UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Medicina Veterinária

Natália Pereira Correia

SÍNDROME DA DISFUNÇÃO COGNITIVA: REVISÃO

São Paulo

2021

Natália Pereira Correia

SÍNDROME DA DISFUNÇÃO COGNITIVA: REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Santo Amaro – UNISA como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.
Orientador: Profª. MSc. Vanessa Uemura da Fonseca

São Paulo

2021

C847s Correia, Natalia Pereira

Síndrome da disfunção cognitiva: revisão de literatura / Natalia Pereira Correia. – São Paulo, 2021.

31 f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) – Universidade Santo Amaro, 2021.

Orientador (a): Prof.ª Vanessa Uemura da Fonseca

1. Senilidade. 2. Disfunção cognitiva. 3. Alteração comportamental. 4. Cães e gatos. I. Fonseca, Vanessa Uemura da orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

Natália Pereira Correia

SÍNDROME DA DISFUNÇÃO COGNITIVA: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Santo Amato – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina Veterinária.
Orientador: Profa. MSc. Vanessa Uemura da Fonseca

São Paulo, 06 de Dezembro de 2021

Banca Examinadora

Prof. Dr. (a). .....

Prof. Dr. (a) .....

Conceito Final: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais pelo grande amor e apoio que me deram para realizar este feito. Em especial a minha mãe, sem ela, não poderia ter realizado o feito de me graduar em veterinária, obrigada por me fortalecer em cada crise e me estimular para que eu chegasse até o fim.

Aos meus amigos, que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade e apoio ao longo de todo período de graduação e especialmente na realização deste trabalho.

A minha orientadora Vanessa Uemura, que conduziu o trabalho com paciência e dedicação, aos vários conselhos e instruções fornecidas para que este trabalho pudesse ser concluído.

Agradeço aos meus colegas de classe e aos colegas da instituição que levarei em meu coração pelo resto da vida. Sem eles, a graduação não seria tão leve e divertida quanto foi.

Aos meus professores da Universidade Santo Amaro por todos os ensinamentos e conselhos diários. Sem eles, não poderia ter chegado aonde estou.

“A compaixão para com os animais é das mais nobres virtudes da natureza humana”.
- Charles Darwin

RESUMO

Com o envelhecimento dos animais de estimação, as enfermidades começam a se sobressair e alguns dos problemas que os animais não apresentavam, começam a surgir devido a maior qualidade de vida ofertada aos animais, dentre eles os problemas característicos da idade, como a alteração comportamental e a disfunção cognitiva. A interligação entre a disfunção cognitiva e o comportamento podem ser distinguidos pelo acrônimo DISHAAAL, no qual sintetizam as principais alterações apresentadas pelos animais, sendo grande parte delas relacionada a desorientação, memória, aprendizagem e reconhecimento. Os processos que desencadeiam estas alterações no cérebro ainda precisam ser melhores estabelecidas, porém estão relacionadas com a deposição de substância beta amiloide e proteína tau no cérebro, promovendo alterações físicas possíveis de ver através dos métodos diagnósticos. O diagnóstico da síndrome é dado pela exclusão clínica associada a imagem, quanto a terapia utilizada no tratamento, é associada a terapia medicamentosa, dietética e o manejo ambiental. Atualmente muitos estudos ainda estão sendo desenvolvidos para fornecer melhor diagnóstico a cerca da doença e fornecer melhor qualidade de vida aos animais.

Palavras – Chave: Senilidade. Disfunção Cognitiva. Alteração Comportamental. Cães e Gatos.

ABSTRACT

With the aging of pets, illnesses start to stand out and some of the problems that the animals did not have, start to emerge due to the higher quality of life offered to the animals, among them the characteristic problems of age, such as behavioral change and cognitive dysfunction. The interconnection between cognitive dysfunction and behavior can be distinguished by the acronym DISHAAAL, which summarizes the main alterations presented by animals, most of which are related to disorientation, memory, learning and recognition. The processes that trigger these changes in the brain still need to be better established, but they are related to the deposition of beta amyloid substance and tau protein in the brain, promoting physical changes that can be seen through diagnostic methods. The diagnosis of the syndrome is given by clinical exclusion associated with image, as the therapy used in the treatment is associated with drug therapy, diet and environmental management. Currently, many studies are still being developed to provide better diagnosis about the disease and provide better quality of life for animals

Keywords: Senility. Cognitive Dysfunction. Behavioral Change. Dogs and Cats.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 10

2. Revisão de Literatura 11

2.1. Envelhecimento em Cães e Gatos 11

2.2. Atrofia Cerebral e Perda Neuronal Seletiva 14

2.3. Placas Senis e Proteína Tau 15

2.4. Desordens Vasculares 16

2.5. Dano Oxidativo 16

3. Definição da Síndrome da Disfunção Cognitiva 17

4. Fisiopatogenia da Síndrome da Disfunção Cognitiva 18

5. Manifestações Clínicas 19

6. Diagnóstico 21

7. Tratamento 24

7.1. Manejo Dietético 24

7.2. Manejo Ambiental 25

7.3. Terapia Medicamentosa 26

8. Prognóstico/ Sobrevida 27

9. Discussão 28

10. Conclusão 29

11. Referências 30

1. INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento em cães se inicia entre 5 e 7 anos de idade, variando de acordo com o porte e raça. Esse processo é marcado pelas diversas modificações fisiológicas e metabólicas do organismo, proporcionando declínio da funcionalidade. E com o avanço da tecnologia na veterinária, a população de animais idosos está se expandindo, da mesma forma que a incidência dos processos degenerativos referentes à idade (GUNN – MOORE, MOFFAT, CHRISTIE, HEAD; 2007).

A síndrome da disfunção cognitiva (SDC) é uma doença neurodegenerativa e irreversível relacionada a população de animais idosos, que se caracteriza pelo declínio cognitivo progressivo, comportamental e de qualidade de vida (LANDSBERG, DENENBERG, ARAUJO, 2010), tendo grande similaridade com a Doença de Alzheimer que ocorre em humanos, e inclusive servindo de modelo para diversos estudos por conta de sua semelhança com a patogenia e alterações neuronais (Calvo, 2018).

Com o passar dos anos, várias teorias foram criadas sobre os mecanismos fisiológicos do organismo que levam ao envelhecimento, uma das teorias mais fortes está relacionada aos danos dos radicais livres nas células, acarretando na degeneração (CHAPAGAIN, RANGE, HUBER, VIRÁNYI; 2017). Outras teorias criadas abordam a ligação principalmente do acúmulo de substância beta-amiloide no cérebro, porém não se descarta que possa ocorrer pela atrofia cerebral com consequente perda neuronal, acúmulo de proteínas Tau ou em decorrência de problemas vasculares que possam acarretar na hipóxia (GUNN – MOORE, MOFFAT, CHRISTIE, HEAD; 2007). O diagnóstico para a disfunção ainda necessita ser bem estabelecido, por depender da correta declaração dos tutores para poder ser definido como envelhecimento normal ou como envelhecimento patológico, vários métodos estão disponíveis atualmente existindo diferentes formas de classificação dos mesmos (CHAPAGAIN, RANGE, HUBER, VIRÁNYI; 2017).

2. Objetivo

O presente trabalho visa o levantamento de dados referente a literatura da SDC, com o objetivo de elucidar possíveis causas para a síndrome, os métodos diagnósticos e terapêuticos a fim de promover melhor qualidade de vida, visto que devido aos animais senis comumente apresentarem problemas comportamentais advindos da idade, a real causa do problema pode ser subdiagnosticada.

3. Revisão de Literatura

3.1. Envelhecimento em Cães e Gatos

Devido a maior longevidade observada nos cães e gatos a cada ano, os animais idosos viraram foco de grande parte das especialidades na veterinária com o passar dos anos em razão de apresentarem uma sintomatologia distinta pela idade avançada.

O termo geriátrico ou sênior pode ser utilizado para determinar o período no qual ocorre declínio progressivo das condições físicas, orgânicas, mentais, sensoriais e de imunidade, normalmente pode ser determinado em cães e gatos em torno dos 7 anos de idade, tendo correlação com diversos fatores, dentre eles a genética e o porte, acometendo o animal em diferentes graus (Fortney, 2004).

Atualmente os animais estão vivendo mais, os felinos estão sendo considerados adulto maduro a partir de 7 anos e geriátricos a partir dos 10 anos, enquanto os cães estão sendo considerados seniores a partir dos 5 anos em raças grandes e gigantes, e a partir dos 7 anos em raças pequenas e geriatras a partir dos 9 anos em raças grandes e gigantes e a partir dos 11 em raças pequenas e médias (AAHA Feline Life Stage Guideline, 2021; Bellows, 2015), conforme quadro 1.

ESTÁGIO DE VIDA		
FILHOTE	NASCIMENTO ATÉ 1 ANO	6 - 9 MESES (DEPENDE RAÇA E TAMANHO)
JOVEM ADULTO	DO 1° AO 4° ANO DE VIDA	POR VOLTA DOS 3 AOS 4 ANOS NA MAIORIA DOS CÃES
ADULTO MADURO	DOS 7 AOS 10 ANOS DE VIDA	MATURAÇÃO FÍSICA E SOCIAL (RAÇA E TAMANHO DEPENDENTE)
GERIÁTRICO	> 10 ANOS DE VIDA	ÚLTIMOS 25% DE EXPECTATIVA DE VIDA ATÉ O FIM DA VIDA

Quadro 1. Estágio de vida de cães e gatos

Fonte: Adaptado de American Animal Hospital Association – Canine Life Stage 2019

Apesar do mecanismo que desencadeia o envelhecimento não estar bem estabelecido, acredita-se que a capacidade diminuída das células em desempenhar suas funções possa estar relacionada a lesões que o seu DNA sofreu ao longo da vida ou por ter acumulado uma certa quantidade de debris celulares que acabaram afetando a função habitual da célula. Outra teoria é a exposição aos radicais livres, que nada mais são do que um subproduto gerado a partir do metabolismo oxidativo normal ou pela exposição a substâncias químicas, sendo algumas delas espécies reativas de oxigênio que podem ser produzidas a partir de células fagocíticas advindas de lesões inflamatórias, podendo causar destruição em células próximas (Zachary & McGavin, 2013). Essa destruição celular pode levar a deterioração das funções fisiológicas do organismo resultando na susceptibilidade de desenvolver doenças, como por exemplo, cardiopatias, nefropatias ou até mesmo neoplasias (Addams, Morgan, Watson; 2018), conforme quadro 2.

Quadro 2. Efeitos do envelhecimento adaptado de geriatrics and gerontology of the dog and cat (2004).

O envelhecimento atualmente pode ser descrito como envelhecimento saudável e o envelhecimento patológico, sendo o primeiro a preservação das condições físicas e mentais, tais como bem-estar social caracterizado como uma longa expectativa de vida, sem doenças graves (Addams, Morgan, Watson; 2018). Sendo o segundo considerado uma apresentação que afeta de alguma forma a condição física e mental, prejudicando de alguma maneira o bem-estar geral deste animal (Bellows, 2015).

Apesar dos animais estarem vivendo mais, em parte pelo melhor controle sobre doenças infecciosas, estão sofrendo maior impacto sobre as doenças crônicas, consideradas em parte doenças do envelhecimento, dentre elas estão o câncer, diabetes mellitus, nefropatias, cardiopatias e osteoartrite (Addams, Morgan, Watson; 2018), sendo eles um dos muitos fatores que estão envolvidos e impactam na vida dos animais atualmente e influenciam no envelhecimento saudável, conforme figura 1.

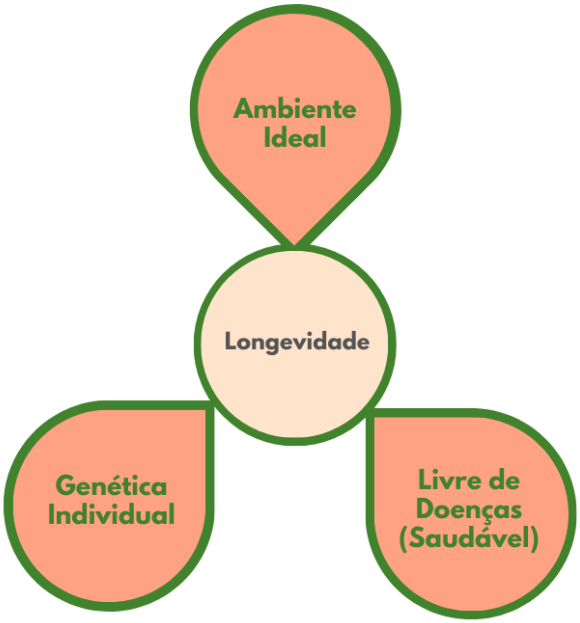


Figura 1. Adaptada de Companion animal por Adams, Morgan e Watson (2018)

3.2. Atrofia Cerebral e Perda Neuronal Seletiva

A perda neuronal em gatos se torna mais evidente na camada molecular do cerebelo, e ocorre de forma mais evidente em animais de 12 a 13 anos do que em animais mais novos. Ela se inicia no núcleo caudado e começam a ser observadas em gatos com 6 anos de idade e se tornam mais evidentes a partir dos 10 anos, e essa alteração, promove ume hipersensibilidade a ruídos considerados comuns e uma incapacidade de habituação a estímulos contínuos. Segundo Benzal e Rodrígues (2016), o córtex pré-frontal é a primeira área afetada no envelhecimento de cães e gatos, seguido pelo córtex temporal, hipocampo e por fim o occipital.

Em cães, há estudos que constam a perda de volume pré-frontal do tecido cortical em beagles com idade precoce (entre 8 e 11 anos) e do hipocampo após os 11 anos, e estudos realizados em ressonância magnética, abordam que a atrofia cortical, identificada como sulcos alargados, parênquima afinado e dilatação ventricular são comumente progressivos com a idade e característicos do envelhecimento cerebral canino (Sordo e Gunn-Moore, 2021; Vite e Head, 2014), essa

perda neuronal e atrofia cerebral indicada nos cães, pode estar relacionada a performance cognitiva identificada no envelhecimento canino (Benzal e Rodrígues, 2016).

O sistema colinérgico e o *locus coeruleus* que regula a atenção e processamento cognitivo e o principal local para a norepinefrina (promove estímulo de estresse), respectivamente, ocorrem em felinos e são áreas afetadas em humanos com DA (Sordo e Gunn-Moore, 2021). Esse declínio do sistema colinérgico é evidenciado pela hipersensibilidade a anticolinérgicos e pela diminuição da densidade do receptor muscarínico pelo cérebro, essa diminuição além de ser relatada em cães também é observada em gatos, e juntas, elas podem levar a problemas de memória ou SDC, e alterações em função motora e de sono (como o movimento rápido dos olhos, pela sigla em inglês REM) (Landsberg, 2012).

3.3. Placas Senis e Proteína Tau

As placas senis são compostas pela proteína beta amilóide (Ab), no qual é produzida pela catalise de beta secretase e gama secretase, sendo a última responsável pela produção dos diferentes tamanhos da proteína beta amilóide (Melo, 2016).

O acúmulo progressivo da proteína neurotóxica Ab no cérebro, em torno dos neurônios e dos vasos sanguíneos é uma característica da doença tanto na DA quanto na SDC, e é considerada um dos fatores mais patológicos para ambas as doenças (Dewey, 2019; Scuderi e Golini, 2021). Esses acúmulos se juntam e formam as placas neuríticas (ou senis) de forma mais expressiva no córtex frontal e no hipocampo, sendo mais facilmente encontrada o tipo insolúvel, na forma de 42 aminoácidos chamada AB42, porém, além dela também foram observadas formas mais solúveis que são altamente tóxicas ao tecido e interferem na função sináptica, sendo consideradas correlacionadas a extensão do comprometimento cognitivo (Dewey, 2019).

Segundo Mihevc e Majdič (2019) a proteína tau encontrada nos cães ocorre nos sinaptossomas, e sugere que a demência que ocorre nos animais pode ser causada pelo enfraquecimento da função sináptica causada pela proteína e não pelo efeito tóxico dos NFT, o que é justificado pelo aumento da fosforilação de TAU nos

neurônios corticais e pela alteração na distribuição da proteína citoplasmática granular e nuclear, que pode ser procedente pela idade no cão.

3.4. Desordens Vasculares

As alterações vasculares cerebrais que ocorrem juntamente com o espessamento do meníngeo e dilatação ventricular são comuns em cérebros de pacientes tanto com DA quanto de SDC. As mudanças perivasculares incluindo infarto ou micro hemorragias nos vasos perivasculares são achados reportados nos animais que podem ser capazes de contribuir para o desenvolvimento da SDC (Dewey, 2019 e Landsberg, 2012).

Em gatos, pode ser mais propenso devido ao cérebro destes animais estar mais sujeito ao comprometimento de fluido e hipóxia pela diminuição do débito cardíaco, hipertensão sistêmica, anemia e hipercoagulabilidade plaquetária, e devido aos neurônios necessitarem de grande demanda de oxigênio, sofrem grande risco de sofrerem hipóxia, não obstante da causa de base (Gunn-Moore, Moffat, Christie, Head; 2007).

Devido ao acúmulo de substancia bela amiloide ser comum nas paredes dos vasos sanguíneos cerebrais (também conhecido como (angiopatia amiloide cerebral) e em humanos é considerada um fator contribuinte para a doença de Alzheimer, também sendo mencionada que a aterosclerose pode ocasionar disfunção cerebrovascular e consequentemente a disfunção cognitiva, as principais áreas acometidas são os pequenos vasos, como artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias das leptomeninges e córtices frontal e temporal (Mihevc; Majdič, 2019).

3.5. Dano Oxidativo

O cérebro consome cerca de 20% do oxigênio total adquirido, e é altamente susceptível a danos oxidativos por conta da alta porcentagem de ácidos graxos poliinsaturados e pelos baixos níveis de atividade dos antioxidantes endógenos (Benzal e Rodrígues, 2016). Conforme os animais vão ficando mais velhos, também ocorrem um aumento da quantidade de espécies reativas de oxigênio levando ao dano oxidativo nos cães e igualmente nos gatos, em cães, o aumento de atividade de

monoamine oxidase é considerado e pode aumentar a catalise de dopamina ocasionando o aumento de radicais livres (Landsberg, 2012).

4. Definição da Síndrome da Disfunção Cognitiva

A síndrome da disfunção cognitiva (SDC) que ocorre nos animais é uma condição que possui grandes semelhanças com a Doença de Alzheimer (DA), que em humanos é considerada um transtorno neurodegenerativo progressivo que acarreta na perda da função cognitiva e da memória, afetando o dia a dia do paciente e levando-o a ter uma série de alterações comportamentais e neuropsiquiátricas (Diretriz Terapêutica da Doença de Alzheimer, 2013).

Assim como em humanos, a SDC é caracterizada como uma doença neurodegenerativa que proporciona um declínio cognitivo gradual progressivo e que acomete principalmente cães e gatos idosos, não sendo atribuída somente a uma condição médica comprovada. A prevalência da doença é dada mais em população de animais acima de 8 anos de idade (NETO, 2014), porém o risco de propensão da doença aumenta exponencialmente conforme ocorre o envelhecimento, conforme figura 2.

Figura 2. Classificação etária dos cães e gatos associada a prevalência da disfunção cognitiva

Segundo Sordo e Gunn-Moore (2020), onde foi abordada a prevalência da doença relacionada a idade em gatos entre os anos de 1995 e 2010 – 2015 observou-se que a prevalência de idade dos gatos com 12,5 anos entre 2003 e 2006 aumentou cerca de 68% e pesquisas relacionadas a mudanças comportamentais e doenças haviam sido mencionadas.

Em relação aos cães, um estudo foi realizado por Schutt e colaboradores entre os anos de 2008 e 2012, no qual foi efetuado em duas fases, sendo a primeira parte a seleção dos pacientes acima de 8 anos de idade com mínimas queixas relacionadas a saúde, sendo realizado um questionário e um acompanhamento para averiguar quantos animais possuíam e quantos possuem a propensão de adquirir a doença, sendo desta pesquisa, de 100 animais, 27 tinham a propensão a desenvolver, 44 possuíam a síndrome e 23 foram determinados como não possuindo SDC.

5. Fisiopatogenia da Síndrome da Disfunção Cognitiva

Em comparação com o modelo humano, há duas características marcantes na doença de Alzheimer consideradas patognomônicas, sendo eles os emaranhados neurofibrilares (ENF), que são acúmulo da proteína *tau,* que nada mais é do que uma proteína que auxilia na estabilização de microtúbulos neuronais em condições normais. Estes microtúbulos são responsáveis pelo transporte de substâncias essenciais aos neurônios, e esse acúmulo intracelular da proteína *tau* na citoarquitetura do neurônio promove a hiperfosforilação, fazendo com que a proteína tau se dissocie dos microtúbulos e se agregue, formando filamentos helicoidais duplos insolúveis e estes nos emaranhados neurofibrilares enchendo o citoplasma, causando degeneração das estruturas e implicando em morte celular, consequentemente promovendo alteração cognitiva (NETO, 2014).

A segunda característica marcante é a deposição de placas senis, que são decorrentes da agregação e acúmulo de substância beta amilóide, que é um fragmento da quebra da proteína precursora amiloide (PPA), que quando clivada pelas secretases gama e beta, geram o composto amiloidogênico, que irá se tornar tóxico a partir da reorganização estrutural que gera formas derivadas de substância amiloide e particularmente a forma de oligômeros são capazes de bloquear o mecanismo de formação de novas memórias, alterando a plasticidade sináptica (Cavalcanti e Engelhardt, 2012).

Segundo Cavalcanti e Engelhardt (2012, p. 4), em humanos, o acúmulo das placas senis ocorre previamente as manifestações clínicas do Alzheimer, já os emaranhados neurofibrilares, perda neuronal e sináptica ocorrem com a progressão da doença.

Na disfunção cognitiva que ocorre nos animais de companhia foram identificadas redução neuronal no cérebro em córtex, hipocampo e sistema límbico, enquanto a atrofia cerebral está associada dentre a muitas outras características ao aumento significativo de acúmulo de proteínas, sendo uma delas a TAU, porém o que é mais comumente chama a atenção é a agregação dos depósitos de substância amilóide, que promovem danos cerebrais, chegando a ser mencionado que a forma de se espalhar pelo organismo é semelhante a de príons, prejudicando assim o desempenho neuronal (Vikartovska, 2021). Essas placas de substância beta amilóide podem ser identificadas em cães com idade normal, porém como ocorre em humanos, também está associada ao comprometimento cognitivo dos animais.

Em felinos, segundo Youssef (2016), juntamente com a atrofia cerebral, depósito de substância beta amiloide, os emaranhados neurofibrilares (NFTs) também foram identificados, diferentemente dos cães. Os NFTs são formados pela deposição de proteína TAU insolúvel hiperfosforilada e mal dobrada no citoplasma juntamente com processos neuronais que ocasionam a degeneração., e podem ser detectadas em grande quantidade sendo visualizadas pela coloração de Gallyas-Braak.

Como dito posteriormente, nos cães não são encontrados emaranhados neurofibrilares como os que são visualizados em humanos e felinos, se mostrando um importante diferença patológica da neurogeneração entre os humanos (patologia TAU grave) e os cães (patologia TAU rara) (Azkova; 2009, Vikartovska; 2021).

6. Manifestações Clínicas

Nos animais de companhia, as manifestações clínicas são dadas principalmente por alterações comportamentais, atualmente podem ser caracterizadas pelo acrônimo DISHAAL em inglês, onde cada letra é indicada para uma alteração, sendo D para "*disorientation*" indicando possível alteração espacial, I para "*interaction"* relacionada a dificuldade nas interações sociais com familiares e outros animais, S para " *sleep and wake up cycles",* em que o animal possa apresentar alterações no ciclo de sono, H para "*house soiling*", no qual indica alteração onde realiza suas sujidades (também sendo relacionada a memória e aprendizado), ocorrendo em locais inadequados, A para "*activity"*, podendo mostrar-se mais quieto

ou mais ativo, A para *"anxiety",* podendo adquirir ansiedade de separação, relação a medo/fobia e hiper-reativos ao ambiente (Landsberg, 2005). Conforme quadro 3.

Quadro 3. Acrônimo DISHAAL - adaptado de Instituto Purina por Landsberg (2010).

Expostos no acrônimo, os sinais apresentados podem ser determinados como envelhecimento normal, moderado ou grave, a depender da graduação e de quanto tempo faz que os sinais estão sendo apresentados, correspondendo aos 3 subgrupos humanos de envelhecimento saudável, perda cognitiva média e demência (Landsberg, 2005).

A desorientação, mais comumente considerada confusão mental é um achado comum, sendo visto em mais da metade dos casos, os cães afetados apresentam perda da noção espacial, andar desnorteado e parada em frente as extremidades, vocalização e o olhar perdido são outros sinais também comumente apresentados. Um sinal relatado em até 50% dos animais é alteração comportamental com membros da família, podendo ou não incluir agressividade (Scuderi e Golini, 2021).

Tipicamente, é visto sensibilidade cognitiva específica de domínio, assim como alternância na gravidade do declínio, sendo por exemplo, dificuldade de diferenciar tamanhos e espaços, em particular, o conhecimento reverso e a memoria de ambiente, ambas consideradas declínios da função pré-frontal em cães (Youssef, 2016).

Em um estudo, em gatos a parada do ciclo de sono foi associada a perda neuronal e a atrofia do sistema colinérgico no *locus coeruleus,* área responsável pela vigilância e resposta aos estímulos estressores, além do ciclo de sono.

7. Diagnóstico

O diagnóstico da síndrome da disfunção cognitiva usualmente é dado pelos exames neurológicos associados ao protocolo DISHAAL comportamental e o diagnóstico por imagem. Apesar da doença mostrar sinais a partir dos 8 anos de idade antes de se tornarem aparentes em cães, uma descoberta recente sugere que o declínio cognitivo pode ser detectado mais previamente, com 6 anos de idade em laboratório (Landsberg, 2005).

Um dos exames que é bem praticado no sistema nervoso é relacionado ao diagnóstico por imagem, sendo o mais utilizado para detecção, é o de ressonância magnética, no qual, além de possibilitar observar alterações neuronais ligadas a SDC, também é possível diferenciar de outras enfermidades neurológicas, como por exemplo, tumores cerebrais que podem afetar de alguma forma o campo comportamental neuronal, porém muitos tutores optam por não realizar este exame devido ao alto custo e à anestesia que deve ser efetuada para a realização do exame, a qual causa receio em ser administrada em animais idosos (Dewey e contribuintes, 2019).

Além disso, na ressonância magnética, é possível observar a atrofia cerebral, alargamento ventricular e lesões nos lobos mediais e temporais do córtex cerebral, que apesar de estar comum no envelhecimento saudável, é possível diferenciar, já que na disfunção cognitiva a atrofia do prosencéfalo (redução da massa branca) é mais severa e progressiva, paralelamente ao grau de comprometimento cognitivo (Scuderi e Golini, 2021), conforme mostra a figura 3.

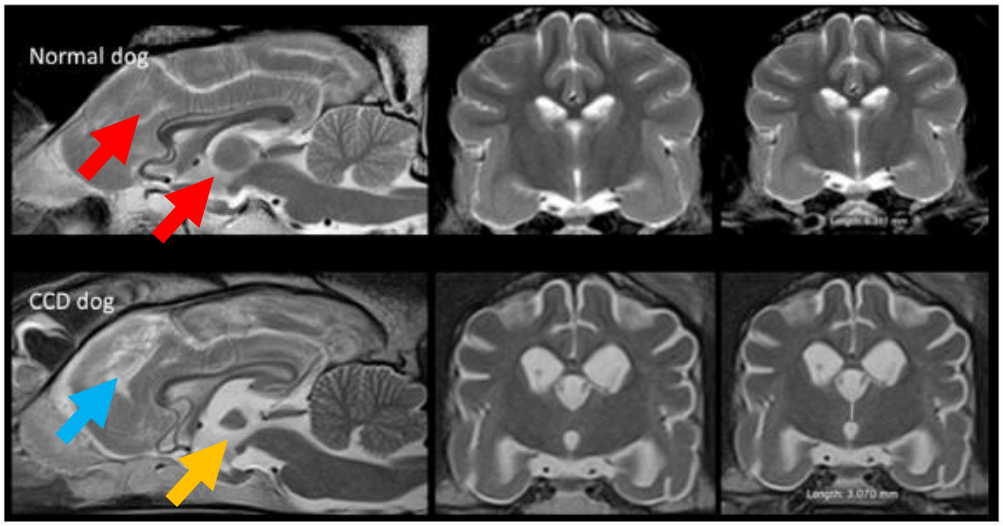


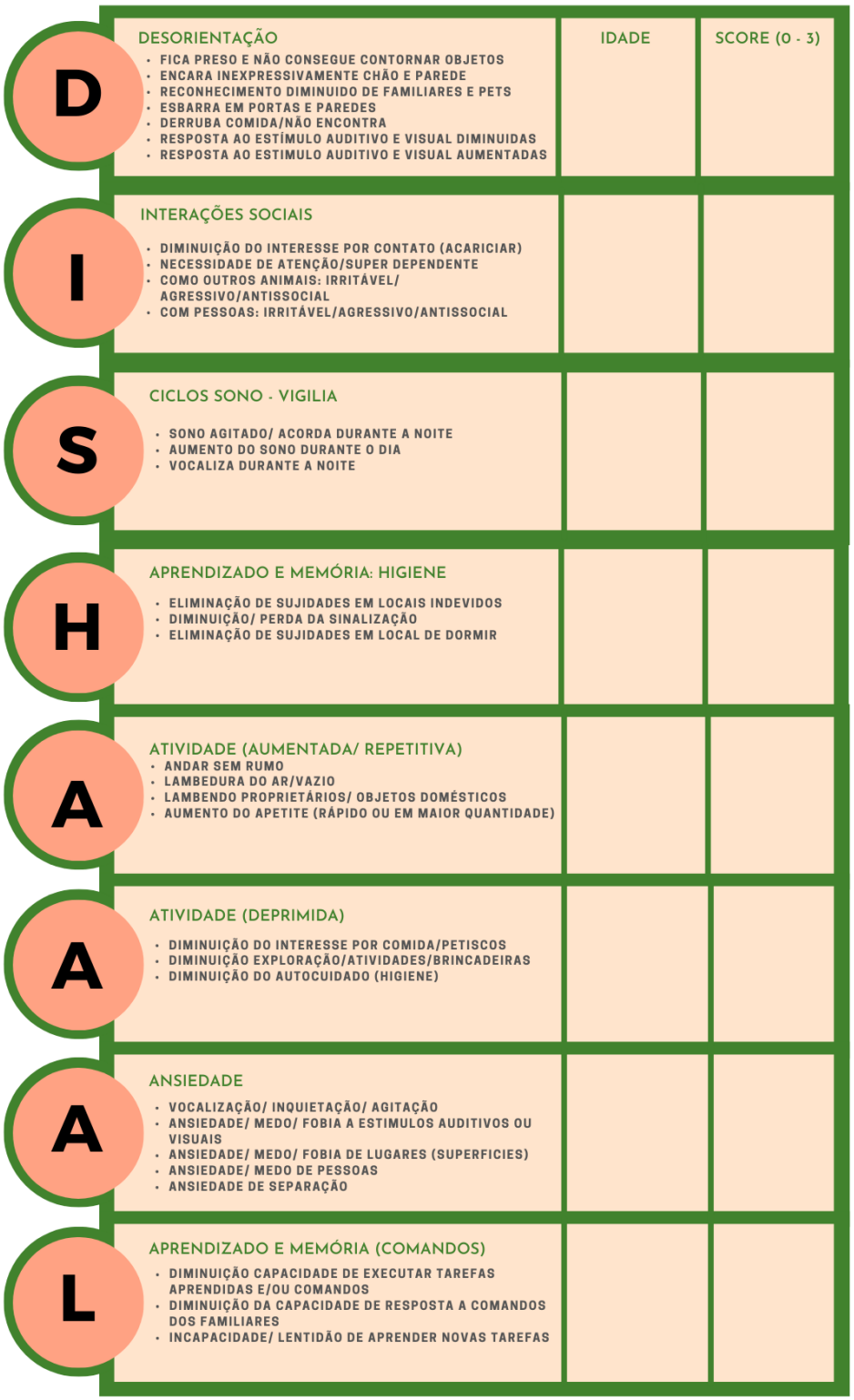
Figura 3. Ressonância magnética de um cão normal e de um cão com síndrome da disfunção cognitiva por Dewey e contribuintes (2019).

Conforme Figura 3, é possível observar a perda da aderência intertalâmica (seta amarela) e a atrofia cortical (seta azul), em comparação com a estrutura normal, mostrada nas setas vermelhas.

O exame neurológico é realizado inicialmente para identificar possíveis alterações no sistema nervoso a partir da inspeção visual, observando o estado mental, postura e a marcha dos animais, realizando ainda a anamnese completa para saber quando que os sinais iniciaram para poder diferenciar de outras enfermidades, como por exemplo, alterações ortopédicas, no qual podem fazer com que o animal manifeste alguns sinais relacionados a síndrome, como agressividade, dificuldade de realizar as necessidades (podendo fazer com que os animais realizem em locais não habituais), dentre outros. O exame neurológico também identifica reação dos reflexos e de nervos cranianos (Neto, 2019).

Clinicamente, para poder diferenciar de outras patologias associadas, pode-se utilizar o protocolo DISHAAAL para o clínico e o tutor monitorarem o animal e observarem se possui ou não disfunção cognitiva, segue modelo a ser utilizado conforme quadro 4.

CLASSIFICAÇÃO MANIFESTAÇÕES DISHAAAL



Quadro 4. Classificação Manifestações DISHAAAL adaptado de Landsberg 2012

Conforme a alteração descrita, o veterinário pode então realizar o diferencial clínico para com os sinais apresentados. Sabe-se atualmente que os diferenciais que podem ser apresentados pelos animais são osteoartrite, redução da audição e visão, tumor cerebral, doenças gastrointestinais, renais, endócrinas, dentre outras, no qual podem fazer com que o animal apresente por exemplo, vocalização e desorientação (GUNN – MOORE, MOFFAT, CHRISTIE, HEAD; 2007).

8. Tratamento

As intervenções terapêuticas atualmente conhecidas para a SDC são manejo dietético, ambiental e medicamentoso, sendo considerados efetivos em grande parte dos casos, por promover uma melhora no mecanismo de defesa através dos antioxidantes fornecidos na dieta e no quesito ambiental através do fortalecimento dos nervos e capacidade cognitiva (Melo, 2019).

8.1. Manejo Dietético

O manejo dietético serve como uma segunda fonte de energia a ser utilizada, segundo Pan e contribuintes (2018), animais idosos saudáveis possuem um menor metabolismo de glicose cerebral e animais que possuem a SDC, possuem um índice significativamente menor do metabolismo deste componente e observou-se que a suplementação de Triglicerídeos de Cadeia Média (MCT) melhorou o desempenho da memória nos pacientes com esta condição por fornecer ao cérebro corpos cetônicos como uma fonte de energia alternativa, desta forma, se for fornecido MCT ou Mistura de proteção cerebral (BPB em inglês, Brain Protection Blend), desenvolvido por Pan em quantidades maiores na alimentação, poderá ser utilizada por mais tempo pelo organismo, e ambos funcionam por mecanismos diferentes, visto que o MCT é hidrolisado pela lipase pancreática e é absorvido pelo duodeno, advindo da corrente sanguínea e o BPB através de substâncias que promovam o aumento de α-tocoferol e ômega 3, com a diminuição de ômega 6, causando efeito anti-inflamatório e antioxidante, estando sempre disponível para compensar a redução do metabolismo e diminuir os sinais clínicos apresentados.

Segundo Sordo (2021), administrar S – adenosil -L-metionina (SAMe) auxilia na fluidez normal das membranas celulares, além de aumentar a produção do antioxidante glutationa e quando administrados em felinos, melhoram os sinais nos testes cognitivos, observando melhores resultados em SDC leve. E apesar de não ocorrer a reversão da doença, os antioxidantes suplementados na dieta parecem impedir que mais substância beta-amiloide seja depositada, enquanto outros manejos não promovem o mesmo benefício (Gunn-Moore, Moffat, Christie e Head, 2007).

8.2. Manejo Ambiental

O enriquecimento ambiental nas disfunções cognitivas promove um estímulo mental e aumenta os níveis de atividade, fazendo com que aumente o crescimento e a sobrevivência dos neurônios, os resultados são muito benéficos, ainda mais associados com suplementação dietética com antioxidantes (Sordo e Gunn-Moore, 2021). O estímulo mental fornecido continuamente (brincadeiras, exercícios, treinamento etc.) juntamente com a suplementação dietética auxiliam beneficamente na aprendizagem e na memória, ocorrendo de forma rápida (Gunn-Moore, Moffat, Christie, Head, 2007; Melo 2016). Porém é importante ressaltar que não pode difícil de ser utilizado, evitando causar ansiedade e estresse (pois pode piorar o quadro do animal) (Bowen, Heath; 2005).

Para felinos, é importante lembrar de fornecer um ambiente para manifestar seu comportamento natural, mantendo sempre uma rotina estruturada para não afetar sua orientação temporal (Melo, 2016), porém, com gatos mais velhos que possuem a síndrome, deve se precaver antes de iniciar a mudança espacial, tomando cuidado para não promover estresse, pois pode causar o efeito reverso e promover confusão (Sordo, 2021).

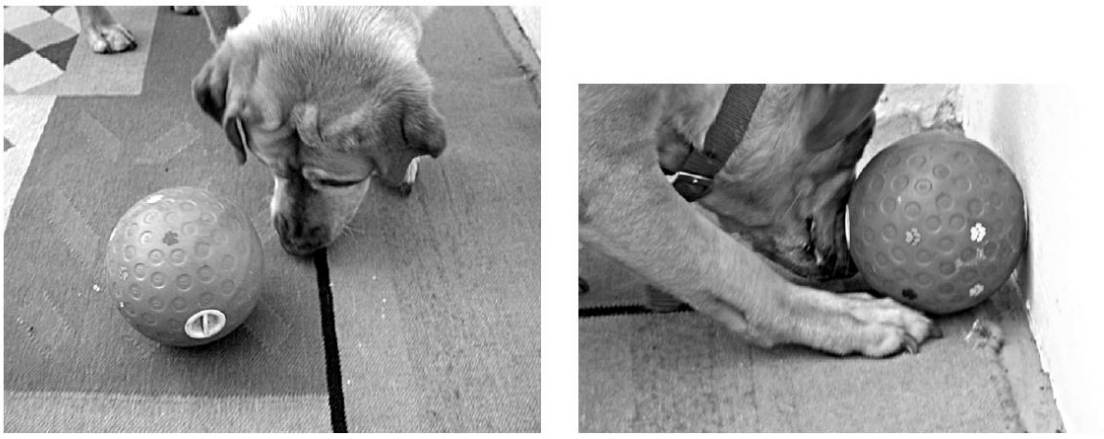


Figura 4. Enriquecimento ambiental de um cão geriatra de Bowen e Heath – Behavior problems in small animals. (2005)

8.3. Terapia Medicamentosa

Simultaneamente ao enriquecimento ambiental e dietético, existem inúmeras abordagens terapêuticas que podem ser utilizadas para auxiliar na disfunção cognitiva e podem apresentar eficácia limitada ou transitória, além disso, também possuem o objetivo de aliviar os efeitos prejudiciais dos radicais livres produzidos pelo estresse oxidativo e outros sinais clínicos apresentados pela doença (Chapagain, 2017).

A selegelina é um dos medicamentos utilizados no tratamento da disfunção pelo seu efeito antioxidante e neuroprotetor, devido a ser um inibidor seletivo e irreversível da MAO B nos cães, promove um aumento de dopamina no córtex e no hipocampo, que tem efeitos benéficos na transmissão do impulso neuronal e na diminuição dos radicais livres que são promotores de dano oxidativo, produzindo este efeito através das enzimas catalase e superóxido dismutase. Seu efeito neuroprotetor ocorre nos neurônios dopaminérgicos, noradrenérgicos e colinérgicos (Landsberg, 2006).

A nicergolina, derivado da ergolina, atua como um antagonista adrenoreceptor induzindo a vasodilatação e aumentando o fluxo sanguíneo arterial, além de inibir a agregação plaquetária, promove uma maior atividade metabólica, fazendo com que haja maior utilização de oxigênio e glicose pelo organismo, além disso, ainda possui efeito contra radicais livres, devido as suas propriedades neurotróficas e antioxidantes pela inibição a peroxidação lipídica. O seu tratamento de

forma crônica promove uma melhora na perfusão hematoencefálica em razão do aumento do oxido nítrico na síntese neuronal (Neus Bosch, 2012).

A propentofilina que é um modulador neuroprotetor de células gliais, possui funções de inibição da agregação plaquetária e na formação de trombos (Landsberg, 2006). Segundo Neus Bosch (2012), há evidências de que este medicamento pode auxiliar na função cognitiva e nas atividades diárias dos pacientes, além de aumentar o suprimento de oxigênio no cérebro sem aumentar a demanda de glicose.

TERAPIA MEDICAMENTOSA

TIPO DE MEDICAMENTO	CLASSE	EFEITO	DOSES
SELEGELINA	INIBIDOR DA MONOAMINA OXIDASE	ANTIOXIDANTE EFEITO NEUROPROTETOR	0,25 - 1,0 MG/KG VO SID
NICERGOLINA	BLOQUEADOR ADRENÉRGICA ALFA-1	MELHORA CIRCULAÇÃO CEREBRAL EFEITO ANTIOXIDANTE	0,25 - 0,5 MG / KG
PROPENTOFILINA	INIBIDOR DA FOSFODIESTERASE	EFEITO ANTIOXIDANTE EFEITO NEUROPROTETOR	3 - 5 MG / KG VO BID

FONTE: ADAPTADO PELO AUTOR

Quadro 5. Terapia medicamentosa utilizada nos animais de companhia para a síndrome da disfunção cognitiva.

9. Prognóstico/ Sobrevida

A sobrevida do animal depende exclusivamente de quando é feita a intercepção do tutor frente aos sinais apresentados pelo animal e pela interpretação realizada pelos médicos veterinários. Quando o diagnóstico é dado nas fases mais avançadas da doença, a qualidade de vida do animal já foi afetada (Sousa e Souza, 2018).

O prognóstico em referência a cães, é muito melhor quando comparado aos gatos, pois quando tratada com antecedência suficiente, a progressão da doença pode ser menor, ao ponto de outras doenças substituírem a demência apresentada pelo animal como condição limitante (Bowen; Heath, 2005).

10. Discussão

Apesar de o envelhecimento e a síndrome da disfunção cognitiva ainda não possuírem uma fisiopatogenia estabelecida, há em questão as várias teorias de como ocorre estes processos nos animais, muitos autores chegam a afirmar que estão relacionadas as questões de danos oxidativos, vasculares ou acúmulo de substâncias que levam ao dano neuronal, porém a substância relacionada não é muito bem definida entre os autores.

Muitos acreditam que em decorrência da similaridade entre o Alzheimer que ocorre em humanos e a disfunção cognitiva que ocorre nos animais domésticos, ambas as patogenias possuem processos análogos, entretanto já foi confirmado que apesar disso os acúmulos são distintos, já sendo conhecido de que os cães não possuem emaranhados neurofibrilares, enquanto nos felinos já é possível ser identificado.

Outro fator de grande importância que deve ser analisado é o valor de corte definido pelo protocolo DISHAAAL, que por vezes, muitos autores alteram entre os valores de definição, não possuindo um valor padrão, como mostra a tabela 1.

VALORES DE CORTE		
Autores	**Score**	**Descrição**
Purina Institute (2010)	0-3 4 a 15 16 a 22 > 33	Normal Leve Moderado Severo
Salvin (2011)	0 - 49 > 50	Não possui SDC Possui SDC
R. Fast e T. Schutt (2013)	0 - 10 11 a 15 > 15	Sem SDC ou Normal Baixo ou Borderline Possui SDC
Pan (2018)	> 30 < 30	Marcado Leve
Vikartovska (2021)	0 a 7 8 a 23 24 a 44 45 a 95	Normal Comprometimento leve Moderado Severo

Tabela 1. Valores de Corte do Protocolo DISHAAAL adaptada pela autora

Dentre os autores citados, grande maioria eles utilizavam a categorização de 0 para não possuindo, 1 para leve, 2 para moderado e 3 para marcado, quando avaliada cada subcategoria dos grupos, exceto pelo Vikartovska que avaliava de 0 a 5, sendo seu método de avaliação pela quantidade de vezes que o animal apresentada a alteração comportamental dentro de cada período, conforme mostra a tabela 2.

Frequência	
Valor	**Descrição**
0	Comportamento anormal nunca foi observado
2	Comportamento anormal observado pelo menos 1 vez nos ultimos 6 meses
3	Comportamento anormal observado pelo menos 1 vez no mês
4	Comportamento anormal observado 2 a 4 vezes no mês
5	Comportamento anormal observado diversas vezes na semana

Fonte: Adaptado de Vikartovska 2021

Dentre os autores avaliados, os que melhor apresentam os valores de corte são o Instituto Purina (2010) e o Vikartovska (2021), sendo o ideal avaliado o segundo autor, devido a levar em consideração a quanto tempos as alterações comportamentais foram iniciadas.

11. Conclusão

A síndrome da disfunção cognitiva é uma síndrome comum e recente, que vem despertando o interesse de variados profissionais, por esta razão ainda vem sendo intimamente estudada. Pela disfunção acometer animais idosos e causar alteração no organismo, sendo exclusivamente no sistema nervoso, acaba afetando a relação entre o proprietário e o animal por acometer a parte comportamental do animal, fazendo com que o animal tenha lapsos de memória. É fundamental ter conhecimento de como a doença se desenvolve, dos sinais clínicos que são apresentados e de como é possível diagnosticá-la para então poder realizar o devido tratamento prévio, porém a doença é subdiagnosticada pelos profissionais que não possuem o conhecimento sobre a doença e pelos tutores que acabam considerando

comum em decorrência da idade. É de grande necessidade que o veterinário oriente os tutores para fornecer a qualidade de vida devida aos animais.

12. Referências

Adams, VJ, Morgan, DM, & Watson, P. (2018). *Envelhecimento saudável e a ciência da longevidade em cães. Parte II: uma perspectiva de curso de vida. Companion Animal, 23 (9), 514–522.* doi: 10.12968 / coan.2018.23.9.514

Bellows, J., Colitz, C. M. H., Definindo o envelhecimento saudável em animais idosos e diferenciando envelhecimento saudável de doença. JAVMA, Vol 246, No. 1, January 1, 2015 (77-89). https://doi.org/10.2460/javma.246.1.6

Benzal, Alejandro & Rodríguez, Alba. (2016). Recent developments in Canine Cognitive Dysfunction Syndrome. Pet Behaviour Science. 47. 10.21071/pbs.v0i1.3996.

BOWEN, Jon; HEATH, Sarah. GERIATRIC behavioural issues. *In*: BOWEN, Jon; HEATH, Sarah. **Behavior problems in small animals**: pratical advice for the veterinary team. 1. ed. Elsevier: Saunders Ltd., 2005. v. 1, cap. 7, p. 59-72. ISBN 9780702027673.

Cavalcanti, J. L. de Sá., Engelhardt E. (2012). Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. Revista Brasileira de Neurologia, 48 (4): 21-29, 2012. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-666936

Chapagain, D., Range, F., Huber, L. & Viránvi, Z. (2018). Envelhecimento Cognitivo em Cães. Gerontology, 64 (2), 165 – 171. Doi: 10.1159/000481621

Chapagain, D., Wallis, LJ, Range, F., Affenzeller, N., Serra, J., & Virányi, Z. (2020). *Mudanças comportamentais e cognitivas em cães idosos: Sem efeitos de uma dieta enriquecida e treinamento ao longo da vida. PLOS ONE, 15 (9), e0238517.* doi: 10.1371 / journal.pone.0238517

DEWEY, Curtis Wells; DAVIES, Emma S.; XIE, Huisheng; WAKSHLAG, Joseph J. Canine Cognitive Dysfunction: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Canine Cognitive Dysfunction, Elsevier, ano 19, v. 49, ed. 3, p. 5477 – 499. DOI https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.01.013. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561619300233?via%3Dihub. Acesso em: 6 de set. 2021.

Fast, R., Schütt, T., Toft, N., Møller, A., & Berendt, M. (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(4), 822–829. doi:10.1111/jvim.12109

Fortney, D. William; Geriatrics and Aging; in Geriatrics and Gerontology of the dog and Cat. Hoskins D. Johnny. 2nd edition Saunders, 2004

Gunn-Moore, D., Moffat, K., Christie, L.-A., & Head, E. (2007). *Disfunção cognitiva e neurobiologia do envelhecimento em gatos. Journal of Small Animal Practice, 48 (10), 546–553.* doi: 10.1111 / j.1748-5827.2007. 00386.x

Hoskins D. Johnny; The Nervous System in Geriatrics and Gerontology of the dog and cat. Saunders. Missouri 2004

Landsberg, GM, Denenberg, S., & Araujo, JA (2010). *Disfunção cognitiva em gatos: uma síndrome que costumávamos considerar como "velhice". Journal of Feline Medicine and Surgery, 12 (11), 837-848.* doi: 10.1016 / j.jfms.2010.09.004

Landsberg, GM, Nichol, J., & Araujo, JA (2012). *Síndrome de disfunção cognitiva. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 42 (4), 749-768.* doi: 10.1016 / j.cvsm.2012.04.003

MELO, T. R. **Síndrome da Disfunção Cognitiva em felinos**: Revisão de literatura. [Cognitive Dysfunction Syndrome in cats: Review]. 2016. 54f. Monografia (Residência em Clínica Médica) – Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016

NETO, João Pedro de Andrade. Doenças degenerativas: Síndrome da disfunção cognitiva. *In*: JERICÓ, Márcia Marques; KOGIKA, Márcia Mery; NETO, João Pedro de Andrade **TRATADO de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1. ed. rev. GEN | Grupo Editorial Nacional: ROCA, 2019. v. 2, cap. 21. Neurologia, p. 2074-2082. ISBN 978-85-277-2666-5.

NETO, João Pedro de Andrade. Exame Neurológico. *In*: JERICÓ, Márcia Marques; KOGIKA, Márcia Mery; NETO, João Pedro de Andrade. **TRATADO de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1. ed. rev. GEN | Grupo Editorial Nacional: ROCA, 2019. v. 2, cap. 21. Neurologia, p. 2001-2013. ISBN 978-85-277-2666-5.

NEUS BOSCH, Maria; PUGLIESE, Marco; GIMENO-BAYÓN, Javier; RODRÍGUEZ, Manuel José; MAHY, Nicole. Dogs with Cognitive Dysfunction Syndrome: A Natural Model of Alzheimer's Disease. **Cognitive Dysfunction in Dogs**, Bentham Science Publishers, ed. 9, p. 298-314, 2012.

Pan Y, Landsberg G, Mougeot I, Kelly S, Xu H, Bhatnagar S, Gardner CL and Milgram NW (2018) Efficacy of a Therapeutic Diet on Dogs With Signs of Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS): A Prospective Double Blinded Placebo Controlled Clinical Study. Front. Nutr. 5:127. doi: 10.3389/fnut.2018.00127

Prpar Mihevc S and Majdicˇ G (2019) Canine Cognitive Dysfunction and Alzheimer's Disease – Two Facets of the Same Disease? Front. Neurosci. 13:604. doi: 10.3389/fnins.2019.00604

Quimby J, Gowland S, Carney HC, DePorter T, Plummer P, Westropp J. 2021 AAHA/AAFP Feline Life Stage Guidelines [published correction appears in J Feline

Med Surg. 2021 Aug;23(8):NP3]. *J Feline Med Surg*. 2021;23(3):211-233. doi:10.1177/1098612X21993657

Scuderi, C., Golini L. (2021). Envelhecimento cerebral com e sem sucesso em animais de estimação: mecanismos fisiopatológicos por trás dos sinais clínicos e benefícios potenciais da intervenção nutricional de palmitoiletanolamida. *Animals*. 2021; 11 (9): 2584. https://doi.org/10.3390/ani11092584

Sordo L, Gunn-Moore DA. Cognitive dysfunction in cats: Update on neuropathological and behavioural changes plus clinical management. *Vet Rec*. 2021;e3. https://doi.org/10.1002/vetr.3

Sordo, L., Breheny, C., Halls, V., Cotter, A., Tørnqvist-Johnsen, C., Caney, SMA, & Gunn-Moore, DA (2020). *Prevalência de doenças e mudanças comportamentais relacionadas à idade em gatos: passado e presente. Veterinary Sciences, 7 (3), 85.* doi: 10.3390 / vetsci7030085

SOUSA, André Vieira; SOUZA, Laura Fernanda Condota Borba de. Síndrome da disfunção cognitiva em cães – revisão de literatura. **Ciência Veterinária UniFil**, [S.l.], v. 1, n. 3, p. 121-137, mar. 2019. ISSN 2595-7791. Disponível em: <http://periodicos.unifil.br/index.php/revista-vet/article/view/990>.

Vikartovska Z, Farbakova J, Smolek T, Hanes J, Zilka N, Hornakova L, Humenik F, Maloveska M, Hudakova N and Cizkova D (2021) Novel Diagnostic Tools for Identifying Cognitive Impairment in Dogs: Behavior, Biomarkers, and Pathology. Front. Vet. Sci. 7:551895. doi: 10.3389/fvets.2020.551895

Vite, CH, & Head, E. (2014). *Envelhecimento no cérebro canino e felino. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 44 (6), 1113-1129.* doi: 10.1016 / j.cvsm.2014.07.008

ZACHARY, James F.; MCGAVIN, M. Donald. **Bases da Patologia em Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. ISBN 978-85-352-5039-8.

AUTORIZAÇÃO PARA DIVULGAÇÃO DE TEXTO INTEGRAL NO CATALOGO ON-LINE DA BIBLIOTECA DR MILTON SOLDANI AFONSO E CÓPIA

Eu, Natália Pereira Correia, abaixo identificado(a) como autor(a), autorizo a biblioteca da Universidade Santo Amaro a divulgar, gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação abaixo descrita, de minha autoria, em seu site, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, a partir da data de hoje.

Título da publicação:

Síndrome da disfunção cognitiva - revisão de literatura

DADOS SO AUTOR(A)

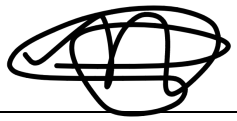
Nome do aluno: Natália Pereira Correia

RA: 3557260

Curso: Medicina Veterinária

RG: 53.597.440-1

Data: 17/01/2022



Assinatura