

SÍNDROME DA DISFUNÇÃO COGNITIVA CANINA: REVISÃO

CANINE COGNITIVE DYSFUNCTION SYNDROME: REVIEW

Resumo: A busca por melhorias na saúde e na nutrição dos animais de companhia faz com que estes tenham a vida prolongada e, naturalmente, predispõe os mesmos ao aparecimento de alterações características da idade avançada. Assim, o objetivo com o presente trabalho foi revisar a literatura disponível acerca da síndrome da disfunção cognitiva canina (SDCC), classificada como uma desordem de caráter neurodegenerativo crônico e progressivo, que acomete animais idosos e apresenta como principais queixas alterações comportamentais. Muitas vezes a SDCC é subdiagnosticada, principalmente devido à percepção errônea, por parte dos tutores, de que alguns comportamentos anormais são provenientes da senilidade e não oriundos de algo patológico. Diagnósticos em fases iniciais possibilitam melhor prognóstico, o que faz importante o entendimento da afecção, sua origem e progressão. Compreender as abordagens terapêuticas e sua melhor implementação podem significar ganho na qualidade de vida do cão e na relação tutor-animal.

Palavras-chave: Ansiedade. Comportamento. Distúrbio do sono. Neurodegeneração.

Abstract: The search for improvements in the health and nutrition of pets means that they have a longer life and, naturally, predisposes them to the appearance of changes characteristic of old age. Thus, the objective of this study was to review the available literature on canine cognitive dysfunction syndrome (CCDS), classified as a chronic and progressive neurodegenerative disorder that affects elderly animals and presents behavioral changes as its main complaints. CCDS is often underdiagnosed, mainly due to the erroneous perception, on the part of owners, that some abnormal behaviors are result of senility and are not the effect of something pathological. Diagnoses in the early stages allow for a better prognosis, which makes it important to understand the condition, its origin and progression. Understanding therapeutic approaches and their better implementation can mean gains in the dog's quality of life and in the owner-animal relationship.

Keywords: Anxiety. Behavior. Neurodegeneration. Sleep disorders.

Marianna Silva Ferreira¹

Henrique Trevizoli Ferraz²

Danyelle Rayssa Cintra Ferreira³

Cecília Nunes Moreira⁴

Ana Beatriz Gonzaga de Ávila⁵

Dirceu Guilherme de S. Ramos⁶

Klaus Casaro Saturnino⁷

1 Bacharel em Medicina Veterinária.

2 Doutor em Ciência Animal. Universidade Federal de Jataí

3 Doutora em Cirurgia Veterinária. Universidade Federal de Jataí.

4 Doutor em Ciência Animal. Universidade Federal de Jataí.

5 Bacharel em Medicina Veterinária.

6 Doutor em Ciências Veterinárias. Universidade Federal de Jataí.

7 Doutor em Ciência Animal. Universidade Federal de Jataí.

INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento é um estágio natural, no qual o organismo passa por mudanças a nível físico, fisiológico e comportamental. O investimento em saúde e

nutrição dos animais de companhia permite, cada vez mais, que a população de indivíduos idosos aumente, requerendo maior cuidado e conhecimento com doenças que possam surgir com o avançar da idade.

A síndrome da disfunção cognitiva canina (SDCC) começou a ser melhor estudada a partir deste século, sendo um tema relevante e objetivo de várias pesquisas (Landsberg et al., 2012; Benzal; Rodríguez, 2016; Fagundes; Mazzotti, 2016; Krug, 2016; Pereira, 2016; Silva et al., 2018; Sousa; Souza, 2018; Schimanski et al., 2019; Correa, 2021; Dias; Mendes, 2023), principalmente no que se refere à fisiopatologia (Youssef et al., 2016; Rodrigues, 2019; Sturza et al., 2019; Panek et al., 2021; Bastos et al., 2023), diagnóstico (Landsberg et al., 2011; Vikartovska et al., 2021; Dias et al., 2022) e tratamento (Landsberg, 2005; Alfredo et al., 2020; Ricca, 2020; Pipan et al., 2021; Simões, 2021; Alencar et al., 2022; Cidral et al., 2023; Ramalho, 2023).

Mediante o exposto, o objetivo com o presente trabalho foi revisar a etiologia, a epidemiologia, a fisiopatologia, os sinais clínicos relatados, os meios de diagnóstico, as possibilidades de tratamentos e o prognóstico da síndrome da SDCC.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão descritiva, feita a partir de trabalhos publicados na literatura, recuperados com auxílio das ferramentas digitais *Google Scholar* e *Pubmed (Medline)*,

utilizando-se os termos “síndrome”, “disfunção cognitiva” e “cão”, com seus respectivos análogos em inglês. Foram selecionados artigos e textos de livros de relevância na área da medicina veterinária, preferencialmente livros texto usados de forma didática em planos de ensino de cursos de medicina veterinária no Brasil, bem como artigos com fator de impacto da *Journal Citation Reports* (JCR) e/ou pontuação no *Citescore* com percentil de enquadramento maior que 30%.

ETIOLOGIA

O processo de envelhecimento é natural para todos os seres vivos e, com os cães, não seria diferente. O animal, ao chegar em idade mais avançada, biologicamente começa a ter declínio na sua saúde física, nas funções orgânicas, nos níveis de consciência e na resposta imune (Pereira, 2016). O cérebro é o órgão mais afetado pelo avanço da idade, pois ele consome muita energia e oxigênio, sendo que, nessa fase, suas células já apresentam maior limitação quanto ao poder de regeneração (Youssef et al., 2016; Alencar et al., 2022).

O envelhecimento não é patológico. No entanto, a SDCC pode surgir devido às alterações da senilidade, como o acúmulo em excesso de proteína beta-amiloide, a presença

de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a alteração no funcionamento da enzima monoamina oxidase (MAO) (Head et al., 2013; Sturza et al., 2019). Estudos mostram que a SDCC e a doença de Alzheimer possuem muita similaridade quanto à etiologia, sendo enfermidades provocadas pelas mesmas alterações patológicas (Bastos et al., 2023). Porém, uma característica marcante no Alzheimer é o acúmulo intraneuronal da proteína tau, precursora de emaranhados neurofibrilares. Nos cães há a presença dessa proteína, mas sem a formação desses emaranhados (Dewey; Costa, 2017).

EPIDEMIOLOGIA

A SDCC acomete cães idosos, sendo descritos relatos a partir dos sete anos de idade. Todavia, o diagnóstico é dado, com maior frequência, em animais entre 10 e 11 anos, por ser nessa idade que geralmente os sinais clínicos estão mais agravados e, consequentemente, há maior percepção por parte dos tutores, fazendo-os buscar atendimento veterinário (Silva et al., 2018). Adicionalmente, de acordo Dias et al. (2022), que avaliaram duzentos e dezessete cães, o grupo que continha animais com mais de 12 anos foi aquele que mais apresentou sinais correspondentes à SDCC.

Vale ressaltar que há variação na velocidade de envelhecimento dos cães, relacionada ao porte dos mesmos, o que faz com que cães classificados como de grande porte ou gigantes envelheçam mais precocemente (Hernandez, 2018; Correa, 2021). No entanto, na literatura consultada, não foi atribuída uma predisposição por porte e raça. Em relação ao sexo e condição reprodutiva, há controvérsias nos estudos. Azkona et al. (2009) relataram maior predominância de acometimento da SDCC em animais castrados e fêmeas, enquanto Katina et al. (2016) demonstraram não haver tal relação. É considerada a possibilidade de que haja influência do estrogênio e da testosterona na diminuição da incidência de SDCC em animais não castrados (Azkona et al., 2009).

FISIOPATOLOGIA

A SDCC tem como característica prevalente a presença em excesso da proteína beta-amiloide (Head, 2013). Esta é produzida no interior dos neurônios, a partir da quebra da proteína precursora de amiloide, sendo o transporte para o meio extracelular feito pelos axônios (Fagundes; Mazzoti, 2016). O aglomerado dessas proteínas ao redor dos neurônios forma placas senis, responsáveis por causar danos aos neurônios colinérgicos,

degeneração das sinapses, atrofia do córtex cerebral, modificações comportamentais e deficiência de percepção sensorial (Vikartovska et al., 2021). A gravidade do declínio cognitivo depende diretamente do tamanho e do local em que as placas estão situadas (Head, 2008; Alencar et al., 2022). Segundo Head (2013), o primeiro local em que há agregação é no córtex pré-frontal e, posteriormente, na região dos córtex temporal e occipital. Quadros de angiopatia amiloide cerebral são frequentes em cães idosos, devido à deposição da beta-amiloide na parede dos vasos sanguíneos, gerando modificações de permeabilidade nos mesmos e na barreira hematoencefálica, que podem culminar em pequenas hemorragias locais (Rodrigues, 2019).

Adicionalmente, com o envelhecimento do organismo as mitocôndrias se tornam menos eficientes na produção de adenosina trifosfato (ATP), levando à diminuição da produção energética e aumentando a produção de EROs (Pereira, 2016). Fisiologicamente o organismo apresenta formas de eliminação dessas moléculas, principalmente por meio dos antioxidantes, disponibilizados de duas maneiras: endógena, na qual o próprio organismo os produz, ou de fonte exógena, aqueles obtidos por meio da dieta (Manteca, 2011). Nos cães idosos há perda na eficiência

de eliminação das EROs, causando danos ao DNA e ao RNA; degeneração de lipídios e proteínas; e desmielinização. Esse processo é chamado de estresse oxidativo (Schimanski et al., 2019; Alencar et al., 2022). Devido a todos esses danos, a morte neuronal e a diminuição de neurotransmissores podem vir a ocorrer, estando diretamente ligados às manifestações de alguns sinais clínicos da SDCC (Pereira, 2016).

Por fim, a MAO tem função neuroprotetora contra aminas provenientes de dietas e está associada à inativação de neurotransmissores. No contexto anormal da MAO, em animais portadores da SDCC, ocorre a destruição de neurotransmissores adrenérgicos e a liberação de radicais livres que contribuem para o estresse oxidativo (Sousa; Sousa, 2018).

SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos mais presentes estão relacionados ao comportamento do cão e, conforme a fase da afecção, podem ser sutis ou mais evidentes (Schimanski et al., 2019). Aqueles mais frequentemente observados são: comportamento agressivo com outros animais ou com os seus tutores; desorientação; o animal passa a não reconhecer os locais em que fica habitualmente; apresenta andar

compulsivo; procura por locais pequenos, de difícil acesso e visibilidade; mantém o olhar fixo para o horizonte; e passa a apresentar diminuição ou ausência de resposta a comandos antes obedecidos, podendo vocalizar continuamente e ter perda de olfato, audição ou visão (Fagundes; Mazotti, 2016; Pirola et al., 2019).

Uma boa representação dos sinais clínicos mais frequentes é feita pelo acrônimo

DISHAAL, em que sua tradução do inglês designa, respectivamente: desorientação, interações sociais ausentes, sono/vigília alterados, higiene prejudicada, atividades irregulares, ansiedade e defasagem de aprendizado (Landsberg 2005; Landsberg et al., 2011; Landsberg et al., 2012). O Quadro 1 aborda, de maneira mais descritiva, o significado desse acrônimo e os sinais observados.

Quadro 1: Acrônimo DISHAAL, sua significação e sinais clínicos observados

Acrônimo	Significado	Sinais clínicos observados
D	Desorientação	Andar sem propósito; dificuldade em achar a saída dos locais; e olhar fixo no horizonte.
I	Interações sociais ausentes	Desinteresse ou afastamento a qualquer menção de contato, com animais ou pessoas.
S	Sono/vigília alterados	Dormir mais durante o dia e ficar acordado a noite, podendo haver vocalização.
H	Higiene prejudicada	Defecar e urinar em locais inapropriados.
A	Atividades irregulares	Redução ou ausência de atividades e interesse por brinquedos.
A	Ansiedade	Agitação; vocalização; e inquietação.
L	Defasagem de aprendizado	Redução ou ausência de respostas a comandos obedecidos anteriormente.

Fonte: Adaptado de Landsberg (2005), Landsberg et al. (2011) e Landsberg et al. (2012).

DIAGNÓSTICO

Considera-se a SDCC uma patologia subdiagnosticada, devido à dificuldade da obtenção de um diagnóstico definitivo. No

entanto, essa afirmação não se faz comprovada, por existirem apenas pesquisas regionais que demonstram tal realidade, não havendo ainda uma abordagem mais ampla, a nível global (Pereira, 2016).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico da SDCC é dificultado por não haver um teste específico, o que faz necessário a exclusão de outras doenças que possam levar a quadros com sinais clínicos semelhantes. Dentre essas estão: encefalopatias, neoplasias intracranianas, doenças endócrinas, doenças renais, distúrbios gastrointestinais e intoxicações. Exames hematológicos, bioquímicos e de imagem são ferramentas importantes, que auxiliam no processo de exclusão dessas enfermidades (Pirola et al., 2019).

Diagnóstico definitivo

Não há exames laboratoriais objetivos que detectem a SDCC em animais vivos (ChapAgain et al., 2017). No entanto, estudos ainda em desenvolvimento, de quantificação plasmática de proteína beta-amiloide, são possibilidades futuras de diagnóstico (Panek et al., 2021). Após a exclusão dos diagnósticos diferenciais, parte-se para a investigação de sinais característicos da disfunção cognitiva, o que torna interessante o uso de questionários

formulados com base no acrônimo DISHAAL (Pereira, 2016; Pirola et al., 2019).

O cérebro é um dos componentes do encéfalo (Ferraz; BorgesS, 2023) e sua visualização, através do exame de ressonância magnética, além de possibilitar a exclusão de outras afecções, também serve para verificação de modificações significativas da SDCC. As alterações mais encontradas são: atrofia cortical; dilatação ventricular; giros mais aprofundados e sulcos bem demarcados; alteração da espessura da aderência intertalâmica; regiões de infarto; e visualização de hiperintensidade na substância branca próxima aos ventrículos, devido a alterações do epitélio vascular. Ressalta-se que, mesmo que não sejam percebidas alterações no exame de ressonância, a SDCC não pode ser descartada (Pereira, 2016). Algumas alterações visualizadas nesse exame também podem ser achadas em cães idosos sem evidência da SDCC, o que reforça a importância da utilização de questionários que buscam alterações clínicas, juntamente com os exames de imagem, para obtenção de um diagnóstico mais preciso (Babicsak; Vulcano, 2013).

O diagnóstico definitivo se dá *post-mortem*, por meio de análise histopatológica do tecido nervoso, no qual se encontra a presença de placas senis (Schimanski et al., 2019)

associadas às alterações macroscópicas cerebrais mencionadas anteriormente.

TRATAMENTO

A intervenção terapêutica em pacientes diagnosticados com SDCC visa diminuir as manifestações das alterações comportamentais e retardar a progressão da enfermidade, visto que não há cura para essa síndrome (Alfredo et al., 2020). Cabe ao médico veterinário, juntamente com o tutor, a análise e adequação de tratamentos que correspondam às necessidades de cada animal (Silva et al., 2018). Existem diversas abordagens terapêuticas relatadas, com tratamentos farmacológicos, suplementação nutricional, manejo de ambiente e comportamento, além da utilização complementar da medicina veterinária integrativa (Alencar et al., 2022).

Tratamento farmacológico

O cloridrato de selegilina tem função antidepressiva, com potencial regulação do sono. Atua na síntese e liberação de fatores de crescimento neuronal, tem função neuroprotetora e é um inibidor seletivo e irreversível da monoamina oxidase B (MAO B) (Alencar et al., 2022). A propentofilina é utilizada em cães idosos com má circulação cerebral e periférica. Ela age promovendo

vasodilatação cerebral, aumentando a circulação e oxigenação do órgão, diminuindo os processos neurodegenerativos e, consequentemente, melhorando a qualidade de vida dos cães com SDCC (Dias; Mendes, 2023).

Em pacientes com sinais de ansiedade pode-se fazer uso de medicações com inibição seletiva da recaptação de serotonina, como a fluoxetina ou a sertralina. O uso de antidepressivos tricíclicos também é viável para o tratamento da ansiedade, recomendando-se a amitriptilina e a clomipramina (Crivellenti; Borin-Crivellenti, 2023). Ansiolíticos da classe dos benzodiazepínicos (clonazepam, diazepam, axazepam e alprazolam) são recomendados para atenuar comportamentos agitados e agressivos. Tais fármacos atuam também na regulação do sono (Alencar et al., 2022).

A melatonina também pode ser usada, melhorando a qualidade do sono (Crivellenti; Borin-Crivellenti, 2023). Foram descritas funções antiinflamatórias, antioxidantes e imunomoduladoras da melatonina (Gupta et al., 2019). O antiinflamatório não esteroide carprofeno pode auxiliar na redução do acúmulo da proteína beta-amiloide, além de reduzir a inflamação advinda desse peptídeo (Alencar et al., 2022).

De acordo com Pipan et al. (2021), pesquisas de novos fármacos são realizadas eventualmente. Estes mesmos autores estudaram trinta e um cães, com idade acima de dez anos, submetidos ao tratamento exclusivo com um inibidor seletivo da enzima butirilcolinesterase (BChEi) para aumentar a acetilcolina do organismo. Com isso, todos os

tutores dos animais tratados relataram melhora comportamental, cognitiva e na interação animal-tutor.

Os medicamentos que podem ser utilizados para o tratamento de suporte, associados ou não, assim como sua posologia e modo de uso, estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2: Fármacos que podem ser usados no tratamento de cães com SDCC

Fármaco	Ação	Posologia	Modo de uso
Seleginina	Inibidor irreversível da MAO B e antidepressivo	0,5 a 1,0 mg/kg	Via oral, uma vez ao dia
Propentofilina	Vasodilatador cerebral e periférico	3,0 mg/kg	Via oral, uma vez ao dia
Fluoxetina	Inibição seletiva da recaptação de serotonina	0,5 a 1,0 mg/kg	Via oral, uma vez ao dia
Sertralina		1,0 mg/kg	Via oral, uma vez ao dia
Amitripilina	Antidepressivo tricíclico	1,0 a 2,0 mg/kg	Via oral, uma ou duas vezes ao dia
Clomipramina		1,0 a 3,0 mg/kg	Via oral, duas vezes ao dia
Diazepam	Ansiolítico e relaxante muscular	0,25 a 0,5 mg/kg	Via oral, três vezes ao dia
Axazepam	Ansiolítico	0,2 a 0,5 mg/kg	Via oral, uma ou duas vezes ao dia
Clonazepam		0,1 a 0,5 mg/kg	Via oral, uma ou duas vezes ao dia
Alprazolam		0,01 a 0,1 mg/kg	Via oral, uma ou duas vezes ao dia
Melatonina	Suplemento estimulante do sono	3,0 a 9,0 mg/kg	Via oral, uma vez ao dia, trinta minutos antes de dormir
Carprofeno	Antinflamatório não esteroidal	2,2 a 4,4 mg/kg	Via oral, uma ou duas vezes ao dia

Fonte: Adaptado de Alencar et al. (2022), Crivellenti e Borin-Crivellenti (2023) e Viana (2024).

Suplementação nutricional

O incremento de nutrientes na dieta de animais portadores da SDCC é muito importante, para que sejam supridas as necessidades fisiológicas de manutenção ou reposição dos nutrientes essenciais para o bom funcionamento do organismo. Devido às características fisiopatológicas da doença, a suplementação com antioxidantes constitui um dos principais manejos, pois apresenta a capacidade de diminuir a quantidade de EROs, tem ação antiinflamatória (consequentemente ameniza a formação de placas senis) e diminui o dano celular (Meneses; Costa, 2022). Os antioxidantes mais utilizados são: alfatocoferol, ácido ascórbico, vitaminas do complexo B, betacaroteno, selênio, flavonoides e carotenoides (Pereira, 2016).

Outros componentes importantes para implementação na dieta são os minerais, que participam do mecanismo de destoxificação dos radicais livres. Os principais minerais relatados são: o cobre, o zinco e o manganês (Pereira, 2016; Meneses; Costa, 2022). Cofatores mitocondriais, ácido lipóico e L-carnitina melhoram a eficiência mitocondrial, sendo interessantes para combater o estresse oxidativo característico da patogenia. Os triglicerídeos de cadeia média podem ser usados como fonte de energia alternativa para

o cérebro e reduzem os níveis de proteína precursora de amiloide (Schimanski, 2019).

A utilização de ácidos graxos polinsaturados, como os ômega 3 e 6, é bastante difundida na literatura e na rotina clínica, devido ao seu potencial antiinflamatório, capacidade de proteger as membranas e ajudar no funcionamento cerebral (Gupta et al., 2019). No Brasil é possível adquirir rações terapêuticas prescritas para cães com SDCC, além de formulações para a faixa etária “sênior”, as quais apresentam nutrientes que suprem as necessidades dos animais idosos (Krug, 2018).

Medicina veterinária integrativa

A cada dia a quantidade de tutores que buscam tratamentos alternativos vem aumentando (Simões, 2021). Fitoterapia e acupuntura são opções para animais com SDCC. Como exemplo, produtos compostos pela planta medicinal *Ginkgo biloba* são interessantes de se implementar na dieta dos cães idosos, pois possuem ação vasodilatadora, antiinflamatória e podem ter ação antioxidante, além de poderem inibir a enzima MAO (Alencar et al., 2022). Ricca (2020) desenvolveu uma formulação de biscoitos para cães a base de extrato de *Ginkgo biloba*, interessante para aplicação no dia a dia. No trabalho apresentado por Ramalho (2023) foi

abordada a utilização da *Cannabis* no tratamento da SDCC, devido ao seu potencial em neutralizar a proteína beta-amiloide. A acupuntura também é uma alternativa. Cidral et al. (2023) relataram a melhora de um cão diagnosticado com SDCC, associando acupuntura à terapia farmacológica. Vale ressaltar que, de acordo com os autores, houve piora dos sinais clínicos quando se aumentou o tempo entre as sessões.

Manejo ambiental e estimulação

O ambiente em que o cão vive reflete em sua saúde mental e física (Benzal; Rodríguez, 2016). Os pacientes portadores da SDCC necessitam de locais que causem pouco estresse, que sejam sinônimos de segurança e onde tenham conforto. É muito interessante a implementação de atividades que causem a estimulação das células neuronais em animais idosos, como atividades físicas que envolvam brincadeiras com alimentos, brinquedos interativos, aprendizado de novos comandos, interações com outros animais e pessoas. Toda essa estimulação pode fazer com que a evolução da doença se torne mais lenta (Manteca, 2011; Meneses; Costa, 2022).

PROGNÓSTICO

O prognóstico é bastante variável, pois não há cura para a enfermidade, dependendo de fatores como: em qual estágio a SDCC foi diagnosticada; a idade do animal; a gravidade dos sinais clínicos; a presença de doenças concomitantes; a gravidade das lesões fisiopatológicas; e a resposta individual à terapia instituída (Stelow, 2018). Em casos de desenvolvimento de comportamento agressivo, perda de qualidade de vida e dificuldade de convivência, os tutores podem optar por eutanásia (Hitchcock et al., 2024). A comunicação clara e realista sobre a patologia, acerca das possibilidades de tratamento, possíveis cenários futuros e prognóstico é de fundamental importância para que se ofereça uma melhor qualidade de vida e abordagem terapêutica satisfatória ao paciente (Landsberg et al., 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SDCC deve ser abordada de maneira especial, visto que a tendência é de que a longevidade dos cães se torne cada vez mais acentuada. Diagnósticos em fases iniciais possibilitam melhor prognóstico, o que faz importante o entendimento da afecção, sua origem e progressão. Compreender as abordagens terapêuticas e sua melhor implementação podem significar ganho na

qualidade de vida do cão e na relação tutor-animal.

REFERÊNCIAS

ALENCAR, B. P. A.; ALVES, P. A.; CHAVES, R. N. Disfunção cognitiva canina: tratamentos disponíveis. **Ciência Animal**, v. 32, n. 2, 2022.

ALFREDO, A. F.; FERRARIN, D. A.; BRITO, R. S. A.; FARIA, J. L. M.; VERARDI, A. D.; MUELLER, E. N. Avaliação de um suplemento para animais idosos no tratamento de cães com sinais clínicos sugestivos da síndrome da disfunção cognitiva canina. **Medicina Veterinária**, v.14, n. 2, 2020.

AZKONA, G.; GARCÍA-BELENQUER, S.; CHACÓN, G.; ROSADO, B.; LEÓN, M.; PALACIO, J. Prevalence and risk factors of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 5, n. 2, 2009.

BABICSAK, V. R.; VULCANO, L. C. Alterações senis do encéfalo de caninos: aspectos imaginológicos. **Veterinária e Zootecnia**, v. 20, n. 2, 2013.

BASTOS, L. R. N.; SILVA, R. N. M.; CARVALHO, A. B.; BENÍCIO, T. M. A.; FERNADES, D. L.; SILVA, M. R.; SILVA, J. A. P. C.; MEDEIROS, F. F. Síndrome da disfunção cognitiva canina e as semelhanças entre a fisiopatogenia e os sinais clínicos com a doença de Alzheimer: uma revisão sistemática de literatura. **COOPEX**, v. 14, n. 1, 2023.

BENZAL, A.; RODRÍGUEZ, A. Recent developments in Canine Cognitive

Dysfunction Syndrome. **Pet Behavior Science**, v. 1, 2016.

CHAPAGAIN, D.; RANGE, F.; HUBER, L. Cognitive aging in dogs. **Gerontology**, v. 64, n. 2, 2017.

CIDRAL, L. O.; SANTOS, S. M. T.; CAPRIGLIONE, L. G. A.; MICHELOTTO JÚNIOR, P. V.; MARIANI, L. P. R. S. Uso da acupuntura na síndrome da disfunção cognitiva canina - relato de caso. **Revista Acadêmica Ciência Animal**. v. 21, 2023.

CORREA, T. H. C. **Geriatría canina: uma abordagem sobre a síndrome de disfunção cognitiva**. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (Medicina Veterinária) - Centro Universitário do Sul de Minas, Varginha, 2021.

CRIVELLENTI, L. Z.; BORIN-CRIVELLENTI, S. **Casos de rotina em medicina veterinária de pequenos animais**. 3.ed. São Pulo: MedVet, 2023.

DEWEY, C.; COSTA, R. C. **Neurologia Canina e Felina: Guia Prático**. 3.ed. São Paulo: Guará, 2017.

DIAS, A. B; MENDES, P. F. Síndrome da disfunção cognitiva canina: Alzheimer em cães. **Pubvet**, v.17, n. 9, 2023.

DIAS, I. S.; SOARES, G. M.; LEMOS, F. O. Levantamento da presença de sinais compatíveis com alterações cognitivas senis em cães. **Pubvet**, v. 16, n. 7, 2022.

FAGUNDES, T.; MAZZOTTI G. Disfunção cognitiva canina. **Revista Científica de Medicina Veterinária**. v. 12, n. 45, 2016.

FERRAZ, H. T.; BORGES, E. M. **Manual de neuroanatomia veterinária básica**. São José dos Pinhais: Seven Publicações Acadêmicas, 2023.

GUPTA, R. C.; SRIVASTANA, A.; LALL, R. Nutraceuticals in Veterinary Medicine. **Switzerland**: Springer, 2019.

HEAD, E. A. canine model of human aging and Alzheimer's disease. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1832, n. 9, 2013.

HEAD, E.; ROFINA, J.; ZICKER, S. Oxidative stress, aging, and central nervous system disease in the canine model of human brain aging. **Small Animal Practice**, v. 38, n. 1, 2008.

HERNANDEZ, V. G. P. **Geriatrics canina: aspectos clínicos, laboratoriais e radiográficos**. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia, Goiânia, 2018.

HITCHCOCK, M.; WORKMAN, M. K.; GUTHRIE, A. P.; RUPLE, A.; FEURERBACHER, E. N. Factors associated with behavioral euthanasia in pet dogs. **Frontiers in Veterinary Sciences**. v. 11, 2024.

KATINA, S.; FARBAKOVA, J.; MADARI, A.; ZILKA, N. Risk factors for canine cognitive dysfunction syndrome in Slovakia. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 58, n. 17, 2016.

KRUG, F. D. M. **Estudo da disfunção cognitiva em cães idosos**. Dissertação (Mestrado em Veterinária) – Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Veterinária, Pelotas, 2016.

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

LANDSBERG, G. M.; DEPORTER, T.; ARAUJO, J. A. Clinical signs and management of anxiety, sleeplessness, and cognitive dysfunction in the senior pet. **Veterinary Clinics of Small Animal**, v. 41, n. 3, 2011.

LANDSBERG, G. M.; NICHOL, J.; ARAUJO, J. A. Cognitive dysfunction syndrome: a disease of canine and feline brain aging. **Veterinary Clinics of Small Animal**, v. 42, n. 4, 2012.

MANTECA, X. Nutrition and behavior in senior dogs. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 26, n. 1, 2011.

MENESES, R.; COSTA, F. Manejo nutricional e enriquecimento ambiental na disfunção cognitiva canina. **Revista Multidisciplinar em Saúde**. v. 3, n. 1, 2022.

PANEK, W. K.; MURDOCH, D. M.; GRUEN, M. E.; MOWAT, F. M.; MAREK, R. D.; OLBY, N. J. Plasma amyloid beta concentrations in aged and cognitively impaired pet dogs. **Molecular Neurobiology**, v. 58, n. 2, 2021.

PEREIRA, R. M. C. **A síndrome da disfunção cognitiva canina**. Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2016.

PIPAN, M. Z.; MIHEVEC, S. P.; STRBENC, M. Treatment of canine cognitive dysfunction with novel butyrylcholinesterase inhibitor. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 2021.

PIROLA, J. C.; FERREIRA, J. E.; SOUZA, M. T. Síndrome da disfunção cognitiva em cães. **Encontro Acadêmico de Produção Científica de Medicina Veterinária**, 18. São João da Boa Vista: Fundação de Ensino Octávio Bastos, 2019.

RAMALHO, J. P. L. **Potencial terapêutico da Cannabis na Medicina Veterinária**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos, Gama, Distrito Federal, 2023.

RICCA, M. L. M. Desenvolvimento de biscoitos veterinários contendo extrato de Ginkgo biloba. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 3, 2020.

RODRIGUES, L. L. **Avaliação das lesões do sistema nervoso central em cães senis: caracterização histológica e imuno-histoquímica**. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

SCHIMANSKI, E.; PASCOL, A. L.; REIS FILHO, N. P.; FERREIRA, M. G. P. A. Síndrome da disfunção cognitiva em cães - do diagnóstico ao tratamento. **Investigação**, v. 18, n. 6, 2019.

SILVA, B.; GNEIDING, B.; LUCIOLI, J.; TESSER, J. S.; GNEIDIND, J. E. B. O. Síndrome da disfunção cognitiva canina: revisão de literatura. **Ciência Animal**, v. 16, n. 1, 2018.

SIMÕES, A. C. G. **Medicina Integrativa em clínica de animais de companhia**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem Veterinária) – Instituto Politécnico de Porto Alegre, Escola Superior Agrária de Elvas, Porto Alegre, 2021.

SOUSA, A.; SOUZA, L. Síndrome da disfunção cognitiva em cães - revisão de literatura. **Ciência Veterinária**, v. 1, n. 3, 2018.

STELow, L. Diagnosing behavior problems: a guide for practitioners. **Small Animal Practice**, v. 48, n. 3, 2018.

STURZA, A., POPOIU, C. M.; IONICA, M.; DUICU, O. M.; OLARIU, S.; MUNTEAN, D. M.; BOIA, E. S. Monoamine oxidase-related vascular oxidative stress in diseases associated with inflammatory burden. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 15, n. 2019, 2019.

VIANA, F. A. B. **Guia Terapêutico Veterinário**. 5.ed. Lagoa Santa: Gráfica e Editora CEM, 2024.

VIKARTOVSKA, Z.; FARBAKOVA, J. S.; OLEKE, T. Novel diagnostic tools for identifying cognitive impairment in dogs: behavior, biomarkers, and pathology. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 15, n. 7, 2021.

YOUSSEF, S. A.; CAPUCCIHO, M. T.; ROFINA, J. E.; CHAMBERS, J. K.; UCHIDA, K.; NAKAYAMA, H. HEAD, E. Pathology of the aging brain in domestic and laboratory animals, and animal models of human neurodegenerative diseases. **Veterinary Pathology**, v. 53, n. 2, 2016.