acúmulo de macrófagos e produção de citocinas. Segundo Vite e Head (2014) esse dano oxidativo está associado ao declínio comportamental apresentado pelos cães. Estas alterações podem levar à disfunção ou morte neuronal (VITE e HEAD, 2014).

Pode ocorrer a liberação de neurotransmissores excitatórios, como a acetilcolina (envolvida na memória), dopamina (controle motor), norepinefrina (alerta e atenção) e serotonina (humor e controle do sono), o que pode justificar os sinais clínicos manifestados pelos cães com SDCC (SANABRIA et al. 2013). De acordo com Vite e Head (2014), cães com comprometimento cognitivo mostram uma redução significativa de neurônios noradrenérgicos. A redução

da neurogênese no cérebro contribui para a redução do número de neurônios e do declínio cognitivo associado à idade.

O aumento das EROs vão causar aumento da atividade da monoamina oxidase-B (MAO-B) (CAMPBELL et al. 2001), provocando declínios de memória a curto prazo, alterações da função motora, ciclo sono-vigília e ansiedade (PINEDA et al. 2014).

Ocorre também a redução do metabolismo glicêmico cerebral, da concentração de melatonina no sistema nervoso central, de N-acetil-aspartato e de mineralocorticóides. Com o avançar da idade ocorre a redução da massa cerebral (atrofia cerebral) (RUSBRIDGE et al. 2018), dilatação ventricular, calcificação das meninges, desmielinização e alterações da glia, aumento da lipofuscina e corpos apoptóticos, degeneração neuroaxonal e redução do número de neurônios (LANDSBERG e ARAUJO, 2005). A extensão da atrofia cerebral e perda neuronal é proporcional ao grau de disfunção cognitiva do animal, afetando o córtex pré frontal aproximadamente entre oito e 11 anos, e o hipocampo após os 11 anos, e a atrofia de todas as regiões se torna evidente após os 12 anos de idade do animal (ROFINA et al. 2006; HEAD, 2013).

Segundo Davies (2012) e Oliveira (2016), no sistema nervoso periférico (SNP) haverá uma diminuição dos reflexos e atrofia muscular, decorrentes da diminuição na transmissão pré-sináptica ou pós sináptica e degeneração axonal. Há também perda de células e acúmulo de lipofuscina nos gânglios simpáticos e parassimpáticos, acarretando em redução da motilidade intestinal, o que gera quadros de constipação, menor reação a estímulos e perda parcial dos sentidos, como o olfato, o paladar, a audição e a visão.

## Sinais clínicos

Os sinais clínicos de cães com SDCC são na sua maioria comportamentais, sendo sutis em fases iniciais da afecção e tendendo a se agravar com a progressão da doença (PINEDA et al. 2014), sendo as mudanças de comportamento e da rotina diária os marcadores clínicos mais importantes dessa disfunção (SCHÜTT et al. 2015). Estes sinais podem ser agrupados em cinco categorias principais: desorientação, alterações na interação com as pessoas e outros animais, alterações do ciclo do sono, problemas de higiene e eliminação e alterações no nível de atividade (LANDSBERG et al. 2012; STELOW, 2018). Outras alterações que também podem ser incluídas são ansiedade, alterações de aprendizagem e memória (LANDSBERG et al. 2011).

Cães com essa enfermidade perdem-se em locais conhecidos, tentam sair pelo lado errado da porta, olham fixamente para um local, e andam de forma compulsiva. O animal tem alteração do ciclo sono-vigília, dormindo mais durante o dia e ficando mais agitado no período noturno, podendo chorar, vocalizar e até arranhar o chão (OLIVEIRA, 2016). Ocorre

diminuição das atividades e repostas a estímulos, os mesmos deixam de reconhecer seus tutores, apresentam alterações de apetite e defecam em locais inapropriados, sem causas médicas que justifiquem tal comportamento. Outras alterações comportamentais podem estar mais ressaltadas, como a ansiedade da separação e agressão às pessoas (STELOW, 2018).

É necessário diferenciar alterações comportamentais decorrentes da disfunção cognitiva de alterações decorrentes de um envelhecimento normal. É essencial orientar os tutores quanto aos sinais de alterações na saúde ou comportamento do seu animal que sejam sugestivos de SDCC (PINEDA et al. 2014).

## Diagnóstico

O diagnóstico e tratamento precoce propiciam o aumento da longevidade, qualidade de vida e bem estar do animal (LANDSBERG et al. 2011). Atualmente, não há testes diagnósticos objetivos e de fácil acesso para detectar a SDCC (CHAPAGAIN, 2017). Por isso, deve-se descartar outras condições médicas por meio de uma anamnese detalhada, exame físico completo, exame neurológico e exames complementares (LANDSBERG, 2005).

Recomenda-se realizar exames de rotina, como hemograma, bioquímica sérica completa, urinálise, ecocardiograma e radiografia, e então fazer exames mais específicos, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, sendo que esta última possibilita observar alterações características da SDCC (FAST et al. 2013).

Pode-se também realizar questionários com os tutores, com perguntas específicas sobre o comportamento do paciente, como ritmo de sono do cão, nível de atividade e orientação, memória, mudanças de personalidade e desorientação, permitindo a identificação de problemas comportamentais não relatados pelo proprietário, já que estes podem ser confundidos como comportamento normal do cão senil (SCHÜTT et al. 2015).

Na maior parte dos casos, o diagnóstico é feito por exclusão. Se o animal apresentar apenas uma alteração cognitiva, considera-se disfunção cognitiva leve; em casos de duas ou mais alterações, considera diagnóstico clínico da SDCC (AKZONA, 2009). Os testes neuropsicológicos também são válidos, como por exemplo, ensinar novos comandos e oferecer recompensas para motivar o cão (COTMAN et al. 2002). Posteriormente é feita a comparação das capacidades cognitivas de cães jovens e seniores, verificando se há diminuição de desempenho cognitivo compatível com a SDCC no cão geriátrico, assim como a severidade da lesão (GONZÁLEZ-MARTÍNEZ et al. 2013). Madari et al. (2015) desenvolveram uma escala para auxiliar na avaliação da demência canina, possibilitando



a identificação das etapas de comprometimento cognitivo, permitindo, posteriormente, classificar as deficiências cognitivas em leve, moderada e grave.

O diagnóstico definitivo pode ser obtido mediante a ressonância magnética ou estudo neuropatológico *post-mortem* (AKZONA, 2009), que evidenciam atrofia cortical (RUSBRIDGE et al. 2018), dilatação ventricular, presença de placas senis, entre outras alterações já mencionadas. A avaliação de biomarcadores e a medição da  $\beta$ -amiloide no fluido cerebrospinal, estão sendo estudadas (SCHÜTT et al. 2015).

Qualquer afecção que possa causar alterações comportamentais nos animais acometidos devem ser incluídas nos diagnósticos diferenciais, como por exemplo neoplasias intracranianas, encefalopatia hepática, hipotireoidismo ou acidente cerebrovascular, além de doenças que causem dor ou alterem a oxigenação cerebral, como anemia, cardiopatias e hipertensão (LANDSBERG e ARAÚJO, 2005; LANDSBERG et al. 2012; GRUEN, 2013).

### Abordagens terapêuticas

Os objetivos do tratamento são promover a melhora da qualidade de vida do animal e da interação animal-tutor, além de retardar a progressão da doença. Para isso, implementa-se o enriquecimento mental, terapia farmacológica e suplementação nutricional (MANTECA, 2011; GRUEN, 2013).

#### Enriquecimento mental

O enriquecimento mental se dá pelo enriquecimento ambiental, que ajuda a manter a função cognitiva, melhora o comportamento, diminui o estresse, melhora o bem estar do animal e tem efeito sinérgico quando aliado a terapia farmacológica e nutricional (MANTECA, 2011).

Podem ser feitas alterações na casa, como remoção da mobília onde o animal passa a maior parte do tempo, ofertar mais potes de água no local de repouso, disponibilizar rampas para facilitar o acesso aos locais, assim como de material antiderrapante para facilitar a mobilidade do cão (LANDSBERG et al. 2011).

Em casos de déficits visuais e/ou auditivos, podem ser colocados tapetes ou carpetes nos locais centrais e corredores visando facilitar a orientação do cão por meio da identificação tátil. Adicionar novos odores, como velas perfumadas ou aromatizador de ambiente, e/ou sons suaves próximos a recursos importantes, como água e alimento, podem auxiliar a orientação e movimentação do animal (LANDSBERG, 2005; LANDSBERG et al. 2011).

Promover um ambiente livre de perturbações e alterações repentinas, além de manter uma rotina diária regular, diminui a ansiedade e o estresse do paciente (LANDSBERG et al. 2011; MANTECA, 2011). Caso o cão tenha problemas relacionados ao sono, o mesmo deve ser estimulado durante o dia com atividades e brincadeiras, e durante a noite, ser mantido num local

calmo para que possa dormir (LANDSBERG, 2005).

Realizar passeios curtos em locais não habituais, estimulando a exploração olfativa, auditiva e visual e também a interação social com outras pessoas e animais é benéfico. Ensinar novos comandos simples ou reensinar os desaprendidos, com recompensas positivas e evitar reforços negativos, também é uma forma de estimular o animal. É importante salientar que todos os estímulos mentais ou cognitivos devem ser feitos de forma gradual (PINEDA et al. 2014).

#### Terapia farmacológica

Antes de instituir a terapia, recomenda-se a realização de hemograma e perfil bioquímico e sua monitoração bianual, para avaliar o estado geral do paciente (LANDSBERG et al. 2011; PINEDA et al. 2014). A terapia farmacológica objetiva restaurar as concentrações de neurotransmissores e evitar o avanço do processo neurodegenerativo. Assim, terapias que demonstrem ser efetivas devem ser mantidas até o final da vida do paciente (LANDSBERG e ARAÚJO, 2005).

A selegilina é o primeiro fármaco aprovado para o tratamento cães com SDCC nos EUA e Canadá. É um inibidor seletivo e irreversível da monoamina oxidase B. A dose indicada é de 0,5 a 1mg/kg, via oral, uma vez ao dia, podendo ser utilizada de forma preventiva em cães saudáveis (OLIVEIRA, 2016). Atua aumentando os níveis de dopamina e outras catecolaminas neurotransmissoras no córtex e hipocampo, promovendo melhora dos sinais clínicos da SDCC (LANDSBERG et al. 2012). Os efeitos adversos são mínimos, sendo relatados episódios de vômitos ou diarreia que tendem a ser autolimitantes (MILGRAM et al. 2005).

A propentofilina, nicergolina e pentoxifilina são opções que podem ser utilizadas para promover melhora da perfusão sanguínea encefálica e possuem ação antitrombótica. Podem causar náuseas, vômito, diarreia, reações alérgicas e hipotensão, mas normalmente são bem aceitas pelos pacientes (OLIVEIRA, 2016).

Em casos de distúrbios do sono e ansiedade pode-se administrar melatonina, na dose de 3-9 mg/cão, 30 minutos antes da hora de dormir (OLIVEIRA, 2016). Fármacos que estimulam o sistema noradrenérgico, como adranafil e modafinil, podem melhorar o estado de alerta e auxiliar na manutenção da normalidade do ciclo de sono-vigília em cães idosos, aumentando os níveis de atividade durante o dia. Os benzodiazepínicos ou anti-histamínicos sedativos também podem ser úteis para induzir o sono (LANDSBERG e HEAD, 2008).

A suplementação hormonal a níveis fisiológicos ainda é estudada, mas sabe-se que o estrogênio melhora o fluxo sanguíneo cerebral e tem efeito antiinflamatório e antioxidante. Uma opção que também pode ser utilizada é a administração de

antiinflamatórios não esteroidais, como o carprofeno, que auxilia reduzindo o acúmulo da  $\beta$ -amiloide e também a inflamação existente (LANDSBERG e ARAUJO, 2005).

### Suplementação nutricional

O manejo alimentar reduz a perda neuronal e mantém a função cognitiva existente, e alguns compostos quando introduzidos na dieta possuem efeito sinérgico à terapia farmacológica e ao enriquecimento mental. Indica-se o uso de antioxidantes para diminuir a ação deletéria dos radicais livres, como vitamina E, C, betacaroteno, selênio, flavonoides e carotenoides de frutas e legumes (LANDSBERG, 2005).

O S-adenosilmetionina (SAME) é um precursor da glutathione e possui propriedades antioxidantes. Em um estudo feito por Rème et al. (2008) utilizando apenas essa medicação em 17 cães com mais de oito anos, tratados por dois meses com dose de 18 mg/kg, foi observado melhora da cognição.

As dietas formuladas para cães geriátricos são benéficas e possuem várias combinações de compostos, como antioxidantes, ácido  $\alpha$ -lipóico, L-carnitina, alguns minerais (cobre, zinco, manganês), triglicerídeos de cadeia média, ômega 3 e 6, entre outros (HEAD, 2013).

Outras opções são: uso de ácido  $\alpha$ -lipóico, co-fator para as enzimas respiratórias mitocondriais e antioxidante; L-carnitina, envolvida no metabolismo lipídico mitocondrial e ômega 3, que mantém a integridade da membrana celular e possui efeito anti-inflamatório (MILGRAM et al. 2005).

Pan et al. (2018) desenvolveram uma mistura de nutrientes chamada Mistura de Proteção Cerebral (BPB, do inglês Brain Protection Blend) que visa minimizar ou eliminar os fatores de risco associados ao envelhecimento cerebral e demência. Essa mistura inclui óleo de peixe (que contenha DHA e EPA), arginina, vitaminas do complexo B e antioxidantes. Essa dieta promove o aumento dos níveis sanguíneos de  $\alpha$ -tocoferol e de ômega 3 e diminuição dos níveis de ômega 6, o que acarreta em efeito antioxidante e anti-inflamatório, reduzindo os danos causados pelo estresse oxidativo e reações inflamatórias por todo o organismo, incluindo o cérebro.

### Prognóstico

Como atualmente não há cura para esta disfunção, a tendência é que ocorra piora progressiva dos sinais clínicos, tendo então um prognóstico bastante variável. A idade, duração e gravidade dos sinais clínicos, alterações fisiopatológicas presentes, terapia instituída e presença de doenças concomitantes são fatores que influenciam no prognóstico (STELow, 2018).

Esta doença pode causar alterações graves e irreversíveis que podem levar o tutor a optar pela eutanásia (CAMPBELL et al. 2001). É importante informar devidamente o proprietário sobre a afecção, bem como

sobre as opções terapêuticas disponíveis, de forma clara e realista, para se chegar no melhor tratamento para o paciente (LANDSBERG e ARAUJO, 2005).

### Considerações finais

A disfunção cognitiva é uma síndrome muito comum, que vem atraindo a atenção de profissionais e proprietários. Essa síndrome afeta cães mais velhos e acarreta em alterações por todo o organismo, principalmente no sistema nervoso, cursando com sinais clínicos característicos, que na sua maioria são comportamentais. É importante conhecer como ocorre a doença, os sinais clínicos manifestados, possíveis abordagens diagnósticas para então escolher o tratamento mais adequado. Dessa forma, o diagnóstico precoce permite a escolha de um tratamento mais assertivo, contudo ainda é uma doença muito subdiagnosticada. Sua ocorrência afeta a relação tutor-animal, sendo importante o reconhecimento da mesma por parte dos médicos veterinários, que devem orientar os tutores quanto aos sinais clínicos, possibilidades terapêuticas, sempre frisando que o principal objetivo da terapia é a qualidade de vida do paciente.



## REFERÊNCIAS

- Akzona G, García-Belenguer S, Chacón G. et al. 2009. Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 50:87-91.
- Campbell S, Trettien A, Kozan B. 2001. A Noncomparative Open-Label Study Evaluating the Effect of Selegiline Hydrochloride in a Clinical Setting. *Veterinary Therapeutics*, 2(1):24-39.
- Chapagain D, Range F, Huber L. et al. 2017. Cognitive aging in dogs. *Gerontology*, 64:165-171.
- Cotman CW, Head E, Muggenburg BA. et al. 2002. Brain aging in the canine: a diet enriched in antioxidants reduces cognitive dysfunction. *Neurobiology of Aging*, 23:809-818.
- Davies M. 2012. Geriatric clinics in practice. *Veterinary Focus*, 22(2):18-22.
- Fast R, Schütt T, Toft N. et al. 2013. An observational study with long-term follow-up of canine cognitive dysfunction: clinical characteristics, survival, and risk factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27: 822-829.
- González-Martínez A, Rosado B, Pesini P. et al. 2013. Effect of age and severity of cognitive dysfunction on two simple tasks in pet dogs. *The Veterinary Journal*, 198:176-181.
- Doc. eletrônico (internet): Gruen ME. 2013. Cognitive dysfunction. 4 p. Disponível em: <http://www.cliniciansbrief.com> [Acessado em 05/18].
- Head E. 2013. A canine model of human aging and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1832:1384-1389.
- Landsberg G. 2005. Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29:471-479.
- Landsberg G, Araujo JA. 2005. Behavior problems in geriatric pets. *Veterinary Clinics of Small Animal*, 35:675-698.
- Landsberg G, Head E. 2008. *Senilidade e seus efeitos sobre o comportamento*. In: Hoskins JD. Geriatria & gerontologia do cão e do gato. 2 ed., São Paulo: Roca. pp. 33-48.
- Landsberg GM, Deporter T, Araujo JA. 2011. Clinical signs and management of anxiety, sleeplessness, and cognitive dysfunction in the senior pet. *Veterinary Clinics of Small Animal*, 41:565-590.
- Landsberg GM, Nichol J, Araujo JA. 2012. Cognitive dysfunction syndrome: A disease of canine and feline brain aging. *Veterinary Clinics of Small Animal*, 42:749-768.
- Madari A, Farbakova J, Katina S. et al. 2015. Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the Canine Dementia Scale (CADES). *Applied Animal Behaviour Science*, 171:138-145.
- Manteca X. 2011. Nutrition and behavior in senior dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26(1), 33-36.
- Milgram NW, Head E, Zicker SC. et al. 2005. Learning ability in aged beagle dogs is preserved by behavioral enrichment and dietary fortification: a two-year longitudinal study. *Neurobiology of Aging*, 26:77-90.
- Oliveira HEV, Marcasso RA, Arias MVB. 2016. Doenças cerebrais no cão idoso. *Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, [S.l.], 12(45).
- Pan Y, Kennedy AD, Jönsson TJ. et al. 2018. Cognitive enhancement in old dogs from dietary supplementation with a nutrient blend containing arginine, antioxidants, B vitamins and fish oil. *British Journal Of Nutrition*, p.1-10.
- Pineda S, Olivares A, Mas B. et al. 2014. Cognitive dysfunction syndrome: update behavioral and clinical evaluations as a tool to evaluate the well-being of aging dogs. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 46:1-12.
- Rème CA, Dramard V, Kern L. et al. 2008. Effect of S-Adenosylmethionine tablets on the reduction of age-related mental decline in dogs: a double-blinded, placebo-controlled trial. *Veterinary Therapeutics*, 9(2):69-82.
- Rofina JE, Van Ederen AM, Toussaint MJ. et al. 2006. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. *Brain Research*, 1069:216-226.
- Rusbridge C, Salguero FJ, David MA. et al. 2018. An Aged Canid with Behavioral Deficits Exhibits Blood and Cerebrospinal Fluid Amyloid Beta Oligomers. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 10, article 7.
- Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS. et al. 2010. Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs. *The Veterinary Journal*, 184:277-281.
- Doc. eletrônico (internet): Sanabria CO, Olea F, Rojas M. 2013. Cognitive Dysfunction Syndrome in Senior Dogs - Neurodegenerative Diseases. Ed. Uday Kishore. *Intech Open Science*. doi:10.5772/54903. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/neurodegenerative-diseases/cognitive-dysfunction-syndrome-in-senior-dogs> [Acessado em 11/18].
- Schütt T, Berendt M, Toft N. 2015. Cognitive Function, Progression of Age-related Behavioral Changes, Biomarkers, and Survival in Dogs More Than 8 Years Old. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29:1569-1577.

Stelow E. 2018. Diagnosing Behavior Problems: A Guide for Practitioners. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 48(3):339-350.

Vite CH, Head EH. 2014. Aging in the Canine and Feline Brain. *Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice*, 44(3):1113-1129.